

Sendromik ve Metabolik Kardiyomiyopatiler: Erişkin İçin Nadir Varyantlar (Glikojen Depo Hastalıkları, Friedreich Ataksisi)

Glikojen Depo Hastalıkları

Glikojen depo hastalıkları (GDH) glikojenin sentezinde veya yıkımında görev yapan enzimlerin veya taşıyıcıların eksikliğinden kaynaklanan glikojenin anormal depolanmasından ve/veya kullanımından ortaya çıkar. GDH'lerde her mutasyon farklı bir fenotipik etki ile kendini gösterebilir. Özellikle karaciğeri, iskelet kasını, kalbi, daha nadiren de merkezi sinir sistemini ve böbrekleri etkiler.^{705,706} GDH'lerde *GDH tip 0b*, *GDH tip II* (Pompe hastalığı, Danon hastalığı ve PRKAG2), *GDH tip III* (Cori-Forbes hastalığı), *GDH tip IV* (Andersen hastalığı), *GDH tip XV* ve *PGM1-CDG* (daha önce GDH XIV olarak isimlendirilir) tiplerinde kardiyak tutulum olur.^{705,707} Aralarında sadece *PGM1-CDG*'nin ilk klinik prezentasyonu dilate kardiyomiyopati şeklindedir, diğerlerinde genellikle ilk başvuru hipertrofik kardiyomiyopati şeklinde olur.

GDH Tip 0b

GYS1 (kas spesifik glikojen sentaz) kalp ve iskelet kasında glikojen sentezi için hayati önem taşır; hızlı kas kasılması, sürekli kas çalışması ve hipoksi sırasında kritik enerji rezervi sağlar. GYS1 mutasyonunda kas hücresi içinde glikojen içeriği azalır ve iskelet kasında Tip 1 kas lifleri ve hücrel mitokondriyal proliferasyon olur. GDH tip 0b klinik prezentasyonu egzersiz intoleransı, hipertrofik kardiyomiyopati, egzersiz sırasında ani kardiyak ölüm ve kardiyomiyopati olmadan yetişkin başlangıçlı periferik miyopati şeklinde olur. Doğuştan gelen metabolik hata nedeniyle sıfır kas glikojen depolaması olur ve histokimyasal inceleme ile tanı konulur.⁷⁰⁷⁻⁷⁰⁹

GDH Tip II

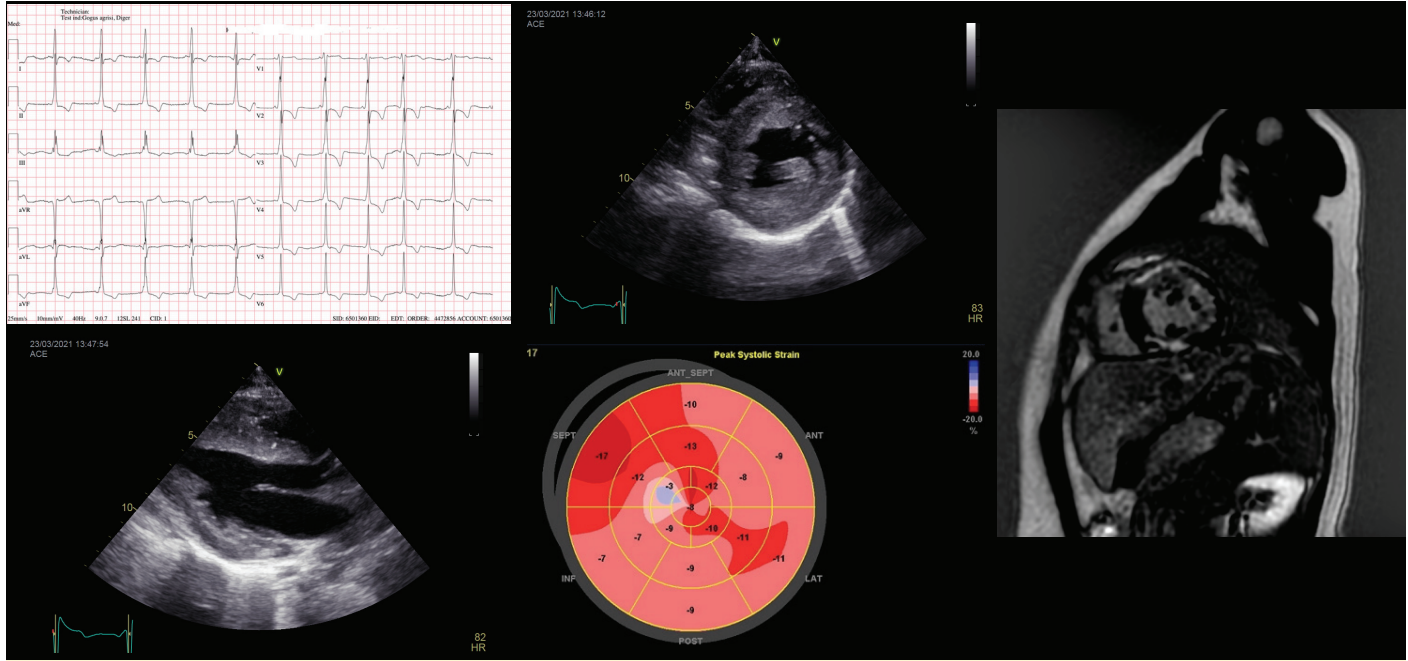
Pompe hastalığı

Asit alfa-glukosidaz eksikliğinde tüm dokularda, özellikle de iskelet kasında intralizozomal glikojen birikimi olur. İnfantil başlangıçlı Pompe hastalığı kötü prognozlidir ve tedavi edilmezse infantal yaşta öldürücüdür. Başlıca belirtileri hipertrofik kardiyomiyopati, hipotoni ve motor gelişim gecikmesidir. Geç başlangıçlı Pompe hastalığı (Late Onset Pompe Disease; LOPD) ise birden fazla organı etkiler, esas belirtisi kas güçsüzlüğüdür. LOPD yaşamın ilk yıllarında kardiyomiyopati olmaksızın her yaşta ortaya çıkabilir. LOPD'de yetişkin yaşta kardiyovasküler belirtiler nadir de olsa ortaya çıkabilir.⁷¹⁰

İnfantil formda her zaman her iki ventrikülde de çok ciddi hipertrofi görülürken; yetişkin formda nadir olarak miyokardiyal hipertrofi olur. Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu nadir görülebilir. Sağ ventrikül tutulumu LOPD de görülmez. Yetişkin hastalarda sinüs aritmileri, supraventriküler taşikardi, Wolff-Parkinson-White veya kalp pili implantasyonu gerektiren atriyoventriküler blok gibi ritim bozuklukları görülebilir.⁷¹⁰⁻⁷¹² LOPD de vasküler tutulum nadirdir ve genellikle ekstraserebral vasküler tutulum görülmektedir. Küçük damarlarda glikojen birikimine bağlı olarak vasküler kompliyans bozulma ve torakal aortada dilate arteriyopati ve diseksiyon gelişebilmektedir.^{711,713}

Danon hastalığı

Danon hastalığı hipertrofik veya dilate fenotipli kardiyomiyopati, bilişsel engellilik ve proksimal miyopati ile karakterize, nadir görülen X'e bağlı bir hastalıktır. Lizozomal membranın iç yüzeyini



Şekil 114. Danon hastalığı; EKG'de WPW görünümü, konsantrik sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikülde global longitüdüal strain azalması ve MR'da septum korunmuş mid-ventriküler yaygın fibrozis.

kaplayan ve şaperon aracılı otofajide lizozomlar içinden dışarıya çıkarılacak ve parçalanacak proteinler için bir reseptör görevi gören Lysosome-associated membrane protein-2'nin (LAMP2) eksikliğinden kaynaklanır. LAMP2 geni Xq24 kromozomunda bulunur. Dilate kardiyomiopati fenotipi çoğunlukla ölümcül seyredir. Etiyolojisi açıklanamayan sol ventrikül hipertrofisi olan hastaların %1-6'sında, hipertrofi ile yüksek serum kreatinin kinaz veya Wolff-Parkinson-White sendromu olan hastaların %17'sinde Danon hastalığı vardır. Erkekler daha ağır etkilenmektedir. Etkilenen kadınların daha hafif ve geç başlayan kardiyak semptomları olmaktadır. Erkekten erkeğe geçiş görülmemektedir.⁷⁰⁶ Erkek hastaların bilişsel yeteneği daha az ve kreatinin kinaz değeri daha yüksek olur. Erkek hastalarda kardiyomiopati daha hızlı ilerler. İkinci ve üçüncü dekatta hastalarda pil ihtiyacı, sol ventrikül destek cihazı ve kalp nakil ihtiyacı olabilir. Kadın hastalarda bu kötü klinik gidiş erkek hastalara göre bir dekat daha geç olur. Genellikle kadın hastalarda bilişsel yetenekler daha iyi olurken kreatinin kinaz değeri daha düşük olur.

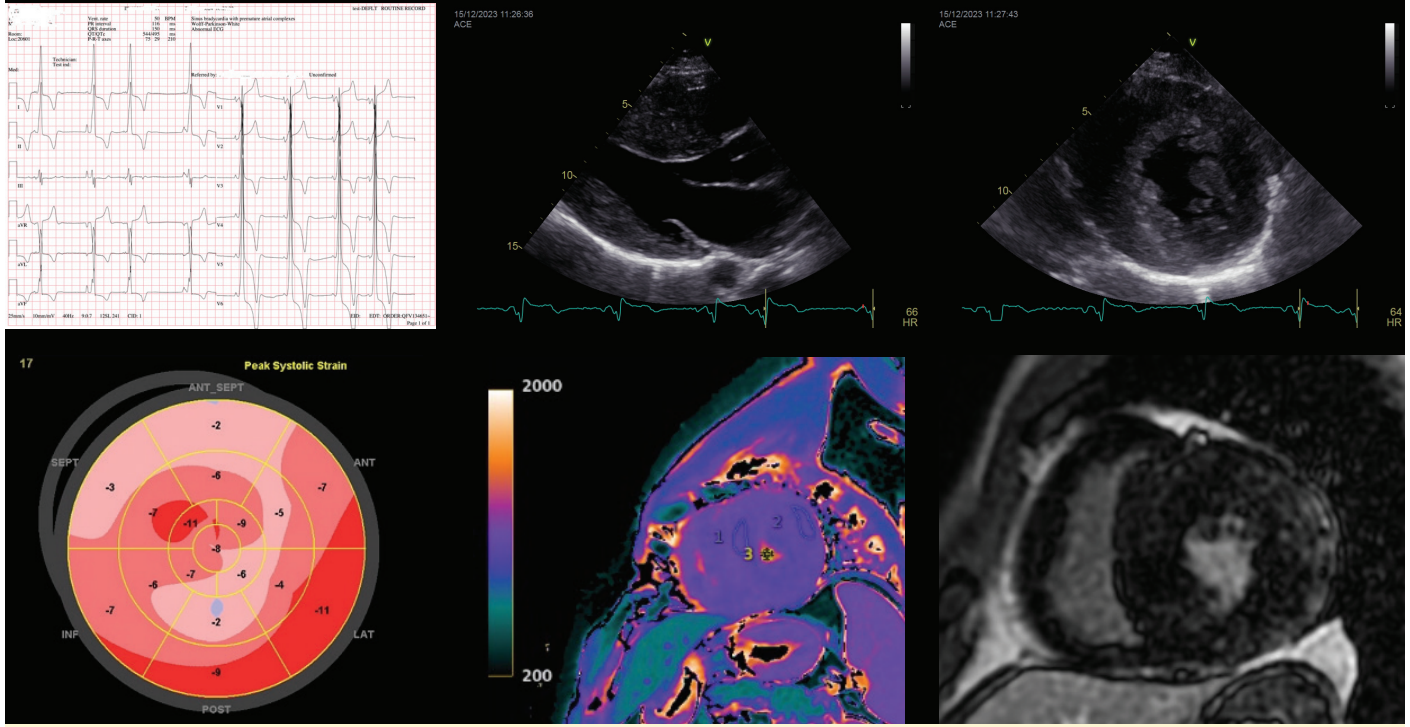
Çok merkezli Avrupa kayıt çalışmasında hastaların %53'ü erkek ve erkeklerde tanı yaşı doğum ile 42 yaş arası, kadınlarda ise 2 ile 65 yaş arasındadır. Kalp tutulumu %96 oranında görülürken ekstrakardiyak bulgular kadınlara göre erkeklerde daha belirgindir. Sol ventriküler hipertrofisi erkek hastaların %73'ünde, kadın hastaların ise %74'ünde rapor edilmiştir. Erkeklerin %40'ında, kadınların %59'unda sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu bildirildi. Erkeklerde kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye ilk yatış yaşı kadınlara göre genç idi (18 ± 6 yaşa karşı 28 ± 17 yaş). Hastaların çoğunda kalp yetmezliği önde gelen ölüm nedeniydi (%59). Ayrıca sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu en güçlü olumsuz prognoz göstericisidir. Sekiz erkek ve sekiz kadına kalp nakli yapıldı veya sol ventrikül destek cihazı takıldı. Kalp nakli

yapılan kadın hastaların erkeklere göre daha iyi prognoza sahip olduğu görüldü.⁷¹⁴

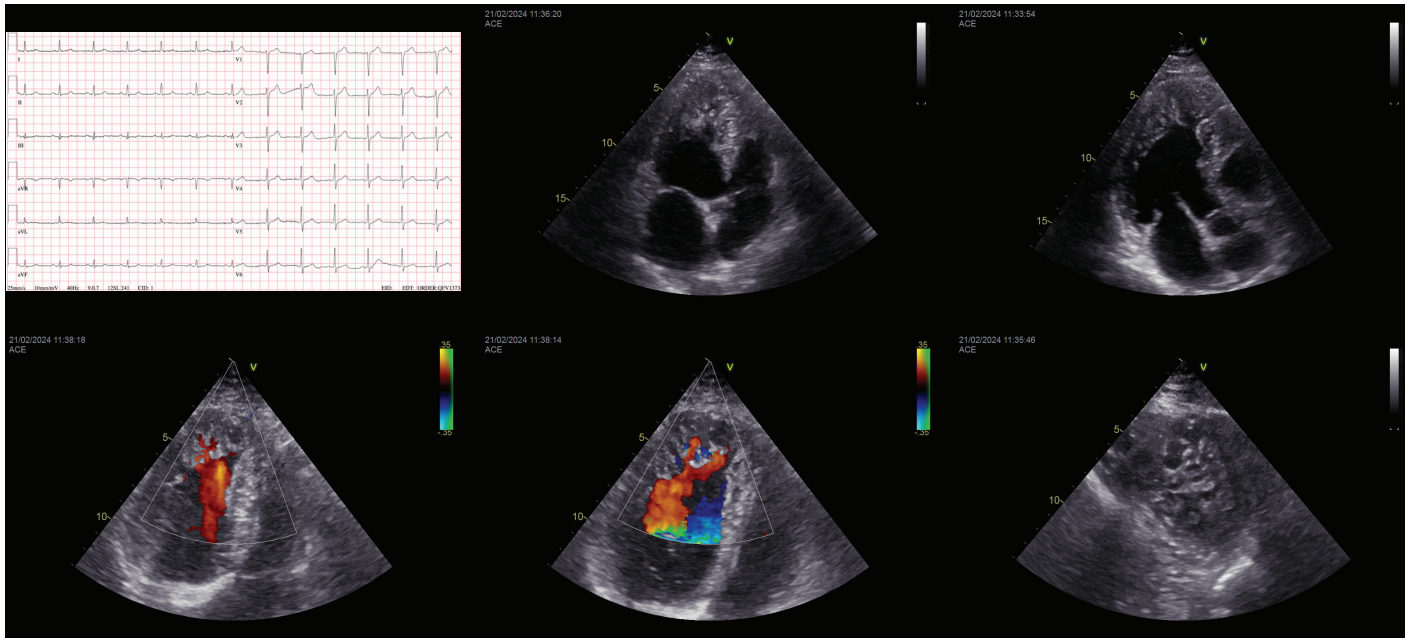
Danon hastalığında erken dönemde sol ventrikülde ciddi konsantrik hipertrofi olurken, hastalığın son döneminde ventrikül dilate ve incedir. Manyetik rezonans görüntülemeye hipertrofi nispeten konsantriktir. Erkek hastalarda hipertrofi kadınlara göre daha belirgindir. Ayrıca geç gadolinyum tutulumu erkek hastalarda homojen şekilde dağılmaz. Manyetik rezonans görüntülemeye mid-ventriküler septumu korunmuş yaygın geç gadolinyum tutulumu görülür; bu bulgu Danon kardiyomiopatisini diğer kardiyomiopatilerden ayırt ettirir (Şekil 114).^{715,716}

PRKAG 2

PRKAG2 genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal dominant bir GDH'dir. Etkilenen protein (5'-AMP-activated protein kinase subunit gamma-2) çeşitli hücrel stres etkenlerinin aktivasyonuna yanıt olarak AMP üretiminin ve ATP katabolizmasının artmasına neden olan bir protein kinazdır.⁷¹⁷ En sık görülen elektrokardiyografi bozukluğu kısa PR (%68) ve ikinci en sık elektrokardiyografi bulgusu ise sağ dal bloğudur. QRS'de depolarizasyon bozukluğu, Delta dalgası (slur), klinik olarak anlamlı atriyoventriküler veya sinoatriyal blokları da yaygın görülür. Sekonder repolarizasyon anormallikleriyle birlikte ekokardiyografide önemli sol ventrikül hipertrofisi olmadan da yüksek voltajlı QRS kompleksleri sıklıkla görülebilmektedir. Bazen buna sol aks sapması da eşlik etmektedir.⁷¹⁸ Ekokardiyografide hipertrofi sadece sol ventrikül ile sınırlı olup sağ ventrikül çok ender tutulmaktadır. PRKAG2'de genellikle sol ventrikül hipertrofisi eksantriktir. Hastalığın erken evresinde mid-infero-lateral segmentleri kapsarken ileri olgularda daha yaygın hipertrofi olur. Ancak çok ileri evrelerde interventriküler septumda kalınlaşma daha belirgin hale gelir. Genellikle



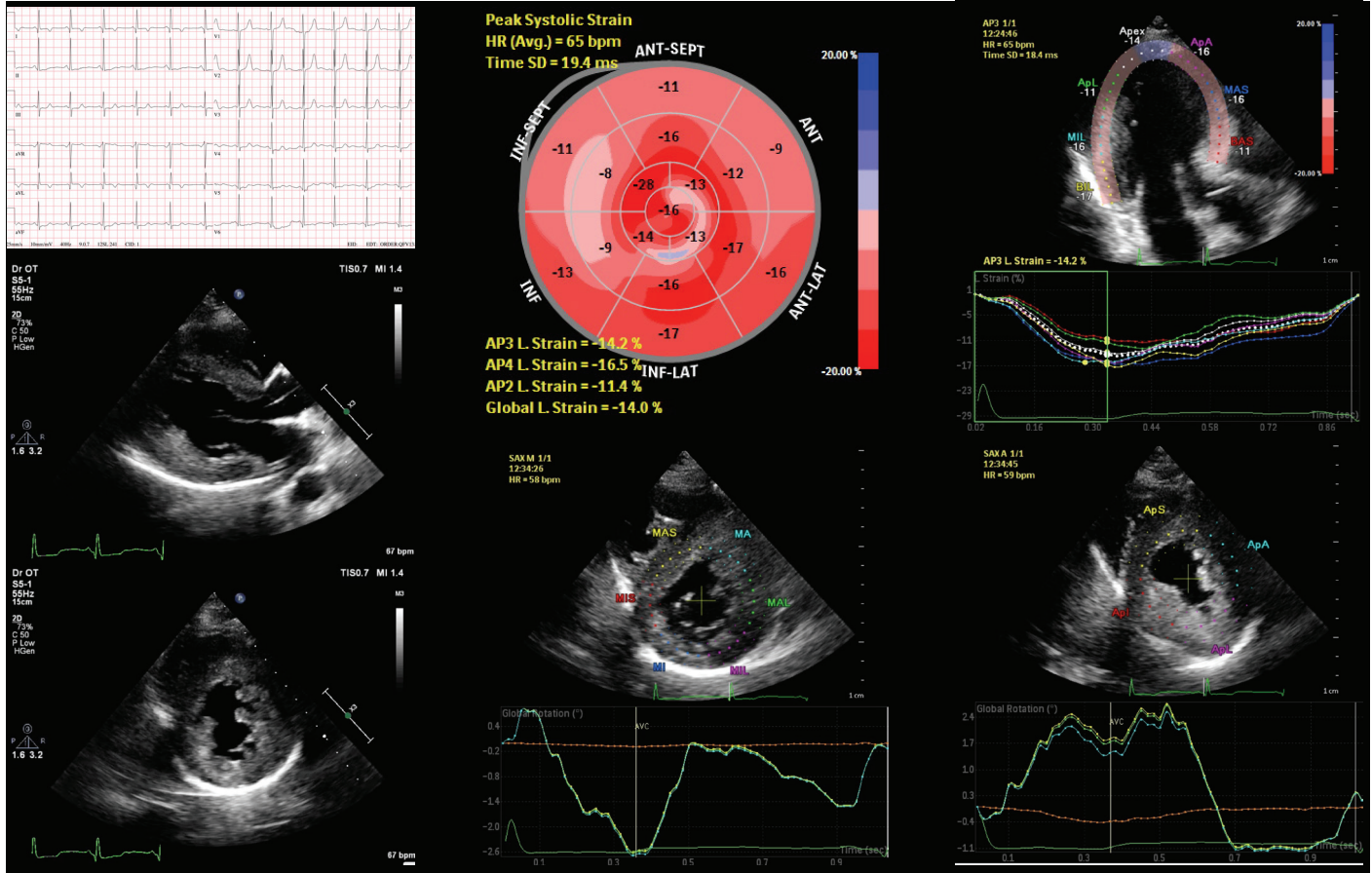
Şekil 115. PRKAG 2; EKG'de WPW görünümü, konsantrik sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikülde global longitudinal strain azalması, apikalde kalın trabeküller, MR'da yaygın native T1 düşüğü, postero-lateralde fibrozis başlangıcı.



Şekil 116. PRKAG 2; Spesifik özellik göstermeyen EKG, konsantrik ciddi sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül apikalinde belirgin trabekülasyon artışı, trabeküller arasının Renkli Doppler ile dolduğunun görüntülenmesi için Doppler niquist limit azaltılır.

hipertrofi elektrokardiyografi ile korele değildir ve çoğu zaman duvar kalınlığı $\leq 1,5$ cm'dir. Önemli bir ekokardiyografik bulgusu da apikal hipertrabeküle olmasıdır. Ancak bu bulguda non-kompaksiyondaki gibi kompakt ve non-kompakt katların net ayrımı yapılamayıp daha kaba trabeküller şeklinde görülmektedir.⁷¹⁸ PRKAG2 kardiyomiyopatisinde görülen trabeküllerin arasındaki reseslerin de

içi renkli Doppler çalışmada ventrikül içinden gelen kan ile dolmaktadır. Manyetik rezonans görüntülemeye hastalığın erken evresinde geç gadolinyum tutulumu olmayan hastalarda natif T1 değeri düşüktür, ileri evre hastalıkta natif T1 fibrozis nedeniyle yükselir ve gadolinyum tutulumu yaygın olarak belirgin hale gelir (Şekil 115, 116).⁷¹⁹



Şekil 117. Glikojen Depo Hastalığı III (Core-Forbes hastalığı); EKG sol ventrikül hipertrofisi, fragmente kısa PQ, konsantrik ciddi ventrikül hipertrofisi, sol ventriküde global longitudinal strain azalması (longitudinal fonksiyon bozukluğu), normal sol ventrikül sirküferensiyel burkulması (korunmuş sirküferensiyel fonksiyon).

GDH Tip III (Core-Forbes hastalığı)

Core-Forbes hastalığı debranching enziminin eksikliğinden kaynaklanan otozomal resesif bir hastalıktır. Bu enzimin eksikliğinde glikojen tam olarak parçalanamamaktadır. Buna bağlı olarak glikojen karaciğerde ve kalp/iskelet kasında intraselüler anormal birikmektedir. Hepatomegali, hipoglisemi, hiperlipidemi ve büyüme geriliği görülür. Klinik semptomların ciddiye hastalığın başlangıç yaşına ve hastalığın ilerleme hızına göre değişkenlik gösterir.⁷²⁰ Postmortem kardiyak incelemelerde fibrozis, miyositlerde vakuolasyon, atriyoventriküler düğümde glikojen birikimi ve düz kas hiperplazisi ile ilişkili intramiyokardiyal arterlerin glikojen birikimi görülmüştür.⁷²¹ GDH tip III'te sol ventrikül hipertrofisi görülmektedir ancak yaygınlığı tam bilinmemektedir. Kalp yetmezliği nadir de olsa görülmektedir. Miyopati ciddiyeti ve kreatinin kinaz yüksekliği ile kalp tutulumu arasında doğrudan bir korelasyon yoktur fakat yaşın ilerlemesi ile sol ventrikül hipertrofisi artmaktadır. Ekokardiyografide değişik sıklıkta sol ventrikül hipertrofisi ve kalp yetmezliğine ait bulgular görülürken, manyetik rezonans görüntülemesinde fibrozis lehine bulgular görülmektedir (Şekil 117).

GDH Tip IV

Andersen hastalığı veya GDH tip IV, glikojen debranching enzimini (GBE) kodlayan 3p12 lokasyonunda GBE1 genindeki mutasyon-

lardan kaynaklanır. GDH tip IV tek başına tüm GDH'lerin %3'ünü oluşturur.^{717,723,724} GBE1'in fonksiyon kaybı, poliglukoanlar adı verilen daha az dallanma noktasına sahip anormal glikojen zincirlerinin birikmesi anlamına gelir. Bu poliglukoanlar, başta nöromusküler sistem ve karaciğer olmak üzere organ ve dokuların işlevini bozan metabotoksik poliglukoan cisimciklerinde birikir. GDH tip IV'ün farklı mutasyon özellikleri, doku tutulumu ve değişken klinik belirtilere sahip birçok farklı klinik fenotip bildirilmiştir. Başlangıç yaşı yenidoğandan erişkin yaşa kadar değişmektedir. İlk bulgular çocukluk çaığında görülmeye başlar. Hastalarda karaciğer tutulumu ön planda olup siroza yol açarak erken ölüme neden olur. Ancak bazı hastalarda karaciğer tutulumu daha hafif olabilmektedir ve karaciğer nakli olmadan yetişkinliğe ulaşabilirler. Genellikle miyokartta amilopektin benzeri polisakaritlerin birikmesiyle kardiyak bulgular ortaya çıkmaktadır.^{717,722,723} GDH tip IV'te hem hipertrofik hem de dilate kardiyomiopati şeklinde klinik prezentasyon olabilir.⁷²³

GDH Tip XV

GDH tip XV, kromozom 3q24 üzerindeki glikojenin tip 1 (GYG1) genindeki heterozigot mutasyonların neden olduğu nadir bir hastalıktır. Prevalansın 1/1.000.000'dan düşük olduğu tahmin edilmektedir. Hastalıkta sıklıkla kalp ve iskelet kası tutulmaktadır. Hipertrofik kardiyomiopati, kalp yetmezliği ve geç

Tablo 35. Friedreich ataksisinde hipertrofik kardiyomiyopati için önerilen evreleme sistemi

Evre	
0	Friedreich ataksi kardiyomiyopatisi yok EKG, ekokardiyografi, MR ve hsTNT normal
I	Hafif Friedreich ataksi kardiyomiyopatisi T-dalga inversiyonu, posteriyör duvar kalınlığı < 11 mm, MR da fibrozis yok, Ejeksiyon fraksiyonu ≥ %55, hsTNT normal
II	Orta Friedreich ataksi kardiyomiyopatisi T-dalga inversiyonu, posteriyör duvar kalınlığı ≥ 11 mm, MR da fibrozis yok, Ejeksiyon fraksiyonu ≥ %55, hsTNT normal
III	Ciddi Friedreich ataksi kardiyomiyopatisi MR da fibrozis, yüksek hsTNT
IV	Son dönem Friedreich ataksi kardiyomiyopatisi Ejeksiyon fraksiyonu < %55

*Modified from Weidemann F, Liu D, Hu K, et al. The cardiomyopathy in Friedreich's ataxia - New biomarker for staging cardiac involvement. *Int J Cardiol.* 2015;194:50-57. yayınından modifiye edilmiştir.

başlangıçlı koroner arter hastalığı dahil olmak üzere kardiyak semptomları olan yedi hasta rapor edilmiştir. Endomiyokart biyopsisinde sıklıkla genişlemiş çekirdeklere sahip hipertrofik kardiyomiyositler, periyodik asit Schiff pozitif materyalli büyük merkezi yerleşimli vakuoller ve sitoplazmada glikojen tükenmesi görülür.^{717,724,725}

Fosfoglukomutaz 1 Eksikliği

Fosfoglukomutaz 1 eksikliği (PGM1-CDG) daha önce GDH tip XIV olarak isimlendirilmekteydi. PGM1-CDG'nin iki ana fenotipi vardır: miyopatik fenotip ve multisistemik fenotip. Multisistemik fenotip konjenital malformasyonlar (yarık damak, bifid uvula, kalp kapak anomalileri, anal atrezi ve vertebral anomaliler), endokrin ve hematolojik anormallikleri, kalp, kas ve karaciğer tutulumunu içerir. PGM1-CDG'de başlangıç yaşı değişkenlik gösterir ve kardiyak tutulum sıklıkla görülür. En yaygın kardiyak bulgu dilate kardiyomiyopatidir. İletim ve diğer yapısal kalp anormallikleri daha az görülür. Elektrokardiyografide uzun QT aralığı, ST dalgası yükselmesi, T dalgası inversiyonu, sinüs taşikardisi ve minör inkomplet intraventriküler iletim bozuklukları görülebilir.⁷²⁶

Friedreich Ataksisi Hipertrofik Kardiyomiyopatisi

Friedreich ataksisi, merkezi ve periferik sinir sistemini ve kalbi etkileyen Frataksin genindeki otozomal resesif, nörodejeneratif bir hastalıktır. Frataksin, demir şaperon proteini olarak görev yapan ve enerji metabolizması için gerekli bir proteindir. Frataksin dokunun enerji metabolizması gereksinimleri ile orantılı olarak artar. Frataksin proteinindeki düzensizlik, kalp kası hücreleri ve nöron tutulumuyla sonuçlanır.^{727,728} Klasik tipinde ilk tutulum bulguları 20 yaş altında başlar ve agresif seyredir. Yirmi beş yaş üstü başlayanlar Late Onset Friedreich Ataksisi (LOFA), 40 yaş üzerinde başlayanlar Very Late-Onset Friedreich Ataksisi (VLOFA) olarak isimlendirilir. LOFA ve VLOFA çok nadir görülürler, daha yavaş seyirli ve daha iyi prognoza sahiptirler.

Nörolojik bulguların en belirginleri ataksi, dizatri, alt ekstremiter arefeksi, alt ekstremiter kas zayıflığı, işitsel nöropati, nörojenik mesane, gastropati, optik sinir atrofi ve uyku apnesidir. Ortopedik ve endokrinolojik olarak da skolyoz, pes kavus, insülin

direnci ve diyabet görülür. Majör kardiyak bulguları ise hipertrofik kardiyomiyopati, ilerleyici sol ventriküler dilatasyonu ve kalp yetmezliğidir. Özellikle hastalığın erken başladığı olgularda kalp tutulumu kötü prognoz göstergesidir.⁷²⁹ Friedreich ataksisi erken çocukluk ve ergen dönemde en önemli hipertrofik kardiyomiyopati nedenlerindedir. Sol ventrikül hipertrofisi frataksin protein bozukluğuna bağlı mitokondriyal proliferasyon ile başlamaktadır. Buna bağlı olarak hücresel enerji zinciri bozulur, intraselüler demir birikimi meydana gelir, fibrozis ve ardından da kontraktıl elemanlarda kayıp olur.^{730,731}

Friedreich ataksisi hastalarında konsantrik sol ventrikül hipertrofisi kuraldır, asimetrik hipertrofi çok nadir görülür. Diyastolik duvar kalınlığı genellikle 15 mm'den az olur, ejeksiyon fraksiyonu korunmuştur ve çıkış yolu obstrüksiyonu genellikle olmaz. Kardiyak tutulumun erken olması nörodejeneratif kötüleşmenin erken olacağını gösterirken, nörolojik patolojinin derecesi ile kalp tutulumu arasında spesifik bir ilişki genellikle olmaz. Diyastolik disfonksiyon hastalığın erken döneminde nadir görülür. İleri evrede sol ventrikül dilate olur ve belirgin sistolik disfonksiyon gelişir. Sol ventrikül global longitudinal strain kaybı ilk bulgulardandır ve hipertrofi öncesinde de başlayabilir. Ancak hastalık için patognomonik Bull's Eye modeli yoktur, strain kaybı tüm segmentleri benzer etkiler. Hastalık ilerledikçe strain daha da bozulur. Ventrikülün dilate olması hastalığın progrese olduğunu gösteren ilk bulgulardandır.⁷³²⁻⁷³⁴ Ventrikül dilatasyonu ile fibrozis artar, buna bağlı geç gadolinyum birikimi de artar. Genellikle fibrozis parçalı ve düzensizdir, farklı sol ventrikül duvar segmentlerini etkiler ve tipik lokalizasyonu miyokardın orta kısmıdır ancak sol ventrikülden geç gadolinyum tutulumu için spesifik bir bölge tanımlanmamıştır. Hastalığın fizyopatolojisinde demir birikimi olduğu için natif T1 değeri ilk başta bir miktar düşer ancak hastalığın ilerleyen dönemlerinde sol ventrikülden yaygın fibrozisin gelişmesi ile tekrar natif T1 değeri yükselmeye başlar.⁷³⁵ Koroner damar hastalığı az görülür ancak insülin direnci ve diyabet nedeniyle mikrovasküler hasar ve buna bağlı nükleer görüntüleme ile perfüzyon bozuklukları sık görülür. Weidemann ve ark.⁷³⁶ Friedreich ataksi kardiyomiyopatisi için bir evreleme sistemi önermişlerdir (Tablo 35). Ancak, bu evreleme prognostik yararlılıklarına dair kanıt bulunmaması nedeniyle prognoz belirlemede yeterli olmamaktadır.

Özellikle inferolateral derivasyonlarda negatif T dalgaları hemen hemen tüm hastalarda mevcuttur ve kardiyomiyopatinin en erken elektrokardiografi bulgusudur. Ayrıca hastaların çoğunda

hipertrofi, sol aks sapması ve diğer repolarizasyon anormallikleri de bulunmaktadır. Özellikle supraventriküler aritmiler daha sık görülmektedir (supraventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon ve flutter).⁷²⁸