

Pediyatrik metabolik hastalıklarda kardiyovasküler bulgular

Cardiovascular findings in pediatric metabolic diseases

Özlem Elkıran

Gönderilme tarihi:26.01.2019

Kabul tarihi:15.05.2019

Özet

Kardiyak bulgular pediyatrik metabolik hastalıkların birçoğuna eşlik eden önemli bir klinik sorundur. Hatta bazı metabolik hastalıklarda hastalığın ilk klinik bulgusu kardiyak bulgular olabilir. Kardiyak bulgular hastalığın seyrinde morbidite ve mortalitede önemli artışa neden olmaktadır. Kardiyomyopati metabolik hastalıklarda en sık görülen kardiyak problemdir. Bununla birlikte, mitokondriyal bozukluklar ve organik asidemilerde aritmiler, depo hastalıklarında ise kapak tutulumu daha belirgin bulgudur. Bu hastalıkların erken tanı ve tedavisi ile kardiyovasküler sorunlar da önemli bir oranda azalacaktır. Bu nedenle, metabolik hastalıklı çocukların takiplerinde kardiyak tutulum açısından mutlaka sistematik tarama yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, metabolik hastalık, kardiyovasküler bulgular.

Elkıran Ö. Pediyatrik metabolik hastalıklarda kardiyovasküler bulgular. Pam Tıp Derg 2019;12:357-366.

Abstract

Cardiac findings are an important clinical problem associated with many pediatric metabolic diseases. Even, cardiac findings may be first clinical manifestation of the disease in some metabolic diseases. Cardiac findings cause a significant increase in morbidity and mortality in the course of the disease. Cardiomyopathy is the most common cardiac problem in most metabolic diseases. However, arrhythmias are commonly seen in mitochondrial disorders and organic acidemias, while valve involvement is the most predominant finding in storage diseases. With the early diagnosis and treatment of these diseases, the cardiovascular problems will be reduced significantly. Therefore, in the follow-up of children with metabolic disease, systematic screening should be performed for cardiac involvement.

Key Words: Child, metabolic disease, cardiovascular findings.

Elkıran Ö. Cardiovascular findings in pediatric metabolic diseases. Pam Med J 2019;12:357-366.

Giriş

Metabolik hastalıklar genellikle önemli bir enzim aktivitesinin doğumsal veya edinilmiş nedenlerle azalması veya yokluğu sonucu gelişen pek çok organı etkileyen heterojen bozukluklardır. Günümüzde, doğumsal metabolik hastalıkların önemli bir bölümü ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Farklı kalıtsal özellikleri olmakla birlikte büyük çoğunluğu otozomal resesif geçişlidir. Bireysel düşünüldüğünde nadir görülen bu hastalıklar, birlikte düşünüldüğünde 1/800 gibi oranda oldukça yaygındır [1, 2]. Kalp metabolik olarak aktif bir organ olduğundan, metabolik hastalıklarda tutulma insidansı yüksek olup, farklı kaynaklarda %15-60 oranında bildirilmiştir [3, 4].

Doğumsal metabolik hastalıklar; üre siklus defektleri, karbonhidrat metabolizma

bozuklukları, aminoasit metabolizma bozuklukları, organik asidemiler, yağ asidi oksidasyon defektleri, mitokondriyal hastalıklar, pürin ve pirimidin bozuklukları, lizozomal depo hastalıkları ve kolesterol biyosentez bozuklukları olarak sınıflandırılabilir [5].

Olguların çoğunda altta yatan mekanizma metabolik yolakta görevli proteini kodlayan genin mutasyonudur. Bu mutasyon sonucu farklı substratların sentezi veya katabolizmasındaki anormallikler toksik metabolitlerin birikimine neden olmaktadır [6].

A.Kardiyak tutulum tipleri ve patofizyolojisi

Doğumsal metabolizma hastalıklarında kardiyak tutulum; hipertrofik, dilate veya restriktif tipte kardiyomyopati (KMP), ritim bozuklukları, kapak bozuklukları ve konjenital kardiyak yapısal bozukluklar şeklinde olabilir. Bazı

metabolik hastalıklarda kardiyak tutulum birden fazla tipte görülebilir. Çocuklardaki tanımlanabilir KMP nedenlerinin yaklaşık %30'unu kalıtsal metabolik bozuklukların oluşturduğu tahmin edilmektedir [7-9].

Pompe hastalığı ve yağ asidi oksidasyon defektli olgularda kardiyak bulgular klinik fenotipe hakimdir. Glikojen depo hastalıkları (GDH) ve mukopolisakkaridozların bazı tiplerinde kardiyak tutulum rastlantısal olarak saptanabilir. Bazı mitokondriyal hastalıklarda ise başlangıçta etkilenen tek organ kalp olabilir [2].

Metabolik hastalığı olan çocuklarda kardiyak tutulumun tipi ve patofizyolojisi üç temel mekanizmayı kapsamaktadır (Tablo 1).

1. Depomaddelerinin kardiyak miyositlerde birikimi sonucu hücrel hasar oluşumu: Depo hastalıkları bu grup hastalıklardandır. Bu

hastalarda kardiyak belirtiler depo hastalığının tipine göre yenidoğan döneminden geç çocukluk dönemine kadarki evrelerde ortaya çıkabilir. KMP ve kalp kapak bozuklukları ön plandadır.

2. Toksik ara metabolitlerin birikimine ikincil miyozit apoptozisi: Organik asidemiler bu grup hastalıklara örnek verilebilir. Bu hastalarda kardiyak belirtiler ön plandadır ve hastalığın erken evrelerinde görülür. Sıklıkla KMP ve ritim bozuklukları saptanır.

3. Bozulmuş enerji üretimi: Karnitin eksikliği, yağ asidi oksidasyon bozuklukları ve mitokondriyal hastalıklarda görülen mekanizmadır. Bu olgularda kardiyak tutulum hastalığın erken evrelerinde olur ve sıklıkla KMP ve ritim bozuklukları şeklinde bulgu verir. Daha önemlisi, kardiyak tutulumun saptanması, sıklıkla altta yatan metabolik hastalık tanısının konmasına neden olabilir.

Tablo 1. Metabolik hastalıklarda kardiyak tutulum.

Patofizyoloji	Bozulmuş enerji üretimi	Depo maddelerinin kardiyak miyositlerde birikimi	Toksik ara metabolitlerin birikimi
Hastalıklar	Karnitin eksikliği, Yağ asidi oksidasyon bozuklukları, Mitokondriyal hastalıklar	Depo hastalıkları	Asidemiler
Kardiyak bulguların başlangıcı	Yenidoğan döneminden erken çocukluk çağına kadar	Geç bebeklik döneminden çocukluk çağı süresince	Yenidoğan döneminden çocukluk çağı süresince
Kardiyak bulguların özellikleri	Kardiyomyopati Ritim bozuklukları	Kardiyomyopati Kapak bozuklukları	Kardiyomyopati Ritim bozuklukları

Olguların çoğunda özellikle hastalığın ilerleyen aşamalarında birden fazla mekanizma hastalık sürecine katkıda bulunabilir [2, 3, 5, 7, 10].

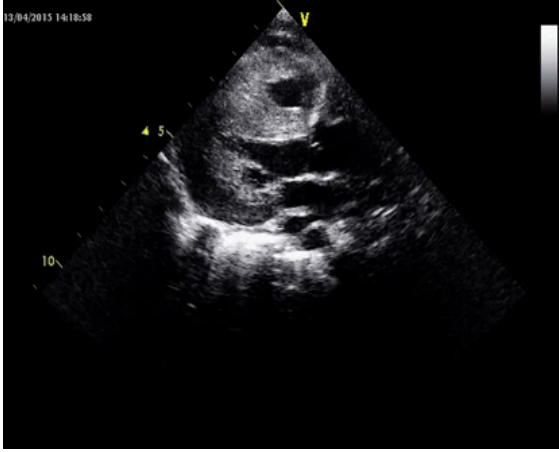
A.1. Depo maddelerinin kardiyak miyositlerde birikimi

Kardiyak miyositlerin depolanmış substratla progresif infiltrasyonu, depo bozukluklarında temel patofizyolojik mekanizmadır. Hipertrofik KMP, depo hastalıklarının en iyi bilinen kardiyak bulgusu olmakla birlikte, kapak tutulumları ve ritim bozuklukları da bildirilmiştir [2].

Glikojen depo hastalıkları, glikojenin sentezi veya yıkımında rol oynayan proteinlerde problem sonucu meydana gelir. Sıklığı yaklaşık 1/20000-43000'dir. GDH'nda öncelikli olarak kas ve karaciğer tutulumu olmakla birlikte, bazı alt tiplerde kardiyak tutulum da görülür.

Tip II GDH olarak bilinen Pompe hastalığı, lizozomal asit 1,4 glikozidaz (asit maltaz) aktivitesinde eksiklik sonucu oluşur. İnsidansı 1/40000 canlı doğumdur. Otozomal resesif kalıtmalıdır. Pompe hastalığının şiddeti, hızlı ilerleyen infantil başlangıçlı formdan, yavaş ilerleyen geç başlangıçlı miyopatik forma kadar

değişkendir. İnfantil tip Pompe hastalığı kardiyak tutulumun en sık görüldüğü (%50-92) ve en fatal seyreden alt tiptir. Hayatın ilk aylarında başlayan hipotoni, jeneralize kas güçsüzlüğü, emme güçlüğü, hepatomegali görülür. Bu bebeklerin çoğunda 6 aylıktan önce KMP (her iki ventrikülün masif hipertrofisi) gelişir (Resim 1) ve sıklıkla konjestif kalp yetersizliği semptomları eşlik eder. Elektrokardiyogram (EKG)'de PR aralığı kısadır, geniş QRS kompleksi ve biventriküler hipertrofi bulguları görülebilir. Ek olarak, çocuklarda başlıca prematüre ventriküler ekstrasistoller olmak üzere belirgin ektopi ve hatta ventriküler taşikardi saptanabilir. Diğer yandan, geç başlangıçlı Pompe hastalığında kas tutulumu daha yavaş ilerler ve kardiyak bulgular genellikle belirgin değildir. GDH tip III'te sol ventrikülde simetrik hipertrofi en sık görülen (%30-80) ekokardiyografik bulgudur [10-14].

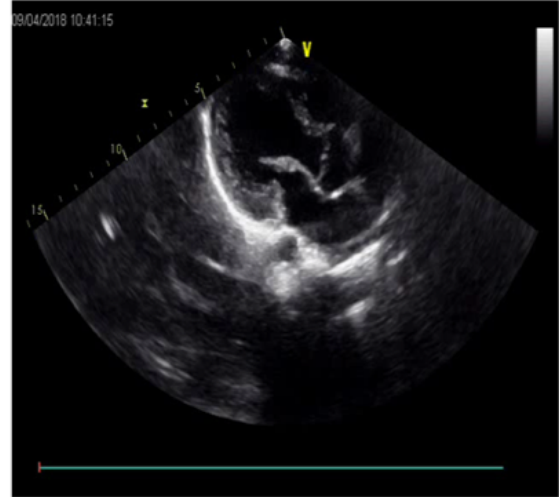


Resim 1. Pompe hastalığında transtorasik ekokardiyografide sağ ve sol ventriküldeki belirgin hipertrofi bulgusu.

Danon hastalığı, GDH tip II b veya psödopompe hastalığı olarak da adlandırılır. X'e bağlı kalıtımla geçer ve lizozomal ilişkili membran protein-2 eksikliği sonucu görülür. İlk olarak KMP, mental retardasyon ve kas güçsüzlüğü olan bir hastada tanımlanmıştır. Prognoz oldukça kötüdür. Ekokardiyografik olarak hipertrofik ve dilate KMP görülebilir. Danon hastalığının hipertrofik KMP olgularının %1'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Erişkinlikte erken dönemlerde ilerleyici son dönem kalp yetersizliği görülür. EKG'de Wolf Parkinson White (WPW) sendromu bulgusu siktir. WPW sendromu ve hipertrofik KMP birlikteliğinde Danon hastalığı düşünülmelidir.

Bu hastalarda yaşamı tehdit eden aritmilere sık rastlanmaktadır [15, 16].

Glikozaminoglikanları parçalayan lizozomal enzimlerin mutasyonları sonucu görülen hastalıklar mukopolisakkaridozlar olarak adlandırılır. Kardiyak tutulum başlıca tip 1, 2, 6 ve 7'de görülür. Kalp kapak hastalıkları, koroner sorunlar, aritmiler başlıca kardiyak problemlerdir. Kardiyak tutulum özellikle mukopolisakkaridoz tip 1, tip 2, tip 6 ve 7'de görülmektedir. Ağır formdaki hastaların hemen hepsinde, hafif formdaki hastalarda ise değişik oranlarda kardiyak tutulum saptanır. En sık mitral ve aort kapağında ilerleyici kalınlaşma sonucu kapak yetersizliği ve darlığı meydana gelir ve progresif olarak ilerler. Bazı hastalarda pulmoner hipertansiyon ve az sayıda hastada endokardiyal tutulum bildirilmiştir (Resim 2) [17-19].



Resim 2. Mukopolisakkaridoz-Tip 2'de (Hunter hastalığı) transtorasik ekokardiyografide mitral kapakta kalın ve miksomatöz görünüm.

GM1-gangliosidozis, beta-galaktozidaz enzim eksikliği sonucunda gelişen otozomal resesif kalıtım gösteren bir lizozomal depo hastalığıdır. Klinik bulgular genellikle yenidoğan döneminde ortaya çıkmaktadır. Gelişme geriliği, kaba yüz görünümü, ekstremitelerde ödem, hipotoni, hepatosplenomegali ve iskelet deformiteleri gibi bulgular görülebilir. Kemik iliği aspirasyonunda depo hücreleri saptanabilir. Kalp tutulumu olarak kardiyomyopati görülebilir. Prognozu oldukça kötü seyirli olan GM1-gangliosidozis hastaları erken çocukluk döneminde kaybedilmektedir. Ailelere genetik danışmanlık hizmeti verilmelidir [20].

Nadir görülen bir diğer lizozomal depo hastalığı olan GM2 gangliosidozis, heksozaminidaz enziminin eksikliği sonucunda çeşitli fonksiyonel bozukluklara bağlı gelişen nörodejeneratif bir hastalıktır. Üç klinik formu vardır. Sandhoff hastalığı olan hastalarda hepatosplenomegali sık görülen bir klinik bulgu olmasına karşın kardiyak tutulum oldukça nadir görülür. Kardiyak bulgular arasında kardiyomegali, valvülopati, hipertrofik ve dilate kardiyomyopati tanımlanmıştır. Hastalarda nörolojik semptomlar başlamadan önce de kardiyak tutulum gelişebilir [20, 21].

Serebrohepatorenal sendrom olarak da adlandırılan Zellweger sendromu, olgunlaşmış eritrositler hariç vücuttaki tüm hücrelerde ve membranların yapısında bulunan bir organel olan peroksizomların eksikliği veya yokluğu ile karakterize bir hastalıktır. Çok uzun zincirli yağ asitlerinde artış ve eritrositlerde plazmolojenlerde azalma saptanır. Bu maddelerin değişik organlarda birikimi gelişme geriliği, solunum yolu enfeksiyonlarında artış ve karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonlara neden olur. Bu sendromda ventriküler septal defekt, patent duktus arteriosus ve aortik ark anomalileri gibi çok çeşitli konjenital kalp hastalıkları da görülebilmektedir [22, 23].

Fabry hastalığı X'e bağlı kalıtılan glikosfingolipid metabolizma bozukluğudur. Fabry hastalığında çocuklarda kardiyak tutulumun en yaygın tipi sol ventrikül hipertrofidir ve erken yaşta ortaya çıkabilir. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik işlev bozukluğu, aort dilatasyonu, atriyoventriküler iletim bozuklukları, atriyal ve ventriküler aritmiler, ani kardiyak ölüm, kalp kapaklarında yetersizlik ve hipertansiyon da görülebilir [24, 25].

Depo hastalıklarının ilerleyen dönemlerinde ilerleyici kardiyak disfonksiyona ikincil olarak yaşamı tehdit eden aritmiler görülebilir. Aritmiler, erken çocukluk döneminde Pompe ve Danon hastalığının önemli klinik bir bulgusu olmakla birlikte, diğer depo hastalıklarda aritmilere erken çocukluk döneminde sık rastlanmaz [15, 16, 26].

Kapak tutulumu, depo hastalıklarında bebeklikten adolesan döneme kadar çocukluk çağında bildirilmiştir. En sık Gaucher hastalığı, Pompe hastalığı ve mukopolisakkaridozlar da görülmektedir [18, 27]. Mukopolisakkaridozlarda

kapak tutulumunun kollajen ya da kollajenle ilgili proteinleri düzenleyen enzimlerin up-regülasyonu, makrofaj infiltrasyonu ve glikozaminoglikan birikimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [19, 28].

A.2. Toksik ara metabolitlerin birikimi

Dallanmış zincirli aminoasitler olan valin, lösin ve izolösin metabolizmasında görevli enzimlerin eksiklikleri sonucunda oluşan metabolik hastalıklar organik asidemiler olarak adlandırılır. Bu aminoasitler glukoneogenez ve enerji üretiminde, yağ asidi ve kolesterol sentezinde önemli rolü olan bileşiklere metabolize olurlar. Dallanmış aminoasitlerle ilgili bozuklukların büyük kısmı organik asit birikimine neden olarak metabolik asidoz oluşturur [2].

Kardiyak etkilenme propiyonik asidemi ve metil-malonik asidemide bildirilmiştir. Enzim eksikliğine bağlı toksik ara metabolitlerin birikimi organik asidemilerde kardiyak tutulumun temel mekanizmasıdır. Propiyonik asidemili çocuklarda en sık kardiyak komplikasyon dilate KMP'dir. Dahası, propiyonik asidemili bebek ve adolesanlarda hastalığın diğer klinik bulguları henüz ortaya çıkmadan dilate KMP görülebilir [29-31]. X-bağlı kalıtılan Barth sendromunda da KMP dikkat çekicidir, hastalığın ilk bulgusu olabilir ve kötü prognozla ilişkilidir. Barth sendromunda sol ventriküler non-kompaksiyon en sık görülen KMP tipi olmakla birlikte, hipertrofik ve dilate KMP de görülebilir [32].

Propiyonik asidemili çocuklarda uzun QT sendromu izole bir semptom olarak ya da hastalığın ek bir bulgusu olarak bildirilmiştir [33]. Metil-malonik asidemi ve Barth sendromunda da aritmiler bildirilmiştir [34]. Organik asidemilerde nadiren konjenital kalp hastalığı rapor edilmekle birlikte yapısal kalp hastalıkları ile arasındaki patofizyolojik ilişki net olarak ortaya konulamamıştır [35].

Otozomal resessif geçişli bir hastalık olan herediter tirozinemi Tıp I'de tirozin aminoasidinin yıkımından sorumlu olan fumarilasetoasetat hidrolaz enzimi eksiktir. Tirozin ara metabolitlerinin hücrelere direkt toksisitesiyle ilişkili olarak başta böbrek ve karaciğer olmak üzere, kalp, sinir sistemi ve pankreasın etkilendiği klinik bir tablo gelişir. Kalp tutulumuna bağlı kardiyomyopati önemli bir klinik tablodur. EKO'da interventriküler septal hipertrofi en sık rastlanan bulgudur. Başlangıç

EKO değerlendirmesi normal olan çocuklarda sonradan kardiyomyopati gelişmez. [36].

A.3. Bozulmuş enerji üretimi

Bozulmuş enerji üretimi karnitin eksikliği, yağ asidi oksidasyon defektleri ve diğer mitokondriyal bozukluklarda kardiyak tutulumun en belirgin mekanizmasıdır. Kardiyak bulgular tipik olarak hastalığın seyrinde erken dönemlerde görülür, akut başlangıçlıdır ve klinik fenotipe göre daha baskındır. Daha önemlisi, kardiyak tutulumun saptanması, allta yatan metabolik hastalığın tanısının konulmasına neden olabilir [2].

Mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu hücrel enerjiyi başlıca kaynağını oluşturur. Bu nedenle yağ asidi oksidasyon defektlerinde KMP siktir. Süt çocukluğu döneminde tanı alan KMP'lerin yaklaşık %15'inden yağ asidi oksidasyon defektleri sorumludur. KMP uzun ve çok uzun zincirli yağ asidi defektlerinde, kısa zincirli yağ asidi defektlerinden daha fazla görülmektedir. Çok uzun zincirli yağ açıl KoA dehidrogenaz, yağ asidi metabolizmasının beta oksidasyonundaki ilk adımı katalize eder ve eksikliğinde infantil başlangıçlı hipertrofik KMP görülür [37].

Mitokondriyal DNA da mutasyon sonucu oluşan ve mitokondriyal ensefalomyopati, laktik asidoz ve inme benzeri ataklarında kombinasyonu olan MELAS sendromunda hipertrofik veya dilate KMP ve bazı olgularda sol ventriküler non-kompaksiyon görülmektedir. Bununla birlikte, literatürde pediatrik ve adolesan yaş grubunda MELAS sendromu ile ilişkili çok az KMP vakası bildirilmiştir. Sol ventrikül hipertrofisi, miyoklonik epilepsi, *red-ragged* lifler ile karakterize MERRF sendromunda ve Leigh hastalığında miyokardiyal tutulumun en belirgin bulgusudur. Mitokondriyal elektron transferi iç membranda bulunan ve kompleks I-V olarak adlandırılan protein kompleksleri tarafından gerçekleştirilir. Bu protein komplekslerindeki bozukluklar solunum zinciri defektleri olarak adlandırılır. Kompleks I-V eksikliğinde de sol ventrikül hipertrofisi görülmektedir. Bununla birlikte, çocukluk döneminde bu olguların görülme sıklığı oldukça düşüktür. Mitokondriyal bozukluklarda kardiyak aritmiler siktir. MELAS sendromu ve Leigh hastalığında WPW sendromunda artış saptanmıştır [38, 39].

Karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri iç membranından geçişinde esansiyel bir kofaktördür. Kalp kası ve iskelet kasında karnitin taşıyıcısı (OCTN2) tanımlanmıştır. Karnitin taşıyıcısında bozukluk sonucu, primer karnitin eksikliği oluşur. Tekrarlayan hipoglisemik-hipoketotik koma, aşırı düşük karnitin düzeyleri ile karakterizedir. KMP, primer karnitin eksikliği olan çocuklarda en sık görülen klinik bulgudur ve dilate KMP veya hipertrofik KMP olarak bulgu verebilir. KMP ortalama 2-4 yaşta ortaya çıkar. Bu durum, ağır karnitin eksikliğinde ortaya çıkacak değişikliklerin zaman aldığını göstermektedir. Dilate KMP'nin insidansı hipertrofik KMP'den daha yüksek olmakla birlikte, dilate KMP ile başvuran bazı hastalarda hafif derecede ventriküler hipertrofi de bulunabilir. Karnitin transport defektlerinde de KMP ve aritmiler görülmektedir [40, 41].

Son dönemlerde tanımlanan ve multisistemik bir hastalık olan konjenital glikolizasyon defektlerinde prenatal ve neonatal dönemden geç çocukluk dönemine kadar hipertrofik KMP, kalp yetersizliği ve kardiyak tamponad, perikardiyal efüzyon gibi diğer kardiyak sistemle ilişkili bulgular bildirilmiştir. Diğer yandan glikolizasyon defektlerinin bazı alt tiplerinde dilate KMP de görülür. Dilate KMP sıklıkla ölümcül seyrederek ve Dolikol kinaz I genindeki mutasyonla ilişkilidir. Bu nedenle, konjenital glikolizasyon defekti tip 1a olan çocuklar kardiyak komplikasyonlar açısından düzenli olarak ekokardiyografi ile izlenmelidir. Ayrıca, nedeni bilinmeyen KMP'si olan çocuklar, konjenital glikolizasyon defektleri açısından araştırılmalıdır [42, 43].

Bozulmuş enerji metabolizması ritim bozukluklarına da neden olmaktadır. Çok uzun zincirli ve orta zincirli açıl Ko A dehidrogenaz eksikliği olan yağ asidi metabolizma bozukluklarında yenidoğan ve küçük bebeklerde uzamış QTc süresi ve ventriküler taşikardi bildirilmiştir. Olguların çoğunda ritim bozuklukları en fazla başvuru bulgusudur ve daha da önemlisi allta yatan metabolik hastalığın tanısının konulmasına neden olabilir [44, 45]. Primer karnitin eksikliği olan çocuklarda da QTc uzaması ve ritim bozuklukları tanımlanmıştır. Ek olarak, ventriküler taşikardiye neden olan ve karnitin tedavisi ile kaybolan uzun QT sendromu rapor edilmiştir. Ventriküler fibrilasyon görülebilir. Hastalar asemptomatik olsalar bile kardiyak aritmiler nedeniyle ani ölüm

riski altındadır [41, 46]. Ek olarak, mitokondriyal DNA'daki G13513A mutasyonu gibi spesifik mutasyonların, MELAS sendromu ve Leigh hastalığında WPW sendromu riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [39, 46, 47].

B. Klinik bulgular ve tanı

Doğumsal metabolik hastalıklar, tüm sistemleri ilgilendiren çok farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilir. Öyle ki aynı metabolik hastalığı olan çocuklarda bile birbirinden çok farklı klinik bulgular olabilmektedir. Metabolik hastalıklarda görülen klinik bulgular sıklıkla non-spesifiktir ve nefes almada zorluk, hepatomegali, ödem, kardiyak üfürüm, büyüme geriliği, kalp yetersizliği hatta ani ölüm görülebilir. Bu bulgular KMP, ritim bozuklukları ve kapak disfonksiyonu gibi farklı kardiyak nedenlerle oluşabilir. Bazı olgularda kardiyak bulgular stres, açlık, ateşli hastalık, diyet değişikliği, ağır egzersiz gibi hızlandırıcı faktörler sonrası ortaya çıkabilir [48, 49].

Doğuştan metabolik hastalıklarda görülen çok farklı klinik bulgular klinisyenler için tanısal zorluk oluşturabilir. Bu nedenle ayrıntılı bir tıbbi öykü ve aile öyküsünün yanısıra dikkatli ve ayrıntılı fizik muayeneyi kapsayan sistematik bir yaklaşım gereklidir [2, 48].

Pek çok olguda metabolikasidoz, hipoglisemi, artmış kreatin fosfokinaz, laktat ve amonyak düzeyleri gibi non-spesifik biyokimyasal değişiklikler saptanır. Bununla birlikte, kesin tanı için genellikle plazma aminoasit ve açil karnitin düzeyleri, idrar organik asit profili, karnitin analizi, enzimatik assay ve hatta moleküler testler gibi daha özelleşmiş çalışmalar ve ileri laboratuvar teknikleri gereklidir. Erken yaşta elde edilecek genetik altyapı bilgisi öngörülen klinik fenotipe göre her hastaya daha bireyselleştirilmiş bir yaklaşım ve genetik danışmanlık için olanak sağlar [2, 3].

Kardiyak sorunların tanısında, EKG ve ekokardiyografik değerlendirme temel yöntemlerdir. İletim sistemi anomalileri ve ritim bozuklukları EKG veya gerekirse 24 saatlik-holter EKG ile tanımlanabilirken, kardiyak morfolojik bulgular ekokardiyografi ile kolayca saptanabilir. Telekardiyografi gibi basit görüntüleme yöntemleri kardiyak dilatasyonu gösterirken, magnetik rezonans görüntüleme ve endomyokardiyal biyopsi miyokardit gibi diğer hastalıkları dışlamada

yardımcıdır. Daha önceleri endomyokardiyal biyopsi, miyokard hastalıklarının tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilmekle birlikte invaziv olması, miyokard tutulumunun yamalı olabilmesi nedeniyle tanıda yetersiz kalması ve miyokardiyal rüptür riski taşıması nedeniyle günümüzde kullanımı kısıtlıdır. Bunun aksine, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme non-invaziv bir tekniktir ve miyokardiyal fibroz veya inflamasyon gibi miyokard anormalliklerinin değerlendirilmesinde oldukça yararlıdır. Yapılan çalışmalarda hem miyokardit tanısında hem de kardiyomyopati hastaların etiyojik değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntülemenin diagnostik değerinin endomyokardiyal biyopsiye göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir [50-53].

Günümüze kadar, doğuştan metabolik hastalıklarda görülen kardiyak problemler ile ilgili birkaç genotip-fenotip korelasyon tanımlanmıştır. Gelecekte, genotip-fenotip korelasyonunun daha fazla anlaşılması, daha uygun tedavi yaklaşımları için fırsat sağlayacak ve hastalık ifadesinin daha iyi anlaşılmasına imkan verecektir [40].

C. Tedavi ve izlem

Özellikle son on yılda metabolik hastalıkların tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Daha iyi ve hedefe yönelik tedaviler için çok sayıda çalışma yürütülmektedir. Bu hastalarda erken tanı, tedavinin gecikmeden başlanması için çok önemlidir.

Doğuştan metabolik hastalıkların tedavisi akut ve kronik olmak üzere iki ana başlıkta ele alınabilir. Kardiyak tutulum için de benzer şekilde, akut komplikasyonların tedavisi ve uzun süreli yönetim planlaması geçerlidir. Acil tedavi morbidite ve mortaliteyi önlemede çok önemlidir ve tanı şüpheli olsa bile planlanmalıdır. Akut komplikasyonların tedavisinde geleneksel ilaçlar (inotropolar, diüretikler, antiaritmik ilaçlar) ve destekleyici önlemler esastır [2, 3]. Ancak, bazı metabolik hastalıklarda kardiyak sorunlar geleneksel tedaviye dirençlidir. Örneğin primer karnitin eksikliğinde kalp yetersizliğinin temel tedavisini L-karnitin desteği oluşturur. Bu hastalarda L-karnitin desteği hastalığın doğal seyrini değiştirir ve KMP bulgularının gerilemesini sağlar, yine aritmiler üzerine olumlu etkisi de bildirilmiştir [54]. Daha önemlisi, organik asidemilerde karaciğer transplantasyonu kesin

ve kütatif tedavi seçeneğidir ve karaciğer transplantasyonu sonrası KMP tamamen düzelmiştir [29].

İnfanıl tip Pompe hastalığında enzim replasman tedavisi (ERT) ile EKG ve ekokardiyografik düzelmeye olduğu bildirilmiştir. ERT yapılmazsa hastalar sol ventrikül çıkım yolu darlığı, kalp yetersizliği, aritmiler veya akciğer enfeksiyonları ile 1 yaş içinde kaybedilir. ERT başlanan hastalarda kalp kitlesinin küçüldüğü, kardiyak fonksiyonların iyileştiği, EKG'de PR aralığında uzama ve QRS voltajında azalma gibi olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. İnfantil tip Pompe hastalığında prenatal tanı mümkündür. Gelecekteki hedef tedavi gen tedavisidir [55, 56]. Mukopolisakkaridozlar tip 1, 2, 6'da ERT ve hematopoetik kök hücre tedavisi kullanılmaktadır. Ancak, tek başına ERT tedavisinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi net değildir. Hematopoetik kök hücre tedavisi ile birlikte kullanıldığında kardiyak sistolik fonksiyonların korunmasını, hatta düzelmesini sağladığı ve sol ventrikül hipertrofinin gerilemesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir [57]. Kalp kapak hastalığı genellikle ERT'ye yanıtızdır, en iyi ihtimalle stabilize etmektedir. Ancak, yaşamın erken dönemlerinde (ilk birkaç ay içinde) ERT başlanmasının kapak tutulumunu önlediği bildirilmiştir. Bu nedenle hastalığın erken tanısı ve ERT'nin erken dönemde başlanması oldukça önemlidir [58].

Rekombinant asit a-glukosidaz (rhGAA) ile tedavi, infanıl başlangıçlı formda oldukça etkili olmakla birlikte, geç başlangıçlı formda daha az etkilidir. Bu direnç temel olarak katyondan bağımsız mannoz 6-fosfat reseptörü (CI-M6PR) yoluyla lizozomları etkileyen rhGAA'daki mannoz 6-fosfat kalıntılarının yetersizliğine bağlanmıştır. Enzim üzerindeki mannoz 6-fosfat sayısını artırarak, enzim dağılımını iyileştirmeye yönelik denemeler kısmen etkili olmuştur [59].

Sonuç olarak, doğumsal metabolizma hastalıkları olan çocuklarda eşlik eden kardiyak problemler giderek artan oranlarda tanımlanmaya başlanmıştır. Kardiyak tutulum morbidite ve mortalitede önemli artışa yol açmaktadır. Bu konuda yapılan sistematik, prospektif çalışmalar olmamasına karşın, kardiyak tutulumun metabolik hastalıkların doğal seyri üzerine olası etkileri bilinmektedir. Bu nedenle, metabolik hastalıklı çocukların takiplerinde mutlaka kardiyak tutulum açısından

sistematik tarama yapılmalıdır. Pompe tanılı ve mukopolisakkaridozlu hastalarda ilk tanı konulduğu zaman ve takipte yıllık olarak EKG ve ekokardiyografik değerlendirme yapılmalıdır [57]. Ritim açısından en az bir kez 24 saatlik holter değerlendirmesi yapılması, gereken durumlarda ise daha sık aralarla tekrarlanması gereklidir [60]. Ayrıca, KMP ve ritim bozuklukları genç hastalarda altta yatan olası bir metabolik bozukluğa işaret edebilir ve doğru tanıya yardımcı olabilir. Bu nedenle, açıklanamayan KMP ve ritim bozukluklarında, hastalar altta yatan metabolik hastalıklar açısından da değerlendirilmelidir. Kardiyak komplikasyonların özel mutasyonlarla doğrulanması durumunda hasta ve ailesine genetik danışmanlık da verilmelidir.

Çıkar İlişkisi: Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000;105:10
2. Wicks EC, Elliott PM. Genetics and metabolic cardiomyopathies. *Herz* 2012;37:598-610. <https://doi.org/10.1007/s00059-012-3659-0>
3. Evangelio A, Papadopoulou-Legbelou K, Daphnis E, et al. Cardiac manifestations of inborn errors of metabolism. *Minerva Pediatr* 2007;59:215-218.
4. Gehrman J, Sohlbach K, Linnebank M, et al. Cardiomyopathy in congenital disorders of glycosylation. *Cardiol Young* 2003;13:345-351.
5. El-Hattab AW. Inborn errors of metabolism. *Clin Perinatol* 2015;42:413-439. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.02.010>
6. Waisbren SE. Expanded newborn screening: information and resources for the family physician. *Am Fam Physician* 2008;77:987-994.
7. Wang SM, Hou JW, Lin JL. A retrospective epidemiological and etiological study of metabolic disorders in children with cardiomyopathies. *Acta Paediatr Taiwan* 2006;47:83-87.
8. Gilbert-Barness E. Review: Metabolic cardiomyopathy and conduction system defects in children. *Ann Clin Lab Sci* 2004;34:15-34.
9. Ezgu FS. Kalıtsal metabolik hastalıklar ve kalp. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2013;9:63-70.
10. Papadopoulou-Legbelou K, Gogou M, Evangelio A. Cardiac manifestations in children with inborn errors of metabolism. *Indian Pediatr* 2017;54:667-673.

11. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol* 2005;252:875-884. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0922-9>
12. Mogahed EA, Girgis MY, Sobhy R, Elhabashy H, Abdelaziz OM, El-Karakasy H. Skeletal and cardiac muscle involvement in children with glycogen storage disease type III. *Eur J Pediatr* 2015;174:1545-1548. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2546-0>
13. Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr* 2004;144:35-43. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.01.053>
14. Martinez M, Romero MG, Guereta LG, et al. Infantile-onset Pompe disease with neonatal debut: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:9186. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009186>
15. Cheng Z, Fang Q. Wolff-Parkinson-White syndrome and concentric left ventricular hypertrophy in a teenager: Danon disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.04.051>
16. Cheng Z, Fang Q. Danon disease: focusing on heart. *J Hum Genet* 2012;57:407-410. <https://doi.org/10.1038/jhg.2012.72>
17. Leal GN, de Paula AC, Leone C, Kim CA. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. *Cardiol Young* 2010;20:254-261. <https://doi.org/10.1017/S104795110999062X>
18. Cripe LH, Ware SM, Hinton RB. Replacement of the aortic valve in a patient with mucopolidosis III. *Cardiol Young* 2009;19:641-643. <https://doi.org/10.1017/S1047951109991120>
19. Bigg PW, Baldo G, Sleeper MM, et al. Pathogenesis of mitral valve disease in mucopolysaccharidosis VII dogs. *Mol Genet Metab* 2013;110:319-328. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.06.013>
20. Regier DS, Proia RL, D'Azzo A, Tiffet CJ. The GM1 and GM2 Gangliosidoses: Natural History and Progress toward Therapy. *Pediatr Endocrinol Rev* 2016;13:663-673.
21. Lee HF, Chi CS, Tsai CR. Early cardiac involvement in an infantile Sandhoff disease case with novel mutations. *Brain Dev* 2017;39:171-176. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.09.006>
22. Poggi-Travert F, Fournier B, Poll-The BT, Saudubray JM. Clinical approach to inherited peroxisomal disorders. *J Inherit Metab Dis* 1995;18:1-18.
23. Saudubray JM, Narcy C, Lyonnet L, Bonnefont JP, Poll The BT, Munnich A. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates. *Biol Neonate* 1990;58 Suppl 1:44-53. <https://doi.org/10.1159/000243299>
24. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008;94:153-158. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.104026>
25. Shanks M, Thompson RB, Paterson ID, et al. Systolic and diastolic function assessment in fabry disease patients using speckle-tracking imaging and comparison with conventional echocardiographic measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1407-1414. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.09.005>
26. Cook AL, Kishnani PS, Carboni MP, et al. Ambulatory electrocardiogram analysis in infants treated with recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med* 2006;8:313-317. <https://doi.org/10.109701.gim.0000217786.79173.a8>
27. Celik S, Erdol C, Baykan M, Gokce M, Orem C, Durmus I. Mitral valve prolapse and mitral insufficiency in two siblings with Gaucher's disease. *Images Paediatr Cardiol* 2000;2:31-34
28. Brands M, Roelants J, de Krijger R, et al. Macrophage involvement in mitral valve pathology in mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Am J Med Genet A* 2013;161:2550-2553. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36105>
29. Romano S, Valayannopoulos V, Touati G, et al. Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation. *J Pediatr* 2010;156:128-134. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.07.002>
30. Lee TM, Addonizio LJ, Barshop BA, Chung WK. Unusual presentation of propionic acidemia as isolated cardiomyopathy. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:97-101. <https://doi.org/10.1007/s10545-009-1084-1>
31. Prada CE, Al Jasmi F, Kirk EP, et al. Cardiac disease in methylmalonic acidemia. *J Pediatr* 2011;159:862-864. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.06.005>
32. Hanke SP, Gardner AB, Lombardi JP, et al. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy in Barth syndrome: an example of an undulating cardiac phenotype necessitating mechanical circulatory support as a bridge to transplantation. *Pediatr Cardiol* 2012;33:1430-1434. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0258-z>
33. Baumgartner D, Scholl-Burgi S, Sass JO, et al. Prolonged QTc intervals and decreased left ventricular contractility in patients with propionic acidemia. *J Pediatr* 2007;150:192-197. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.11.043>
34. Spencer CT, Byrne BJ, Gewitz MH, et al. Ventricular arrhythmia in the X-linked cardiomyopathy Barth syndrome. *Pediatr Cardiol* 2005;26:632-637. <https://doi.org/10.1007/s00246-005-0873-z>

35. Qadi AM, Hamadah HK, Jijeh AM, Hijazi OM, Kabbani MS. Ebstein cardiac anomaly, functional pulmonary atresia and isovaleric acidemia: A case report. *J Saudi Heart Assoc* 2014;26:170-173. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2014.01.004>
36. Arora N, Stumper O, Wright J, Kelly DA, McKiernan PJ. Cardiomyopathy in tyrosinaemia type I is common but usually benign. *J Inher Metab Dis* 2006;29:54-57. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0203-5>
37. Xiong D, He H, James J, et al. Cardiac-specific VLCAD deficiency induces dilated cardiomyopathy and cold intolerance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;306:H326-338. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00931.2012>
38. Brisca G, Fiorillo C, Nesti C, et al. Early onset cardiomyopathy associated with the mitochondrial tRNA^{Leu}((UUR)) 3271T>C MELAS mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;458:601-604. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.01.157>
39. El-Hattab AW, Scaglia F. Mitochondrial cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med* 2016;3:25. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2016.00025>
40. Papadopoulou-Legbelou K, Gogou M, Dokousli V, Eboriadou M, Evangelidou A. Dilated cardiomyopathy as the only clinical manifestation of carnitine transporter deficiency. *Indian J Pediatr* 2017;84:231-233. <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2250-8>
41. Wang ZY, Liu YY, Liu GH, Lu HB, Mao CY. L-Carnitine and heart disease. *Life Sci* 2018;194:88-97. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.015>
42. Rudaks LI, Andersen C, Khong TY, Kelly A, Fietz M, Barnett CP. Hypertrophic cardiomyopathy with cardiac rupture and tamponade caused by congenital disorder of glycosylation type Ia. *Pediatr Cardiol* 2012;33:827-830. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0214-y>
43. Kapusta L, Zucker N, Frenckel G, et al. From discrete dilated cardiomyopathy to successful cardiac transplantation in congenital disorders of glycosylation due to dolichol kinase deficiency (DK1-CDG). *Heart Fail Rev* 2013;18:187-196. <https://doi.org/10.1007/s10741-012-9302-6>
44. Wiles JR, Leslie N, Knilans TK, Akinbi H. Prolonged QTc interval in association with medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 2014;133:1781-1786. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1105>
45. Yusuf K, Jirapradittha J, Amin HJ, Yu W, Hasan SU. Neonatal ventricular tachyarrhythmias in medium chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neonatology* 2010;98:260-264. <https://doi.org/10.1159/000295713>
46. De Biase I, Champaigne NL, Schroer R, Pollard LM, Longo N, Wood T. Primary carnitine deficiency presents atypically with long qt syndrome: A case report. *JIMD Rep* 2012;2:87-90. https://doi.org/10.1007/8904_2011_52
47. Wang SB, Weng WC, Lee NC, Hwu WL, Fan PC, Lee WT. Mutation of mitochondrial DNA G13513A presenting with Leigh syndrome, Wolff-Parkinson-White syndrome and cardiomyopathy. *Pediatr Neonatol* 2008;49:145-149. [https://doi.org/10.1016/S1875-9572\(08\)60030-3](https://doi.org/10.1016/S1875-9572(08)60030-3)
48. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998;102:69.
49. Ahrens-Nicklas RC, Slap G, Ficiocioglu C. Adolescent presentations of inborn errors of metabolism. *J Adolesc Health* 2015;56:477-482. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.01.008>
50. Khan T, Selvakumar D, Trivedi S, et al. The value of endomyocardial biopsy in diagnosis and guiding therapy. *Pathology* 2017;49:750-756. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.08.004>
51. Wei S, Fu J, Chen L, Yu S. Performance of cardiac magnetic resonance imaging for diagnosis of myocarditis compared with endomyocardial biopsy: a meta-analysis. *Med Sci Monit* 2017;23:3687-3696.
52. Takaoka H, Funabashi N, Ueda M, et al. Diagnostic comparison of cardiac magnetic resonance with endomyocardial biopsy in patients with dilated cardiomyopathy: A segment-by-segment analysis. *Int J Cardiol* 2016;220:739-741. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.072>
53. Besler C, Schuler G, Lurz P. Myocarditis in the differential diagnosis of cardiomyopathies. Endomyocardial biopsy or MRI? *Herz* 2015;40:607-615. <https://doi.org/10.1007/s00059-015-4229-z>
54. Fu LJ, Chen SB, Han LS, et al. Clinical presentation and therapeutic outcomes of carnitine deficiency-induced cardiomyopathy. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2012;50:929-934.
55. Chen M, Zhang L, Quan S. Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD011539. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011539.pub2>
56. van Til NP, Stok M, Aerts Kaya FS, et al. Lentiviral gene therapy of murine hematopoietic stem cells ameliorates the Pompe disease phenotype. *Blood* 2010;115:5329-5337. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-252874>
57. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis* 2011;34:1183-1197. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9359-8>
58. Dalmau Serra J, Vitoria Minana I, Calderon Fernandez R, Cortell Aznar I. Clinical response to long term enzyme replacement treatment in children, adolescent and adult patients with Hunter syndrome. *Med Clin* 2015;145:392-398. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.06.015>

59. Basile I, Da Silva A, El Cheikh K, et al. Efficient therapy for refractory Pompe disease by mannose 6-phosphate analogue grafting on acid alpha-glucosidase. *J Control Release* 2018;269:15-23. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.10.043>
60. Disease AWGoMoP, Kishnani PS, Steiner RD, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006;8:267-288. <https://doi.org/10.109701.gim.0000218152.87434.f3>