

LİZOZOMAL DEPO HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARIN KARDİYAK TUTULUM AÇISINDAN ARAŞTIRILMASI

Murat KARAOGLAN

Dr. Öğr. Üyesi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

E-mail: muratkaraoglan@gantep.edu.tr

ÖZET

Arkaplan/Amaç: Depo hastalıklarında metabolize edilemeyen metatobolitlerin birikimi ile kalp, kapakçık ve damarlarında anatomic ve fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Kardiyovasküler tutulumun depo hastalıklarının sıklıkla eşlik etmektedir. Mukopolisakkaridoz Tip1’li çocuklarda sık görülen kardiyak bulgular, mitral kapakta kalınlaşma ve buna eşlik edebilen prolapsus, yetersizlik ve daha az sıklıkla darlıklardır. Aksine, Gaucher hastalarında kardiyak tutulum oldukça nadir görülürken Morquio sendromunda özellikle aort kapak anomalileri ile koroner anomaliler sık görülmektedir.

Bu çalışmada lizozomal depo hastalığı bulunan çocuklarda oldukça heterojen bulgu çeşitliği bulunan kardiyovasküler anomalilerin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 2007-2019 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Metabolizma Bilim Dallarında izlenmekte olan 35 olgu dahil edilmiştir. Hastalar klinik bulgular kardiyak ekokardiografi bulguları açısından değerlendirildi. Olguların 7’si (%20) Mukopolisakkaridozis (MPS) Tip 1 (Hurler Sendromu), 16’sı (%45.7) MPS IV (Morquio Sendromu) ve 12’si (%34.3) Gaucher hastalarından oluşmakta idi.

Bulgular: Olguların 17’si erkek (%48.5), 18’i (%51.5) kız idi. Yaş ortalaması 7.57 ± 3.23 idi. Tanı yaşı ortalaması ise 4.44 ± 2.13 saptandı. MPS tip VI’lı hastaların yeni tanı almış birisi dışında tamamında mitral ve aort kapak tutulumu, bir hastada ayrıca trikuspit yetmezliği, 3 hastada da mitral valv prolapsusu saptandı. Gaucher olan iki hastada aterosklerotik değişiklikler saptandı. Bir hastada aortada yaygın aterosklerotik değişiklikler saptandı. (Porselen aorta) Dahası kardiyak yakınmalar ilk başvuru şikayeti idi. Hasta başvurudan 7 ay sonra kaybedildi. İkinci hastada aterosklerotik değişiklikler hafif idi. Morquio Sendromlu hastaların 9’unda (%56.2) kardiyak anomali saptandı. Bunlardan 5’inde aort 4’ünde mitral yetmezlik vardı. Kardiyovasküler hastalık dışı en sık bulgular osteoporoz ve göz anomalileri idi. Olguların tümünde osteoporoz (ortalama DEXA Zskoru -3.78 ± 1.21), 22’inde (%62.8) ise göz tutulumu saptandı. Kardiyak tutulum ile diğer bulgular arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışma lizozomal depo hastalığında ciddi kardiyak anomalilerinin sıklığının yüksek olduğunu ve sıklıkla mitral ve aort kapak tutulumunun bulunduğunu ortaya koymaktadır. Lizozomal depo hastalığı olan çocuk hastalar kardiyak açıdan asemptomatik görünseler dahi ekokardiografi bu hastaların izleminin ayrılmaz bir parçası olmalıdır.

Anahtar kelimeler: lizozomal depo hastalığı, mukopolisakkaridoz, kardiyovasküler tutulum, Gaucher hastalığı

EVALUATION OF CARDIOVASCULAR INVOLVEMENT in THE CHILDREN WITH LYSOSOMAL STORAGE DISEASE

ABSTRACT

Background / Purpose: The metabolite accumulation and anatomic and functional disorders occur such as the cardiac valves and veins in the lysosomal storage diseases. Cardiovascular involvement

often accompanies storage diseases. The common cardiac findings in children with mucopolysaccharidosis Type 1 are thickening of the mitral valve and accompanying prolapse, insufficiency and less frequently stenosis. On the contrary, cardiac involvement is very rare in Gaucher disease, while aortic valve and coronary anomalies are common in the Morquio Syndrome.

In this study, it was aimed to investigate the cardiovascular abnormalities and associated disorders in children with storage diseases.

Material and Method: The study included 35 cases who were followed up in Gaziantep University, at Department of Pediatric Endocrinology and Metabolism between 2007-2016. The patients were evaluated in terms of clinical findings and cardiac echocardiography findings. Seven (%20) of the cases were Mucopolysaccharidosis (MPS) Type 1 (Hurler Syndrome), 16 (%45.7) MPS IV (Morquio Syndrome) and 12 (%34.3) Gaucher patients.

Results: Of the cases, 17 (%48.5) and 18 (%51.5) were male and female. The average age was 7.57 ± 3.23 . Mean of diagnosis age was 4.44 ± 2.13 . Except for a newly diagnosed patient with MPS type VI, all of them had mitral and aortic valve involvement, one patient also had tricuspid insufficiency, and 3 patients had mitral valve prolapse. Atherosclerotic changes were detected in two patients with Gaucher Disease. The common atherosclerotic changes were detected in one patient in the aorta. (Porcelain aorta) Moreover, cardiac complaints were the first complaint. The patient died after 7 months. Atherosclerotic changes were mild in the second patient. Cardiac abnormalities were detected in 9 (%56.2) of children with Morquio Syndrome. 5 of them had mitral insufficiency in 4 of the aorta. The most common findings except cardiovascular disease were osteoporosis (mean DEXA Zskoru; -3.78 ± 1.21) and eye anomalies (n=22;). No correlation was found between cardiac involvement and other findings.

Conclusion: This study reveals that the serious cardiac anomalies is common in lysosomal storage disease. Even if pediatric patients with lysosomal storage disease had no cardiovascular complaints, echocardiography should be a part of their follow-up, routinely.

GİRİŞ

Mukopolisakkaridozlar (MPS) glikozaminoglikanların (GAG) yıkımı için gerekli lizozomal enzimlerin eksikliği ile karakterize kalıtsal hastalıklar grubudur. GAG'ların depolanması ile kalp, kapakçık ve damarlarında anatomik ve fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkmaktadır (1). Kardiyovasküler tutulumun MPS'ye sıklıkla eşlik etmektedir. MPS'li hastalarda en sık görülen kardiyak bulgular, mitral kapakta kalınlaşma ve buna eşlik edebilen prolapsus, yetersizlik ve daha az sıklıkla darlıklardır (2).

Gaucher hastalığı en sık görülen lipid depo hastalığıdır. B glukosidaz eksikliğinin yol açtığı çeşitli dokularda glukoserebrozid birikimine bağlı değişken klinik özelliklere sahip otozomal resesif bir hastalıktır. Kardiyak tutulum oldukça nadir görülür (3, 4).

Morquio sendromu, galaktozamin-6-sulfataz(MPS IVA) veya beta galaktozidaz (MPS IVB) enzim eksikliğine bağlı hücrelerde keratin sülfat birikiminin yol açtığı en sık kemik, akciğer, göz, kalp ve eklemlerde olmak üzere pek çok organ disfonksiyonu ile sonuçlanan otozomal resesif kalıtılan bir depo hastalığıdır (5).

Bu çalışma ile lizozomal depo hastalığı olan çocuk olguların kalp tutulumunun irdelenmesi amaçlanmıştır.

GELİŞME

Gereç ve Yöntem

Çalışma 2007-2019 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Metabolizma Bilim Dallarında izlenmekte olan 35 olgu dahil edilmiştir. hastalar klinik bulgular

kardiyak ekokardiografi bulguları açısından değerlendirildi. Olguların 7'si (%20) Mukopolisakkaridozis (MPS) Tip 1 (Hurler Sendromu), 16'sı (%45.7) MPS IV (Morquio Sendromu) ve 12'i (%34.3) Gaucher hastalarından oluşmakta idi.

Bulgular

Olguların 17'i erkek (%48.5), 18'i (%51.5) kız idi. Yaş ortalaması 7.57 ± 3.23 idi. tanı yaşı ortalaması ise 4.44 ± 2.13 saptandı.

a) MPS tip VI

Hastaların yaşları 3 ile 17 yıl arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 8,37 yıl idi.. tanı yaşları 2-6 yaş arasında değişmekteydi. Ortalama hastalık süresi 5,4 yıl idi. Ortalama zeka puanı 87 olarak bulundu. Hastaların 3'ünde obstruktif uyku apnesi, 4'ünde korneal bulanıklık birinde glokom, ikisinde işitme kaybı, 5'inde hepatosplenomegali, ikisinde serebral anomali, tümünde iskelet tutulumu, 3'ünde adenotonsiller hipertrofi, 3'ünde inguinal herni saptandı. Hastaların yeni tanı almış birisi dışında tamamında mitral ve aort kapak tutulumu, bir hastada ayrıca trikuspit yetmezliği, 3 hastada da mitral valv prolapsusu saptandı. MPS tip VI'lı hastaların yeni tanı almış birisi dışında tamamında mitral ve aort kapak tutulumu, bir hastada ayrıca trikuspit yetmezliği, 3 hastada da mitral valv prolapsusu saptandı.

Tablo 1: MP's Tip 6 hastalarımızın klinik özellikleri

	Vaka 1	Vaka 2	Vaka 3	Vaka 4	Vaka 5	Vaka 6	Vaka 7
Yaş	7	6	3	7	17	14	7
Tanı yaşı	2	2	2	4	6	3	3
Süre	5	4	1	3	9	11	5
Zeka puanı	80	85	90	95	103	77	82
Uyku apnesi	Var				Var	Var	
Göz	Korneal bulanıklık	Glokom	Yok	Yok	Korneal bulanıklık	Korneal bulanıklık	Korneal bulanıklık
İşitme kaybı	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok
HpSpMg SSS	Var	Var	Var	Var	Yok	Yok	Var
İskelet anomalileri	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var
Adenoid hipertrofi	Var	Var				Var	
Herni	Var	Var			Var		
Z skoru	-3,0	-3,1	-2,7	-2,9	-3,4	-3,7	-2,0

Tablo 2 : Kardiyak tutulumun özellikleri

	Vaka 1	Vaka 2	Vaka3	Vaka 4	Vaka 5	Vaka 6	Vaka 7
Mitral yetmezlik	MY2	MY2	YOK	MY3	MY2	MY2	MY1
Mitral valv prolapsusu		VAR	YOK	VAR		VAR	
Aort yetmezlik	AY1	AY1	YOK	AY2	AY2	AY1	AY1
Trikuspit yeymezlik			YOK	TY1			
Kapaklarda fibrozis	VAR		YOK	VAR			VAR

b) Gaucher Hastalığı

Hastaların yaşları 3-17 arasında değişmekteydi. Tanı yaşları ortalama 6.5 yaş idi. 8'i erkek 4'ü kız olan hastaların 8'i Tip 1, 4'ü Tip 3 olarak değerlendirildi. Hastalık süreleri 3 aydan 10 yıla kadar değişmekteydi. Yaşa göre karaciğer völümleri normalin ortalama 1.79 katı iken; dalak völümleri ortalama 5.33 katı büyüklükteydi. Kemik dansitometri ölçümlerinde DEXA Z skoru ortalaması tedavi öncesi -3,4 idi.

Gaucher olan iki hastada aterosklerotik değişiklikler saptandı. Bir hastada aortada yaygın aterosklerotik değişiklikler saptandı. (Porselen aorta) Dahası kardiyak yakınmalar ilk başvuru şikayeti idi. Hasta başvurudan 7 ay sonra kaybedildi. İkinci hastada aterosklerotik değişiklikler hafif idi.

Tablo 3: Gaucher hastalarımızın klinik özellikleri

no	Yaş	K/E	Tip	Süre	Kardiyak tutulum	T.Ö	T.S	T.Ö	T.S	Z skoru	İskelet tutulumu
						KC Cm3	KC Cm3	Dalak Cm3	Dalak Cm3		
1	11	K	3	10		530	1100	429	990	-2	Var
2	3	E	1	1		348		453		-5,4	
3	4	K	3	1		280	393	196	62	-3	
4	3	E	1	1		678		380		-4,5	Var
5	4	E	1	3		380	303	410	110	-2,4	
6	17	E	3	1	Var	1385	1161	785	694	-3,8	
7	5	E	1	3		631	515	175	196	-1,8	
8	3	E	1	2	Var	440	426	198	172	-5,8	
9	8	E	1	7		456	450	563	344	-4,3	
10	10	K	1	9		557	550	543	643	-4,6	Var
11	8	E	1	7		956	843	718	opere	-2,2	Var
12	5	K	3	1		393		225		-0,9	

TÖ:Tedavi öncesi TS: Tedavi sonrası

c) Morguio Sendromu

Hastaların yaşları 3 ile 13 yıl arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 7,4 yıl idi. Tanı yaşları 3-6 yaş arasında değişmekteydi. Ortalama hastalık süresi 3,7 yıl idi. Ortalama zeka puanı 65 olarak bulundu. Hastaların tümünde iskelet displazisi, 7'inde kalp, 11'inde göz, 9'unda karaciğer ve/veya dalak tutulumu saptandı. 5'inde işitme kaybı, 8'inde adenotonsiller hipertrofi, 4'ünde fitik, 7'inde

atlantoaksiyel eklemde dejenerasyon, 1'inde hafif periferik nöropati saptandı. Hastaların tümünde osteoporoz saptandı. DEXA Z skoru ortalaması -3,4 olarak saptandı. Morquio Sendromlu hastaların 9'unda (%56.2) kardiyak anomali saptandı. Bunlardan 5'inde aort 4'ünde mitral yetmezlik vardı. kardiyovasküler hastalık dışı en sık bulgular osteoporoz ve göz anomalileri idi. Olguların tümünde osteoporoz (ortalama DEXA Zskoru (-3.78 ± 1.21)), 22'inde (%62.8) ise göz tutulumu saptandı. Kardiyak tutulum ile diğer bulgular arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 4:Morquio sendromlu hastaların özelliklerinin cinsiyete göre dağılımı

	Kız(n)	Erkek(n)	Toplam
Cinsiyet	10	6	16
Tanı yaşı(ortalama)	6,3	8,6	7,75
Kalp tutulumu	7	2	9
Göz tulumu	9	5	14
İşitme kaybı	5	2	7
Hepato/splenomegali	8	3	11
IQ(ortalama)	65	60	62,5
DEXA(ortalama)	-3,5	-3,2	-3,41
Adenoid hipertrofi	3	3	6
Atlanto aksiyel dejenerasyon	3	4	7
Herni	4	2	6

Tartışma

Bu çalışma lizozomal depo hastalığında ciddi kardiyak anomalilerinin sıklığının yüksek olduğunu ve sıklıkla mitral ve aort kapak tulumunun bulunduğunu ortaya koymaktadır. Lizozomal depo hastalığı olan çocuk hastalar kardiyak açıdan asemptomatik görünseler dahi ekokardiografi bu hastaların izleminin ayrılmaz bir parçası olmalıdır

Mukopolisakkaridozlarda kardiyak tutulum siktir (6). Mitral ve aort kapak anormallikleri en sık görülen bulgudur. Literatürle uyumlu olarak olgularımızda da mitral ve aort tulumu en sık saptanan kardiyak tutulum idi. MPS tanısıyla takip edilen hastaların ekokardiyografik incelemeleri, asemptomatik olsalar dahi rutin olarak yapılmalı ve aralıklarla tekrarlanmalıdır. Gaucher hastalığında kardiyak tutulum çok nadir görülen ancak ciddi sorunlara yol açabilen bir komplikasyondur (7). Bu nedenle Gaucher hastalarının kardiyak tutulum açısından düzenli izlenmesini önermekteyiz. Morquio sendromu mukopolisakkaridozların klinik özelliklerinin tüm karakteristik özelliklerinin görülebildiği bir depo hastalığıdır. Mitral ve aort tutulumu başta olmak üzere vasküler tutulum da sık görülür (8). Hastalarımızda iskelet anomalileri dışında en sık göz, kalp, karaciğer, adenotonsiller hipertrofi ve atlantoksiyel eklem tutulumu saptanmıştır. Olgularımızın 7'inde kardiyovasküler tutulum saptandı. Literatürle uyumlu olarak kardiyak tutulum Morgio sendromlu olgularımızda en sık görülen komplikasyonlar arasındadır.

SONUÇ

Mukopolisakkaridozisli hastalarda çoklu organ tutulumunun belirgin olduğu hastalığın tedavisine çok yönlü ve multidisipliner yaklaşım, enzim tedavisinin varlığında kronik sorunların ağırlaşmasını önleme açısından oldukça yarar sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. Natural history of echocardiographic abnormalities in mucopolysaccharidosis III. Wilhelm CM, Truxal KV, McBride KL, Kovalchin JP, Flanigan KM. *Mol Genet Metab.* 2018 Jun;124(2):131-134. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.04.010. Epub 2018 Apr 27.
2. Genotypic-phenotypic features and enzyme replacement therapy outcome in patients with mucopolysaccharidosis VI from Turkey. Kılıç M, Dursun A, Coşkun T, Tokatlı A, Özgül RK, Yücel-Yılmaz D, Karaca M, Doğru D, Alehan D, Kadayıfçılar S, Genç A, Turan-Dizdar H, Gönüldaş B, Savcı S, Sağlam M, Aksoy C, Arslan U, Sivri HS. *Am J Med Genet A.* 2017 Nov;173(11):2954-2967. doi: 10.1002/ajmg.a.38459. Epub 2017 Sep 8
3. Two siblings with Gaucher type 3c: different clinical presentations. Karakoyun M, Canda E, Kiran Tasci E, Dogan E, Coker M, Aydogdu S. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019 May 27;32(5):533-536. doi: 10.1515/jpem-2018-0549.
4. Aortic calcification in Gaucher disease: a case report. Alsahli S, Bubshait DK, Rahbeeni ZA, Alfadhel M. *Appl Clin Genet.* 2018 Oct 17;11:107-110. doi: 10.2147/TACG.S180995. eCollection 2018.
5. Heart and Cardiovascular Involvement in Patients with Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio-A Syndrome) Christoph Kampmann et al *PLoS ONE* 11(9):e0162612 · September 2016 with 97 Reads DOI: 10.1371/journal.pone.0162612
6. **Cardiac** Evaluation using Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography and Conventional Echocardiography in Taiwanese Patients with **Mucopolysaccharidoses**. Lin HY, Chuang CK, Lee CL, Chen MR, Sung KT, Lin SM, Hou CJ, Niu DM, Chang TM, Hung CL, Lin SP. *Diagnostics (Basel).* 2020 Jan 23;10(2). pii: E62. doi: 10.3390/diagnostics10020062
7. Aortic calcification in **Gaucher** disease: a case report. Alsahli S, Bubshait DK, Rahbeeni ZA, Alfadhel M. *Appl Clin Genet.* 2018 Oct 17;11:107-110. doi: 10.2147/TACG.S180995. eCollection 2018.
8. **Heart** and Cardiovascular Involvement in Patients Mucopolysaccharidosis Type IVA (**Morquio-A Syndrome**). Kampmann C, Abu-Tair T, Gökce S, Lampe C, Reinke J, Mengel E, Hennermann JB, Wiethoff CM. *PLoS One.* 2016 Sep 9;11(9):e0162612. doi: 10.1371/journal.pone.0162612. eCollection 2016.