

Mukopolisakkaridozlarda Kardiyak Tutulum

Cardiac Involvement in Mucopolysaccharidoses

**Kadir Babaoğlu, Gamze Özsoy*,
Köksal Binnetoğlu**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı
Kocaeli, Türkiye

* Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Kocaeli, Türkiye

ÖZET

Giriş: Mukopolisakkaridozlar (MPS), lizozomal depo hastalıklarının önemli bir grubudur. Literatürde yayınlanmış vaka serilerinde kardiyovasküler tutulumun MPS'ye sıklıkla eşlik ettiği belirtilmektedir. MPS'li hastalarda en sık görülen kardiyak bulgular, mitral kapakta kalınlaşma ve buna eşlik edebilen prolapsus, yetersizlik ve daha az sıklıkla darlıklardır.

Bu çalışma ile MPS tanısı alan hastalarda mukopolisakkaridozlar ve kalp tutulumunun irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 2005-2009 yılları arasında mukopolisakkaridoz tanısı nedeniyle kardiyak inceleme amacıyla bölümümüze gönderilen 11 hastanın (5 erkek, 6 kız) kardiyak bulguları geriye dönük olarak değerlendirildi. Kardiyak değerlendirme fizik muayene, elektrokardiyografi, telekardiyografi ve ekokardiyografik inceleme ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Hastaların başvuru yaşı 1,5 ile 14 yıl arasında değişiyordu ve yaş ortalaması $7,44 \pm 5,35$ (ortanca 7) yıl idi. MPS tip II ve tip IV üçer hastada saptanmıştı. Tip I iki hastada tip VI ise bir hastada mevcuttu. İki hastanın tiplendirilmesi henüz sonuçlanmamıştı. Hastaların tamamında mitral kapak, 4'ünde (%36,3) mitral kapak tutulumuna ilaveten aort kapak tutulumu ve ikisinde ise ilaveten triküspit kapak tutulumu vardı. Bir hastada interventriküler septumda ve sol ventrikül arka duvarda hipertrofi mevcuttu. Pulmoner hipertansiyon ise sadece 1 hastada saptandı. Hastaların hiçbirinde herhangi bir ritm problemi bulunmadı.

Sonuç: Mukopolisakkaridozlarda kardiyak tutulum siktir. Mitral kapak anormallikleri en sık görülen bulgudur. MPS tanısıyla takip edilen hastaların ekokardiyografik incelemeleri, asemptomatik olsalar dahi rutin olarak yapılmalı ve aralıklarla tekrarlanmalıdır. (*Güncel Pediatri 2010; 8: 48-51*)

Anahtar kelimeler: Mukopolisakkaridozlar, çocuklar, ekokardiyografi, kalp hastalıkları

SUMMARY

Introduction: Mucopolysaccharidoses (MPS) are an important group of lysosomal storage diseases. Commonly reported cardiac involvements are mitral leaflet thickening and accompanying prolapsus, regurgitation and rarely stenosis. In this study, it was aimed to evaluate cardiac involvements in patients with MPS.

Materials and Method: We studied a total of 11 children with MPS who were admitted to our department between 2005 and 2009. Cardiac status was evaluated retrospectively with telecardiography, electrocardiography and echocardiography.

Results: The ages of the patients (6 girls and 5 boys) ranged between 1.5-14 years and the mean age was 7.44 ± 5.35 (median 7) years. Each of Type II and IV were identified in three patients; type I in two and type VI in one. In two patients, MPS type has not been identified yet. Thickening of the mitral valve with or without regurgitation and prolapsus was the most common lesion seen in all patients. Additional involvement of the aortic valve was detected in 4 (36.3%) and additional involvement of tricuspid valve in 2 patients. Septal hypertrophy was found in one patient and pulmonary hypertension in another. No arrhythmia was found in any patient.

Conclusion: Cardiac involvement is frequent in MPS. Mitral valve deformation is the most frequent finding. Echocardiographic examination should be performed periodically even if the patient has no clinical signs of cardiac disease. (*Journal of Current Pediatrics 2010; 8: 48-51*)

Key words: Mucopolysaccharidoses, children, echocardiography, cardiac diseases

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Kadir Babaoğlu
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı
Kocaeli, Türkiye
Tel.: +90 262 303 87 33
Faks: +90 262 303 80 03
E-posta: babaoğluk@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 21.12.2009

Kabul Tarihi/Accepted: 10.03.2010

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Giriş

Mukopolisakkaridozlar (MPS) glukozaminoglikanların (GAG) yıkımı için gerekli olan lizozomal enzimlerin eksikliği sonucu oluşan bir kalıtsal hastalıklar grubudur. GAG'ların lizozomal depolanması ile kalp ve büyük damarlar gibi hücre, doku ve organ fonksiyonlarında bozukluklar görülür. Kardiyovasküler sistemde en sık olarak görülen tutulum kapaklarda ve koroner arterlerde görülür, ancak perikard ve aorta tutulumları da nadir değildir (1-3). Hatta fizik muayenede belirgin bulgu olmadan da ekokardiyografi ile kardiyovasküler sistem tutulumu olduğunu göstermek mümkün olabilmektedir. Otopsi çalışmalarında çoğu vakada kardiyak hipertrofi, korda tendinealarda kalınlaşma ve koroner arterlerde ileri derecede daralma olduğu da görülmüştür (4).

Bu çalışmada MPS tanısıyla takip edilen hastaların kardiyak bulgularının rutin ekokardiyografik inceleme ile araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 2005-2009 tarihleri arasında çocuk kardiyoloji polikliniğimizden takip edilen 11 hastanın telekardiyografi, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi bulguları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Ekokardiyografik inceleme Toshiba Xario model cihaz ve 3,5 ya da 5,0 mHz prob ile yapıldı. M-mode, iki boyutlu ve renkli Doppler incelemeleri yapılarak hastaların sistolik fonksiyonları, interventriküler septum ve arka duvar kalınlıkları, mitral, triküspid, aort ve pulmoner kapak yapı ve fonksiyonları belirlendi.

Bulgular

Yaşları 1,5 ile 14 yıl arasında değişen ve yaş ortalaması $7,37 \pm 5,09$ (ortanca 7) yıl olan hastaların 5'i erkek, 6'sı kız idi. Hastaların başvuru yaşları, MPS tipleri, cinsiyetleri ve ayrıntılı ekokardiyografi bulguları Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların tamamında mitral kapak, 4'ünde (%36,3) mitral kapak tutulumuna ilaveten aort kapak tutulumu, 2'sinde ise mitral kapak tutulumuna ek triküspid kapak tutulumu vardı. Bir hastada interventriküler septumda ve sol ventrikül arka duvarda hipertrofi mevcuttu. Bir hastada ise pulmoner hipertansiyon vardı. Hastalarımızın hepsinde ejeksiyon fraksiyonları normal sınırlarda saptandı. Önemli derecede mitral yetersizliği olan 3 hastada telekardiyografide kardiyomegali vardı. Elektrokardiyografide hiçbir hastada herhangi bir ritim problemi saptanmadı. Takipte 10 ve 11 nolu hastalar alt solunum yolu enfeksiyonu ve solunum yetersizliği

nedeniyle kaybedilmiştir. Diğer hastaların takipleri halen devam etmektedir. Önemli mitral yetersizliği olan hastalara kaptopril ve diüretik tedavisi başlanmıştır.

Tartışma

Kalp tutulumu olgularımızda da görüldüğü gibi değişik derecelerde olsa da MPS'nin hemen hemen bütün tiplerinde tanımlanmıştır ve ilerleyicidir (3,5). Glikozaminoglikanların endokarda ve daha nadir olarak miyokarda birikimine bağlı olarak valvuler hastalıklar ve miyokarda hipertrofi gelişir (2). Sistemik ve pulmoner hipertansiyon, koroner arter tutulumuna bağlı olarak iskemi ve buna bağlı olarak kardiyomiyopati de oluşabilir. Kardiyak tutulum, asemptomatik kapak tutulumlarından ileri derecede sol ventrikül yetmezliği, kalp yetmezliği ve erken yaşlarda ölüme kadar değişkenlik göstermektedir.

Elektriksel olarak iletken olmayan bu depo maddesi, miyokard kasılmasındaki azalmayı, EKG de voltaj süpresyonunu ve ritim problemlerini açıklayabilir. Bizim hastalarımızın hiçbirinin yüzey EKG'sinde voltaj süpresyonu, ritim bozukluğu veya koroner damar hastalığı düşündürülen iskemik bulgu ile karşılaşılmadı. Rigante ve ark. (6) ile Johnson ve ark.'nın (7) çalışmasında da bütün hastaların EKG'lerinin normal olduğu belirtilmiştir. Yirmidört saat Holter monitorizasyonunun bu vakalarda yapılması durumunda ritim problemlerinin saptanma olasılığının artacağını düşünmekteyiz.

Mukopolisakkaridozlu hastalarda en sık görülen kardiyovasküler sistem tutulumu mitral ve aort kapaklarında deformasyonla giden tutulumdur. Kapakçıklarda miksömatöz madde birikimi ile kalınlaşma ve şekil bozukluğu olduğu, bu birikimin nodüler tarzda olabileceği bilinmektedir. Kapaklarda oluşan bozukluğun önce genellikle klinik olarak sessiz kaldığı, zamanla kapak yetersizliği hatta darlığı ile sonuçlanabileceği bilinmektedir (2,5,6). Mohan ve ark.'nın (8) MPS'li 99 hastada yaptığı ekokardiyografik incelemede en sık mitral yetersizliği (MY) (%29), ardından aort yetersizliği (AY) (%16) ve mitral stenozu (MS) ve/veya aort stenozu (AS) (%12) saptanmış, mitral kapak tutulumunun çoğunlukla tip 1, 2 ve 3'de, aort kapak tutulumunun ise tip 2 ve 4'te görüldüğü söylenmiştir. Birer hastada ise pulmoner kapakda kalınlaşma ve pulmoner hipertansiyon (PH) saptanmıştır. Aynı çalışmada mitral ve aort kapak anomalilerinin, ayrıca sol ventrikül hipertrofisinin yaş ile doğru orantılı olduğu, kapak tutulum riskinin yılda yaklaşık %7 ile %16 arttığı belirtilmiştir.

Dangel ve ark.'nın (5) çalışmasında ise farklı MPS tipleri için farklı kardiyak tutulumun saptanmadığı vurgulanmıştır. Başka bir çalışmada ise aort ve/veya mitral yetersizliği sıklığı MPS I'de %89, MPS II'de %94, MPS III'te %66, MPS 4'te %33 olarak bulunmuştur (9).

Bizim hastalarımızda da en sık görülen kardiyak patoloji mitral kapakta kalınlaşma ve MY, ikinci sıklıkta ise AY'dir. Hastalarımızın çoğunda kapaklar kalın olmakla birlikte hiçbir hastada mitral kapakta darlık saptanmadı. Ancak MPS tip 2 tanısı olan 2 nolu hastada ise hafif derecede AS mevcuttu. Hastalarımızdan iki tanesinde triküspit kapakta da tutulum saptandı. Sadece bir hastada pulmoner hipertansiyon saptandı. Üst solunum yollarındaki tıkanıklığa bağlı veya göğüs deformitesinden kaynaklanan solunum problemlerine sekonder gelişecek PH yanında sol atriyum ve pulmoner venöz basınç artışları da MPS'li hastalarda PH gelişimine neden olabilir.

Mukopolisakkaridozlu hastalarda kapak tutulumu dışında septal hipertrofi de olabilir. Kapak tutulumları çok daha önce bilinmesine rağmen septal hipertrofi çok daha sonra bu hastalıkta tanımlanmıştır (3).

Çalışmamızda sadece Tip 1 MPS'li hastada kapak tutulumuna ilaveten septal hipertrofi mevcuttu.

MPS'li hastalarda ölüm riskini arttıran en önemli risk faktörünün ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşüklüğünün olduğu, diğer risk faktörlerinin ise artmış yaş ve MPS tip I olduğu belirtilmektedir (5). Bu veri ile uyumlu olarak ölen bir hastamızın EF'si de normalin alt sınırındaydı (EF:%52). Hastamızdaki ileri derecede göğüs kafesi deformitesi ve üst solunum yollarında daralma nedeniyle gelişen solunum yetmezliğinin mevcut miyokard disfonksiyonunu daha da ağırlaştırarak hastanın kaybedilmesine yol açtığı düşünüldü. Diğer hastada ise üst solunum yollarındaki tıkanıklık ve göğüs deformitesine sekonder gelişen pulmoner hipertansiyon, klinik tabloyu ağırlaştırdı ve mekanik ventilasyon sürecinde de tedaviye yanıt alınmayarak hasta kaybedildi.

Son yıllarda enzim replasman tedavileri ile sol ventrikül hipertrofileri ve duvar kalınlıklarının gerilediği ve sistolik fonksiyonların düzeldiği bildirilmesine rağmen kapaklardaki kalınlaşmanın ve bozukluğun düzelmediği bildirilmektedir (10). Temizhan ve ark. (11) MPS tip I tanılı 4 yaşındaki kız hastada 7 ay süresince

Tablo 1. Mukopolisakkaridozlu hastaların özellikleri ve ekokardiyografi bulguları

No	Yaş (yıl), cins	MPS Tanı	Fizik Muayene	Ekokardiyografi Bulguları	EF (%)
1.	14 - E	Tip 2	Üfürüm (-)	Mitral kapak kalın, MY (hafif) AY (Hafif)	65,6
2.	14 - E	Tip 2	Aort odağında 2/6 sistolik üfürüm	Mitral kapak kalın, MVP, MY (hafif) Aort stenozu (hafif), AY (hafif)	61,3
3.	1,5 - E	Tip?	Apekte 3/6 pansistolik üfürüm	Mitral kapak kalın, MVP, MY (önemli)	65,1
4.	2 - K	Tip?	Apekte klik+geç sistolik üfürüm	MVP, MY (hafif) TVP, TY (orta)	71,7
5.	14 - E	Tip 4	Erken diyastolik üfürüm+ apekte 3/6 pansistolik üfürüm	Mitral kapak kalın, MVP, MY (önemli), AY (orta)	73
6.	3,5 - K	Tip 1	Apekte klik+geç sistolik üfürüm	İntervent septum ve arka duvar kalın Mitral kapak kalın, MVP, MY (hafif-orta), AY (hafif)	68,3
7.	7 - E	Tip 1	Geç sistolik üfürüm	Mitral kapak kalın, MVP, MY (hafif)	69
8.	7 - K	Tip 4	Apekte 3/6 pansistolik üfürüm	Mitral kapak kalın, MVP, MY (önemli)	71
9.	3 - K	Tip 4	Üfürüm (-)	Mitral kapak kalın, MVP	62
10.	8 - E	Tip 6	Üfürüm (-)	Mitral kapak kalın, MVP	56
11.	14 - K	Tip 2	Apekte klik+geç sistolik üfürüm	Mitral kapak kalın ve prolabe, MY (hafif) TY, TVP, Pulmoner hipertansiyon (hafif)	79

E: erkek, K: kız, MPS: mukopolisakkaridoz, EF: ejeksiyon fraksiyonu, AY: aort yetersizliği, MVP: mitral kapak prolapsusu, MY: mitral yetersizliği, TVP: trikuspid kapak prolapsusu, TY: trikuspid yetersizliği

intravenöz yoldan haftalık rekombinan laronidaz enzim tedavisi uygulandıktan sonra kalp fonksiyonlarında gelişme saptadıklarını vurgulamışlardır. Daha yeni yayınlanan bir çalışmada ise enzim tedavisinin kardiyak tutulumdaki progresyonu etkilemediği belirtilmiştir (12).

MPS'de kapaklardaki tutulum ilerleyicidir ve hastalarda cerrahi müdahaleye gereksinim duyulabilir. Dangel ve ark'nın (5) çalışmasında takip edilen hastaların %78'inde kapaklardaki tutulumun ilerlediğini ve 3 hastada cerrahi tedavi uygulandığını belirtilmiştir. Bizim hastalarımızın üçünde önemli MY mevcuttur. Gelecekte cerrahi tedavi için aday olan bu hastalar şimdilik medikal tedavi ile kontrol altında tutulmaktadır.

Sonuç olarak, MPS'de söz konusu olan kardiyak tutulumun herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmesi ve ilerleyici olması nedeniyle, klinik olarak asemptomatik olsalar bile MPS'li hastaların düzenli aralıklarla ayrıntılı kardiyovasküler sistem incelemeleri yapılmalıdır. Ekokardiyografileri rutin olarak yapılmalı ve aralıklarla tekrarlanmalıdır. Günümüzde de enzim tedavilerinin kapak tutulumları üzerine olan etkisi sınırlıdır. Bu nedenle yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Krovetz LJ, Lorincz AE, Schiebler GL. Cardiovascular manifestations of the Hurler syndrome. Hemodynamic and angiocardigraphic observations in 15 patients. *Circulation* 1965;31:132-41.
2. Nelson J, Shields MD, Mulholland HC. Cardiovascular studies in the mucopolysaccharidoses. *J Med Genet* 1990;27:94-100.
3. Gross DM, Williams JC, Caprioli C, Dominguez B, Howell RR. Cardiovascular changes in MPS Echocardiographic abnormalities in the mucopolysaccharide storage diseases. *Am J Cardiol* 1988;61:170-6.
4. Renteria VG, Ferrans VJ, Roberts WC. The heart in the Hurler syndrome. Gross, histological and ultrastructural observations in five necropsy cases. *Am J Cardiol* 1976;38:487-501.
5. Dangel JH. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders--clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *Eur J Pediatr* 1998;157:534-8.
6. Rigante D, Segni G. Cardiac structural involvement in mucopolysaccharidoses. *Cardiology* 2002;98:18-20.
7. Johnson GL, Vine DL, Cottrill CM, Noonan JA. Echocardiographic mitral valve deformity in the mucopolysaccharidoses. *Pediatrics* 1981;67:401-6.
8. Mohan UR, Hay AA, Cleary MA, Wraith JE, Patel RG. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. *Acta Pediatr* 2002;91:799-804.
9. Wippermann CF, Beck M, Schranz D, Huth R, Michel-Behnke I, Jüngst BK. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. *Eur J Pediatr* 1995;154:98-101.
10. Braunlin EA, Berry JM, Whitley CB. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. *Am J Cardiol* 2006;98:416-8.
11. Temizhan M, Ezgü FS, Tümer L, Gündüz M, Hasanoğlu A. Mukopolisakkaridoz Tip 1'li hastada Laronidase tedavisi: 7 aylık sonuçlar. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:9-11.
12. Fesslová V, Corti P, Sersale G, Rovelli A, Russo P, Mannarino S et al. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. *Cardiol Young* 2009;19:170-8.