

Mukopolisakkaridoz tip VI'lı çocuklarda kardiyovasküler bulgular ve enzim replasman tedavisinin etkisi

Cardiovascular findings and effects of enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidosis type VI

Dr. Emine Azak,¹ Dr. Mehmet Gündüz²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Kliniği, Ankara

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Kliniği, Ankara

ÖZET

Amaç: Mukopolisakkaridozlar (MPS) önemli bir lizozomal depo hastalığı grubu olup, kardiyovasküler sistemde en sık kalp kapakçıkları ve koroner arterlerde tutulum ile kendilerini gösterirler. Bu çalışmada, MPS tip VI tanısıyla izlenen çocuklarda kardiyak tutulumun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Mukopolisakkaridoz tip VI tanısı ile 2016–2018 yılları arasında izlenen 13 olgunun fizik muayene, elektrokardiyografi ve standart transtorasik ekokardiyografi bulguları geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların (8 erkek, 5 kız) yaş aralığı 2–17 yaş (medyan 9) idi.

Bulgular: Hastaların EKG'lerinde ritim bozukluğu ve iskemi bulgusu saptanmadı. Ekokardiyografide mitral kapakta yetersizliği en sık görülen bulgu idi. Olguların 12'sine (%92.3) aort kapak yetersizliği, dördüne (%30.8) triküspit kapak yetersizliği eşlik ediyordu. İzole septal hipertrofi iki olguda mevcut idi. Bir olguda kapak tutulumuna ek sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında bozulma görüldü.

Sonuç: Mukopolisakkaridozda kardiyak tutulum herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Mitral kapak deformasyonu en sık görülen bulgudur. MPS'li olgularda belirgin yakınma ve fizik muayene bulgusu olmasa dahi, ekokardiyografik incelemede kardiyak tutulum saptanmaktadır. Bu nedenle olguların kardiyovasküler değerlendirmeleri düzenli olarak yapılmalıdır.

ABSTRACT

Objective: The mucopolysaccharidoses (MPS) are an important group of lysosomal storage diseases. Commonly reported cardiac involvement includes mitral leaflet thickening and accompanying prolapsus, regurgitation, and rarely, stenosis. The aim of this study was to evaluate cardiac involvement in patients with MPS type VI.

Methods: The study included a total of 13 children with MPS type VI who were admitted to a single pediatric department between 2016 and 2018. Cardiac status was evaluated prospectively with clinical findings, electrocardiography, and echocardiography. The age of the patients (8 boys, 5 girls) ranged between 2 and 14 years (median: 9 years).

Results: No arrhythmia was observed in any patient. Thickening of the mitral valve with or without regurgitation and prolapsus was the most common lesion seen. Additional involvement of the aortic valve was detected in 12 (92.3%) patients, and additional involvement of the tricuspid valve in 4 (30.8%). Isolated septal hypertrophy was found in 2 patients, and congestive heart failure in another.

Conclusion: Cardiac involvement is frequent in MPS. Mitral valve deformation is the most frequent finding. An echocardiographic examination should be performed periodically even if the patient has no clinical signs of cardiac disease, and any cardiac involvement should be kept under control with medical treatment.

Mukopolisakkaridoz tip VI (Maroteaux-Lamy sendromu; MPS) çoklu organ tutulumu ile giden, otozomal resesif kalıtımla geçen, kronik, ilerleyici lizozomal depo hastalığıdır. Olgularda N-asetilgalaktozamin-4-sülfataz (arilsülfataz B) eksikliğine bağlı dermatan sülfat birikimi görülür.^[1-3]

Mukopolisakkaridozlar kardiyovasküler sistemde en sık kalp kapakçıkları ve koroner arterlerde tutulum şeklinde kendini gösterir. Ancak miyokart, perikart ve aort tutulumları da nadir değildir. Sıklıkla mitral kapakta kalınlaşma ve prolapsusa ikincil olarak mitral kapakta yetersizlik görülür. Belirgin yakınma ve fizik

Geliş tarihi: 21.02.2019 Kabul tarihi: 03.05.2019

Yazışma adresi: Dr. Emine Azak. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Kliniği, Ankara.

Tel: +90 312 - 596 96 00 e-posta: azakemi@gmail.com

© 2019 Türk Kardiyoloji Derneği



muayene bulgusu olmayan olguların da ekokardiyografik incelemelerinde kardiyovasküler sistem tutulumunu gösteren bulgular saptanabilmektedir. Genel olarak eksik olan enzim düzeyine bağlı olarak olgularda klinik bulgular hafif formdan ağır forma kadar değişebilir.^[3-5]

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada MPS tip VI tanısıyla izlenen 13 çocuk olgunun fizik muayene, elektrokardiyografi ve ekokardiyografik inceleme sonucunda saptanılan kardiyak bulguları sunuldu. Olguların fibroblastlarda arilsülfataz B aktivitesinin eksikliği ve DNA analizi ile onaylanmış olan MPS tip VI tanısı vardı. Enzim düzeyi ve mutasyon analiz sonuçları hastalıkla uyumlu olan, multipl sülfataz eksikliği saptanmayan ve Denver Gelişimsel Tarama Envanteri'ne göre ileri derecede zekâ özürlü olmayan olgulara enzim replasman tedavisi (ERT) başlandı.

Tüm olguların transtorasik ekokardiyografik değerlendirmeleri tek kardiyolog tarafından, iE33 sistem ekokardiyografi cihazı (Philips Healthcare, Andover, USA) kullanılarak, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olarak yapıldı.^[6] Parasternal kısa, uzun aks ve apikal dört boşluk pencerelelerinden standart iki boyutlu, M-mod, renkli Doppler, PW-Doppler ve CW-Doppler görüntüleri alındı. Tüm ölçümler en az üç-dört kez tekrar edilip ortalamaları alındı. Bütün katılımcıların standart transtorasik pencerelerden sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), interventriküler septum sistol-diyastol kalınlığı (IVSs-IVSd), posteriyor duvar kalınlığı (PWTs- PWTd) ölçümleri yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) Simpson's yöntemi ile hesaplandı.^[7] Elde edilen değerler vücut yüzey alanına göre hesaplanan Z-skoru değerleri ile karşılaştırıldı.^[8] Apikal dört boşluk ve uzun eksen görüntüsünde, renkli Doppler kullanılarak mitral, aort ve triküspit kapak yetersizlikleri değerlendirildi. CW-Doppler tekniği kullanılarak pik kapak yetersizlik akım hızları elde edildi. Mitral ve aort kapak yetersizliğinin derecesi, vena kontrakta genişliği ölçümüne göre hafif, orta ve ileri derece olarak değerlendirildi.

Çalışma öncesi tüm katılımcıların ailesinden aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışma protokolü için de yerel etik kurulu onayı alındı (Etik Kurul No: 2018/042).

İstatistiksel analiz

Çalışma verileri "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0" istatistik programı ile değerlendirildi.

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı parametreler ortalama±standart sapma (ort±SS), ortanca, minimum-maksimum (min-maks) değerleri ve yüzde (%) olarak tablo halinde verildi. İstatistiksel analizlerde gruplar arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için ki-kare niceliksel değişkenler için bağımsız örnekli t-testi ve Mann-Whitney U-testi, korelasyon analizleri için Spearman yöntemi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kısaltmalar:

ERT	Enzim replasman tedavisi
IVSd	İnterventriküler septum diyastol kalınlığı
MPS	Mukopolisakkaridoz

BULGULAR

Olgular

Mukopolisakkaridoz tip VI tanısı alan yaş aralığı 2–17 yıl (ortanca yaş 9) olan olgularımızın sekizi erkek (%61.5), beşi (%38.5) kız idi. Olguların klinik tablosu ise ikisinde hızlı ilerleyen form, dördü orta, yedisinde ise hafif klinik formda idi. Olguların klinik tablosu genel olarak hafif ve orta seyirli idi (Tablo 1, Şekil 1). Fizik muayenede sadece yedi olguda mitral odakta 1/6 şiddetinde sistolik üfürüm duyuldu. Hastaların yedisi (%58.3) rekombinant insan arilsülfataz B (galsulfase, Naglazyme®, Biomarin Corporation) ERT almakta iken, altısı (%46.2) almıyordu. Çalışma grubunun özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

EKG ve ekokardiyografi bulguları

Olguların EKG'sinde ritim bozukluğu, voltaj düşüklüğü veya koroner arter hastalığını düşündüren iskemi bulgusu saptanmadı.

Ekokardiyografik incelemede, ERT tedavisi alınmış veya alınmayan tüm olgularda hafif veya orta derecede mitral kapak yetersizliği izlendi (Şekil 2). Olguların 12'sinde (%92.3) mitral kapak yetersizliğine hafif veya orta düzeyde aort kapak yetersizliği, dördüne (%30.8) hafif triküspit kapak yetersizliği eşlik ediyordu. Sekiz olguda (%66.6) mitral ve aort kapakda miksomatöz değişim ve kalınlaşma ile birlikte orta derecede mitral kapak yetersizliği ve hafif aort kapak yetersizliği vardı (Şekil 2). Hafif derecede aort kapak yetersizliği izlenen dört olguda aort kapakta belirgin miksomatöz değişiklik izlenmedi. Orta derecede

Tablo 1. Mukopolisakkaridoz tip VI tanısı ile izlenen olguların demografik özellikleri ve kardiyak inceleme bulguları

	Yaş	Cinsiyet	Kilo (kg)	İzlem süresi (yıl)	Klinik form	ERT	İlaç	Ekokardiyografi bulguları
N.G.	13	Erkek	25	2	Orta	3 yıl	Enalapril	MY (orta), MVP, AY (hafif)
Ş.A.	2	Kız	7	1	Hızlı	3 ay	Enalapril	MY (orta), MVP, AY (hafif)
Z.Ö.	10	Kız	23	3	Yavaş	3 yıl	Yok	MY (hafif), AY (orta)
E.K.	7	Kız	21	2	Hızlı	2 yıl	Enalapril, Digoksin, Furosemid	MY (orta), MD (hafif), AY (orta), TY (hafif) Sistolik disfonksiyon
B.K.	9	Kız	20	2	Yavaş	3 yıl	Enalapril	MY (hafif), AY (orta)
H.G.	11	Kız	18.5	2	Yavaş	1 yıl	Enalapril	MY (hafif), TY(hafif), PDA
B.A.	10	Erkek	25	7	Orta	7 yıl	Yok	MY (orta), AY (hafif), TY (hafif)
M.A.	8	Erkek	19	1	Yavaş	Yok	Yok	MY (hafif), AY (hafif)
E.A.	7	Erkek	52	3	Yavaş	Yok	Yok	MY (hafif), AY (hafif)
A.E.O.	4	Erkek	12.5	2	Orta	Yok	Enalapril	MY (orta), MVP, AY (hafif), TY (hafif)
S.Ş.	17	Erkek	48	3	Yavaş	Yok	Enalapril	MY (hafif), AY (orta)
N.Ö.	9	Erkek	22	4	Orta	Yok	Enalapril	MY (orta), AY (hafif), izole septal hipertrofi
M.A.Z.	9	Erkek	20	2	Yavaş	Yok	Yok	MY (hafif), AY(hafif), izole septal hipertrofi

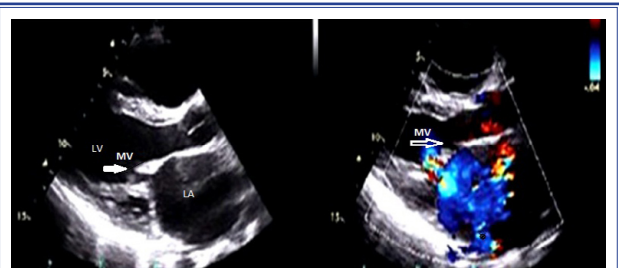
MY: Mitral kapak yetersizliği; AY: Aort kapak yetersizliği; TY: Triküspit kapak yetersizliği; MD: Mitral kapak darlığı; PDA: Patent duktus arteriyosus.



Şekil 1. Mukopolisakkaridoz Tip VI'lı olgunun fenotipik özellikleri.

mitral kapak yetersizliği olan sekiz hastanın üçünde (%23.1) mitral kapakta prolapsus izlendi. Klinik seyri orta ve hafif olan olgularda aort ve mitral kapak yetersizliklerinin şiddeti açısından anlamlı fark saptanmadı ($r=0.316$; $p>0.05$).

Enzim replasman tedavisi alan yedi olgunun; altısında orta, birinde hafif dereceden mitral kapak yetersizliği, üçünde orta üçünde hafif dereceden aort kapak yetersizliği saptandı. ERT almayan altı olgunun; dördünde hafif, ikisinde orta dereceden mitral kapak yetersizliği, birinde orta beşinde hafif dereceden aort kapak yetersizliği saptandı. Kapak tutulumları açısından ERT alan ve almayan olgular arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$, Tablo 1). Orta derecede aort yetersizliği ve mitral yetersizliği saptan-



Şekil 2. İki boyutlu ve renkli ekokardiyografide mitral kapakta miksotomöz değişiklikler ve mitral kapak yetersizliği.

Tablo 2. ERT alan ve almayan MPS tip VI'lı olgularda ekokardiyografide kapak yetersizliği dereceleri

Ekokardiyografi bulguları	Kapak yetersizliğinin derecesi	Enzim replasman tedavisi alan (n)	Enzim replasman tedavisi almayan (n)
Aort kapak yetersizliği	Yok	1	–
	Hafif	3	5
	Orta	3	1
Mitral kapak yetersizliği	Yok	–	–
	Hafif	1	4
	Orta	6	2

ERT: Enzim replasman tedavisi; MPS: Mukopolisakkaridoz.

Tablo 3. Mukopolisakkaridoz tip VI tanısı ile izlenen olguların konvansiyonel ekokardiyografi bulguları

	ERT alan olgular	ERT almayan olgular	p
	Ort.±SS (min-maks)	Ort.±SS (min-maks)	
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	66.1±5.6 (54–70)	69.5±4.1 (67–76)	0.531
Sol ventrikül fraksiyonel kısalması (%)	34.4±3.7 (27–39)	38.3±3.2 (35–43)	0.614
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	32.4±4.8 (24–37)	34.6±5.2 (27–42)	0.732
İnterventriküler septum diyastol kalınlığı (mm)	7.2±0.8 (6–8)	9.3±2.8 (6–13)	0.231
İnterventriküler septum sistol kalınlığı (mm)	9.2±1.5 (7–10)	11.6±3.2 (8–16)	0.295
Posterior duvar diyastol kalınlığı (mm)	7.1±0.8 (6–8)	7.5±1.1 (6–9)	0.443
Posterior duvar sistol kalınlığı (mm)	9.1±0.8 (8–10)	10.1±1.9 (8–13)	0.361

ERT: Enzim replasman tedavisi; Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma; Min: Minimum; Maks: Maksimum.

nan olguların daha büyük yaşlarda olduğu görülmeye rağmen mitral ve aort kapaktaki lezyonlarının şiddeti ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r=0.216$; $p>0.05$). Kapak yetersizliklerinin şiddeti açısından ERT alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında ERT alan olgularda orta dereceden kapak yetersizliği olan olgu sayısı daha fazla olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$, Tablo 2). ERT tedavisi alan yedi yaşındaki bir olguda mitral, aort ve triküspit kapak tutulumu ile birlikte sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında bozulma izlendi. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında bozulma saptadığımız bu olguda mitral kapakta hafif derecede darlık ile birlikte aort ve mitral kapaklarda orta derecede yetersizlik izlendi. Diğer olgularda dilate kardiyomyopati, sistolik fonksiyonlarda bozulma, pulmoner hipertansiyon ve aritmi saptanmadı. İzole septal hipertrofi ERT tedavisi almayan iki olgu dışında diğer olgularda izlem süresince saptanmadı. Orta derecede mitral ve aort kapak yetersizliği olan olguların sekizi (%66.6) enalapril, sol ventrikül

sistolik fonksiyon bozukluğu olan olgu ise enalapril, digoksin ve furosemid tedavisi almakta idi. Olguların beşine (%38.7) hiçbir kardiyak tedavi verilmedi (Tablo 3). ERT almayan altı olgunun iki yıllık izleminde mitral ve aort kapaklarındaki yetersizliklerde ve duvar kalınlıklarında belirgin değişiklik saptanmadı.

TARTIŞMA

Mukopolisakkaridoz tip VI arilsülfataz B lizozomal enzimini kodlayan 5. kromozomda (5q13-5q13) yer alan ve 8 ekzondan oluşan arilsülfataz B (ARSB) genindeki mutasyon sonucu oluşur.^[1,3] Enzim eksikliği sonucunda dermatan sülfat lizozomlarda birikecek hücre, doku ve organ düzeyinde işlev bozukluğu neden olur. Klinik tablo hafif (yavaş ilerleyen form), orta ve şiddetli (hızlı ilerleyen form) olmak üzere üç formda sınıflandırılmaktadır.^[1,9-11] Hastalarda sıklıkla hızlı ilerleyen form, daha az bir kısmında ise yavaş ilerleyen form izlenir. Klinik heterojen seyirli olup

semptomların başlangıç yaşına ve hastalığın ilerleme hızına bağlı olarak değişir.^[11] Kaba yüz görünümü, hidrosefali, korneal bulanıklık, disostozis multiplaks ve hepatosplenomegali bulgularına ek olarak kardiyovasküler sistem tutulumu sık olarak görülür. MPS VI'nın hızlı ilerleyen formunda şikâyetlerin başlangıç yaşı iki ile üç yaş arasındadır. Solunum yetersizliği, kalp hastalığı, ciddi eklem tutulumları ve cerrahi müdahale gerektirecek spinal kord basısı gelişebilir. Olgular çoğunlukla kalp yetersizliği nedeni ile 20–30'lu yaşlarda kaybedilmektedir. Hastalığın yavaş ilerleyen formunda olgular daha düşük enzim düzeyi nedeniyle hafif şikâyetlerle başvurabilir. Boy kısalığı, karpal tünel sendromu, Dupuytren kontraktürü ve kalça displazisi gibi iskelet komplikasyonları gelişebilir. Erişkin yaşta kalp kapak hastalıkları, obstrüktif uyku apnesi ve pulmoner komplikasyonlar gelişebilir.^[11–13] Çalışmamızda iki olgu dışında olgularımızın klinik tablosu genel olarak hafif ve orta seyirli idi.

Mukopolisakkaridozda kardiyovasküler tutulumla ilgili mevcut makaleler ağırlıklı olarak hem erişkin hem de çocuk olguları bir arada sunmaktaysa da sadece çocukları ele alan makaleler az sayıdadır. Farklı MPS tipleri için farklı kardiyak tutulumların olabileceği ve kardiyak tutulumun şiddetinin MPS'nin tipine göre değişik derecelerde olabileceği bildirilmiştir.^[4,5] Dermatan sülfat birikimi ile kardiyovasküler tutulum arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Kardiyak lezyonların, enzimatik defektin dermatan sülfat birikimine (tip I, II, VI ve VII) yol açtığı hastalarda daha şiddetli olduğu düşünülmektedir. Çünkü bu glikozaminoglikan, kapakların yapısında ve vasküler yatakta hâkimdir.^[1–4] Glikozaminoglikanlar çoğunlukla endokartta daha nadir olarak miyokarda birikerek valvüler hastalıklara ve miyokartta hipertrofiye neden olur. Hastalarda sık karşılaşılan kardiyak bulgular kapak hastalıkları olmakla birlikte kardiyomiyopati de gelişebilir. Sol taraf kapak lezyonları, ventrikül hipertrofisi ve pulmoner hipertansiyon en sık görülen bulgulardır. Klinik bulgular semptomsuz kapak tutulumlarından ileri derecede kalp yetersizliğine kadar değişkenlik gösterebilir.^[2–4,13]

Mukopolisakkaridozlu hastalarda en sık görülen kardiyak bulgu mitral ve aort kapaklarında deformasyonla giden tutulumdur.^[3,4,6,10,11] Genel olarak MPS'li hastalarda kalp kapacıklarında miksomatöz madde birikimi sonucunda kalınlaşma ve şekil bozukluğu olur. Çalışmalarda olguların ekokardiyografik incelemelerinde en sık mitral kapak yetersizliği, ikinci sıklık-

ta aort kapak yetersizliği ve sonrasında mitral kapak darlığı saptanmıştır.^[4,5] Çalışmamızda en sık saptadığımız kardiyak bulgu mitral kapakta kalınlaşma ve miksomatöz değişim ile birlikte mitral kapak yetersizliği, ikinci sıklıkta ise aort kapak yetersizliği idi. Hastaların izleminde kalp kapaklarında oluşan bozukluğun önce klinik olarak sessiz kaldığı ancak bozukluğun zamanla kapak yetersizliği hatta darlığı ile sonuçlanabildiği bildirilmiştir.^[5,14] Olgularımızdan bir hastada izlemde orta derecede mitral kapak yetersizliği ile birlikte hafif derecede mitral kapak darlığı gelişti. Çalışmalarda mitral kapak tutulumunun çoğunlukla tip I, tip II ve tip III'de, aort kapak tutulumunun ise tip II ve tip IV'de görüldüğü bildirilmiştir.^[1,10,11] Genel olarak MPS tip VI da kardiyak tutulumun nadir olmasına rağmen bunun aksini bildiren çalışmalar ile uyumlu olarak bizde izlediğimiz 13 olgunun tümünde değişik derecelerde mitral, aort ve triküspit kapaklarda yetersizlik saptadık.

Mukopolisakkaridozlu hastalarda kapak tutulumu çok daha önce bilinmesine rağmen kardiyak hipertrofi çok daha sonra bu hastalıkta tanımlanmıştır. Bazı çalışmalarda MPS tip VI'lı hastalarda valvüler tutulum dışında sol ventrikülde konsantrik hipertrofi ve izole septal hipertrofinin de görülebileceği, mitral ve aort kapak bozukluklarına ek olarak sol ventrikül hipertrofisinin ve kapak tutulumunun yılda yaklaşık %7–16 oranında yaş ile arttığı bildirilmiştir.^[10,15] Biz MPS tip VI'lı hastalarımızdan sadece iki olguda hafif izole septal hipertrofi saptadık. Septal hipertrofi saptanan olguların ERT tedavisi almaması dikkat çekici idi. ERT tedavisi alanlarda dâhil olmak üzere tüm olgularımızın iki yıllık izlemlerinde kardiyak bulgularında belirgin kötüleşme saptamadık.

Mukopolisakkaridozda ölüm riskini arttıran en önemli risk faktörünün ejeksiyon fraksiyonunun düşüklüğü, ileri yaş ve MPS tip I olduğu belirtilmektedir.^[4,10,12] Çalışmamızda sadece bir olguda ERT alınmasına rağmen sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında bozulma olduğu izlendi.

Elektriksel olarak iletkenliği olmayan glikozaminoglikanların miyokartta birikimine bağlı olarak EKG'de voltaj düşüklüğü ve ventrikül kaynaklı aritmiler izlenebilir.^[6] Bizim tüm olgularımızın yüzey EKG bulguları normal idi. Ancak 24 saatlik ayaktan EKG izlemi ile bu hastalarda ritim bozukluğu saptanma olasılığı artabileceğini düşünmekteyiz.

Pulmoner hipertansiyonun oluşumunda rol oynayan faktörler mukopolisakkaridozlu hastalarda sık görülür.

Sol kalp kapak lezyonları, pulmoner vasküler yatakta glikozaminoglikan birikintileri, torakal deformiteler, sık pnömoniler ve obstrüktif apne pulmoner hipertansiyona neden olabilir.^[5,6,9,16] Pulmoner hipertansiyonlu hastaların %80'inde polisomnografi sırasında apne olaylarının olduğu bildirilmiştir. Erişkinlerin aksine çocuklarda sol ventrikül sistolik disfonksiyonu değil, pulmoner hipertansiyon ölümün ana sebebiydi.^[6,16] Sadece bir olguda mitral, aort ve triküspit kapak tutulumu ile birlikte sol ventrikül sistolik fonksiyonlarda azalma olması dışında diğer olgularda dilate kardiyomyopati, sistolik fonksiyonlarda bozulma ve pulmoner hipertansiyon bulgusu saptanmadık. Bu durumun hastaların medyan yaşının daha genç olması, klinik bulgularının henüz gelişmemiş olması ve ağır göğüs deformitesinin olmaması gerçeği ile açıklanabilir.

Hastalarda kemik iliği transplantasyonu ve ERT hastalığının tedavi seçenekleri arasındadır. Enzim replasman tedavisinin pulmoner ve kardiyak fonksiyonların korumasında etkili olduğu ve sağ kalım süresini artırdığı bildirilmiştir. Ancak ERT'nin kardiyak bulgulara etkisi literatürde çelişkilidir. Bazı çalışmalarda, erken yaşta ERT uygulamasının kardiyak kapak anomalilerin ilerlemesini önlediği, interventriküler septum hipertrofisi ve sol ventrikül hipertrofisini azalttığı görülmüştür.^[2,9,15] En son verilerle birlikte bazı çalışmalarda ERT'nin kardiyak kapak anormalliklerinde herhangi bir iyileşmeye neden olmadığı, kardiyak tutulumdaki progresyonu etkilemediği, ancak klinik bulguların kararlı kalmasında etkili olduğu yönündedir.^[11,13-15] Çalışmamızda orta derecede mitral ve aort kapak yetersizliği olan olgu sayısının ERT alan grupta daha fazla olmasına rağmen ERT alma durumu ile kapak tutulumunun şiddeti arasında önemli bir ilişki saptamadık. Ayrıca ERT tedavisi verilen yedi hastada dâhil tüm olguların izlemlerinde kardiyak bulgularında belirgin kötüleşme izlemedik. Bu durumun MPS tip VI hastalarında kardiyak tutulumun diğer tiplere göre daha az olması, hastaların çocuk yaş grubunda olması ve olguların izlem süresinin kısa olmasına bağlı olabileceğini düşündük. Çalışmamızdaki gibi günümüzde enzim tedavilerinin kapak tutulumları üzerine olan etkisi sınırlıdır. Mukopolisakkaridozlu hastalarda yapılan bir çalışmada en ağır kalp hastalığının genç MPS VI hastalarının olduğu bildirilmiş ve ERT'nin sol ventrikül kütlesi ve IVSd'yi etkilerken, kapak yetersizliği üzerinde çok az veya hiç bir etkisi olmadığı bildirilmiştir.^[17,18] Bu nedenle yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Mukopolisakkaridozlarda mitral ve aort kapaklardaki tutulumun ilerleyici olduğu ve cerrahi müdahale gerektiği belirtilmiştir. İzlemde cerrahi müdahaleye gereksinim duyulabilecek bu hastalar tıbbi tedavi ile kontrol altında tutulması önemlidir.^[12,17] Olgularımız arasında cerrahi müdahale gerektirecek kapak patolojisi olan yoktu. Ayrıca diğer çalışmaların aksine kapak lezyonlarının şiddeti ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu durumun çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda; ekokardiyografik değişiklikler, kardiyovasküler belirti ve semptomlardan daha yaygındı. Çünkü torasik deformiteler oskültasyonu engelliyor ve egzersiz kısıtlanması yanlışlıkla eklem lezyonlarına ve solunum yetersizliğine bağlanıyor olabilir. Ek olarak, kardiyak patolojiyi saptamak için çekilen bir EKG mukopolisakkarit materyalin elektriksel olarak iletken olmamasından dolayı ventriküler hipertrofiyi tespit edemeyebilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Glikozaminoglikanların miyokardiyal birikiminin ventriküler dolumu etkileyebileceği düşünüldüğünde çalışma geriye dönük olduğundan diyastolik fonksiyonları gösteren veriler alınmadığı için olguların diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilememesi çalışmanın birinci kısıtlılığı, mukopolisakkarit materyalinin elektriksel olarak iletken olmaması düşünüldüğünde olguların 24 saatlik ayaktan EKG izlem verilerinin olmaması ikinci kısıtlılığı olarak kabul edilebilir. Ek olarak hasta grubu örneklem büyüklüğü küçüktü ve takip süreleri kısa idi.

Sonuç

Mukopolisakkaridozlu çocuklarda kardiyak tutulumu herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir ve ilerleyici bir karaktere sahiptir. Olgular semptomsuz olsa bile düzenli aralıklarla ekokardiyografik incelemeleri mutlaka yapılarak izlemde cerrahi müdahaleye gereksinimi olabilecek olgular tıbbi tedavi ile kontrol altında tutulmalıdır. Ayrıca MPS için daha geniş bir tedavi perspektifi ele alındığında tedavinin etkinliğinin güvenli bir şekilde belirlenmesi için kardiyovasküler anormallikleri bilmek önemlidir.

Teşekkür

Katkıları için Çocuk Kardiyoloji Bölümü'nden Prof. Dr. İ. İlker Çetin'e ve Doç. Dr. H. Alper Gürsu'ya teşekkür ederim.

Finans kaynakları

Bu araştırma sırasında, araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Etik kurul onayı: Çalışma protokolü için yerel etik kurulu onayı alınmıştır (Etik Kurul No: 2018/042).

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazar katkıları: Konsept: E.A., M.G.; Tasarım: E.A., M.G.; Kontrol: E.A., M.G.; Materyal: E.A., M.G.; Veri Toplama: E.A., M.G.; Analiz: E.A.; Kaynak toplama: E.A., M.G.; Yazım: E.A.; Kritik revizyon: E.A., M.G.

KAYNAKLAR

- Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007;120:405–18.
- Kampmann C, Lampe C, Whybra-Trümpfer C, Wiethoff CM, Mengel E, Arash L, et al. Mucopolysaccharidosis VI: cardiac involvement and the impact of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:269–76. [CrossRef]
- Brands M, Roelants J, de Krijger R, Bogers A, Reuser A, van der Ploeg A, et al. Macrophage involvement in mitral valve pathology in mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Am J Med Genet A* 2013;161A:2550–3.
- Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:1183–97. [CrossRef]
- Leal GN, de Paula AC, Leone C, Kim CA. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. *Cardiol Young* 2010;20:254–61. [CrossRef]
- 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. [CrossRef]
- Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al; American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1086–119. [CrossRef]
- Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* 2000;83:667–72. [CrossRef]
- Braunlin E, Rosenfeld H, Kampmann C, Johnson J, Beck M, Giugliani R, et al; MPS VI Study Group. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme®) therapy. *J Inherit Metab Dis* 2013;36:385–94. [CrossRef]
- Mohan UR, Hay AA, Cleary MA, Wraith JE, Patel RG. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. *Acta Paediatr* 2002;91:799–804. [CrossRef]
- 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. [CrossRef]
- Rigante D, Segni G. Cardiac structural involvement in mucopolysaccharidoses. *Cardiology* 2002;98:18–20. [CrossRef]
- Nelson J, Shields MD, Mulholland HC. Cardiovascular studies in the mucopolysaccharidoses. *J Med Genet* 1990;27:94–100.
- Brands MM, Oussoren E, Ruijter GJ, Vollebregt AA, van den Hout HM, et al. Up to five years experience with 11 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Mol Genet Metab* 2013;109:70–6. [CrossRef]
- Kılıç M, Dursun A, Coşkun T, Tokatlı A, Özgül RK, Yücel-Yılmaz D. Genotypic-phenotypic features and enzyme replacement therapy outcome in patients with mucopolysaccharidosis VI from Turkey. *Am J Med Genet A* 2017;173:2954–67.
- Shapiro J, Strome M, Crocker AC. Airway obstruction and sleep apnea in Hurler and Hunter syndromes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985;94:458–61. [CrossRef]
- Giugliani R, Lampe C, Guffon N, Ketteridge D, Leão-Teles E, Wraith JE, et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome)--10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI Survey Study. *Am J Med Genet A* 2014;164A:1953–64. [CrossRef]
- Brands MM, Frohn-Mulder IM, Hagemans ML, Hop WC, Oussoren E, Helbing WA, et al. Mucopolysaccharidosis: cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI. *J Inherit Metab Dis* 2013;36:227–34. [CrossRef]

Anahtar sözcükler: Çocuk, ekokardiyografi; enzim replasman tedavisi; Mukopolisakkaridoz.

Keywords: Children; echocardiography; enzyme replacement therapy; mucopolysaccharidoses.