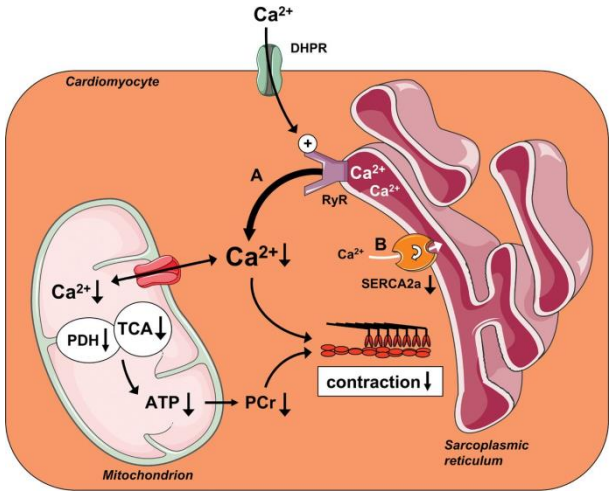


Doğumsal – Metabolik Kardiyomyopatiler

Doç. Dr. Ebru Canda

Pediatrik Metabolizma – Beslenme Bilim Dalı

Kardiyak bulgular

- Kardiyomyapati
- İletim bozuklukları
- Kapak hastalıkları
- Vasküler endotel bzk
- Pulmoner Hipertansiyon

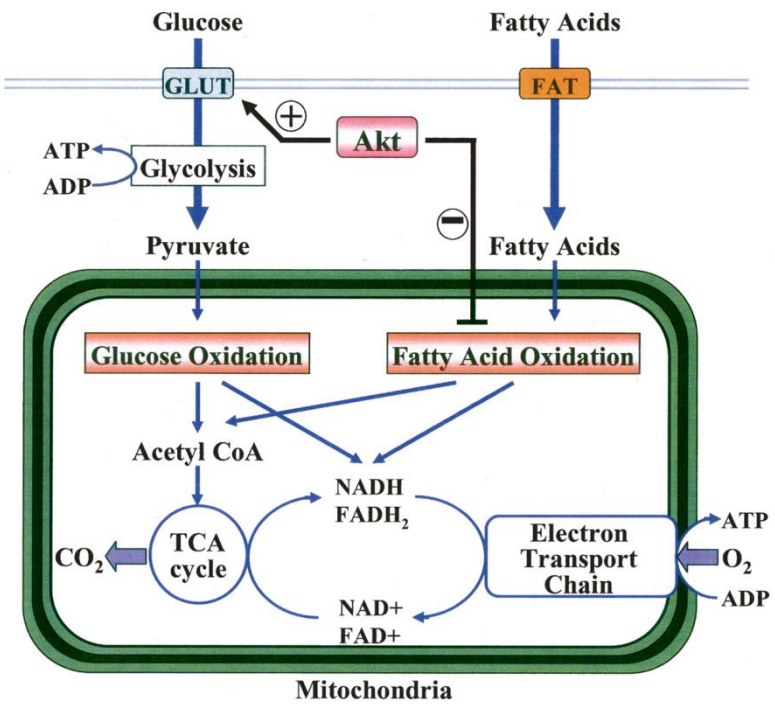
- Sistemik bakı (Dermatolojik, nörolojik, renal, GIS, pulmoner, oftalmolojik, diğer)

Klinik ip uçları

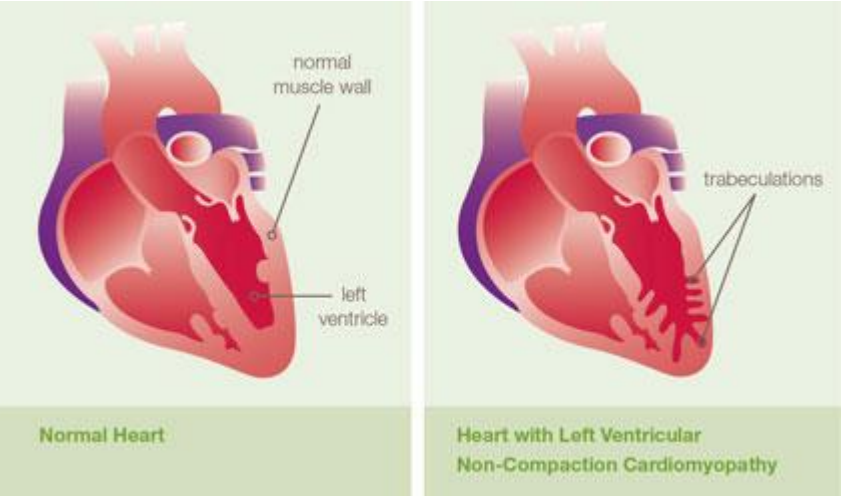
- **Kardiyomyopatiler**
  - Azalmış egzersiz kapasitesi; ödem, taşipne, dispne veya artmış solunum enfeksiyonları
- **Ritm bozuklukları**
  - Palpitasyon ve siyanoz, ani kardiyak ölümler (ventriküler taşikardi veya fibrilasyon)
- **Metabolik damarsal hastalıklar**
  - «Stroke-like episodes», koroner kalp hastalıkları, anjina pectoris, periferal tromboembolism, toberos ksantomlar
- **Pulmoner hipertensiyon**
  - Azalmış egzersiz kapasitesi, egzersiz ile ortaya çıkan siyanoz, senkop
- **Aile öyküsü**
- **Hasta yaşı**

Kardiyak Metabolizmasının Özellikleri

- **Kalbin temel yakıtı: glukoz ve yağ asitleri**
- **Enerji depoları: yüksek enerji içerikli («phosphocreatine», «glycogen»)**
- **İntrauterin dönemde: yağ asitleri daha az kullanılır; daha çok glikoliz kullanır; anaerobik oksidasyonu daha kolay tolere eder (Hipoglisemi !!!!)**
- **Geçiş periodu: KMP**
- **Postanatal dönemde (2-3 hafta): <u>Yağ asit</u> (LCT-MCT) ve glukoz enerji olarak kullanıma girer**

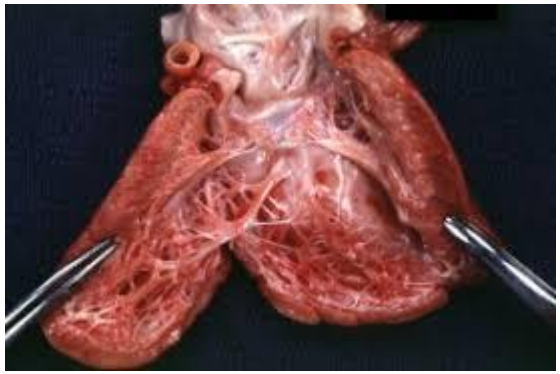


Metabolic Kardiak Hastalıların Patofiyolojisi ve Şekilleri



- **KMP («cardiomyopathies»):**
  - **«hypertrophic»«dilated»**
  - **«hypertrophic–hypocontractile(mixed type)»**
  - **«restrictive»**
  - **«noncompaction«**
- **DMH // fonkisyonel KMP tipi ile birliktedir**
  - **Hipertorfi (glikojen birikimi)**
  - **Kontraktil aparatuste yapısal protein farklılıkları**
  - **Enerji sıkıntısı (Mitokondrial hast): Dilatasyon(karntin kullanımı ve organik asidemi)**
  - **Miks tip(YOD, OF, LDH geç dönemleri)**
  - **HİPERTROFİ±DİLATASYON±SİSTOLİK DİSFONKİSYON**
  - **Restriktif tip çok nadir; Endokradiyal fibroelastosis'te restiktif vetriküler performans olabilir**
  - **Noncompaction type: embriyonik myokardiyumu taklit eder(«nonspesifik myokardiayl yanıt»)-BARTH/OF**
  - **Dilate KMP(Coroner vasculopatiye ikincil):MPS, OLS, lipoprotein bozuklukları**

Endocardial Fibroelastosis



- **Endocardial fibroelastosis:**
  - Süt çocuğu ve küçük çocuklar
  - Endokardiumun şiddetli kalınlaşması ve sertleşmesi
  - Viral myokardit…karntin trasporter defektleri, Barth sendromu, Ağır MPS I (Hurler sendromu), MPSVI (Maroteux-Lamy sendromu)

Kardiak bulgular ve Doğumsal Metabolik hastalıklar

- **Mitokondrial hastalık**
- **Glikojen depo hastalıkları**
- **Pompe hastalığı**
- **Lizozomal depo hastalıkları**
- **Organik asidemiler**
- **Lipoprotein metabolizma bozuklukları**

Yağ asit metabolizma bzk – Hipoketotik hipoglisemi

- *Karnitin transport bozuklukları* — *Aritmi – Kalp yetmezliği*
  - Sistemik primer karnitin eksikliği — HCM, DCM
  - Kas karnitin eksikliği — HCM, DCM
  - CPT eksikliği — Egzersiz sonu kardiak arrest
  - CACT eksikliği — Kardiyomyopati – Ölüm
  - Karnitin transporter bozukluğu — Düşük karnitin düzeyi

- *Yağ asit oksidasyon bozuklukları* — *Hipoglisemi, yüksek laktat*
  - VLCAD eksikliği — Aritmi, HCM, güçsüzlük
  - LCHAD eksikliği — HCM, DCM, HELLP, aritmi, iletim bzk
  - LKAD eksikliği
  - SCHAD eksikliği
  - MCAD eksikliği
  - MAD eksikliği — Kardiyomyopati
  - Mitochondrial TFP eksikliği — HCM

Karnitin palmitoil transferaz eksikliği

- **CPT-1 eksikliği**
  - **Açlık, viral enf vb: Yağ asitlerinin karnitinle birleşmesini ve metabolizmasını engelller**
  - **18 aya dek N --- MR, hepatomegali**
  - **Non-ketotik hipoglisemi, hiperamonyemi, sol ventr fonks bzk, SYA yüksek, karnitin yüksek**
- **CPT-2 eksikliği**
  - **Neonatal – infantil form:**
    - **Sol enf – eks**
    - **Konv, MR**
    - **Hepatomegali**
    - **Renal disgenezi**
    - **Kardiyomegali, aritmi, kardiyomyopati, dismorfi**
  - **Erişkin form:**
    - **Rabdomyoliz**
    - **Egzersiz sonu eks**
  - **Tedavi: Hipoglisemi ile mücadele**

Karnitin-açilkarnitin translokaz eksikliği

- İç mitokondri membranında karnitin / açil karnitin değişimi bozuk
- Hafif --- ilerleyici hastalık
- Katabolik süreç: Tetiklenme
- Hipoglisemi, ansefalopati, konvülziyon
- Kardiyomyopati, aritmi
- Erken ölüm

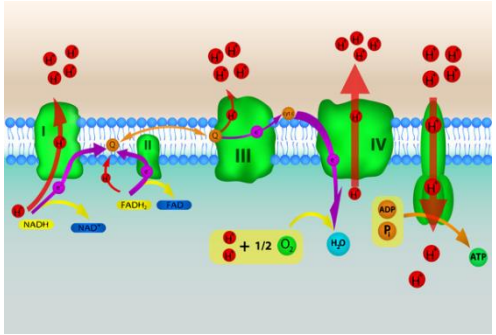
Karnitin (taşınma) transporter bozukluğu

- Karnitin taşınma bzk
- İlerleyici kalp yetmezliği, kas zayıflığı, kardiyomyopati
- Hepatomegali, hipoglisemik hipoketotik ansefalopati
- Karnitin desteği

Çok uzun zincirli açil-KoA dehidrogenaz eksikliği

- Ağır lethal neonatal form
- Geç başlangıçlı form
  - Hipoglisemi
  - Hipertrofik kardiyomyopati, aritmi, kardiak arrest
  - Rabdomyoliz
- Açlıktan korunma, MCT ile beslenme

Mitokondrial hastalıklar – Yüksek laktat, hipoglisemi

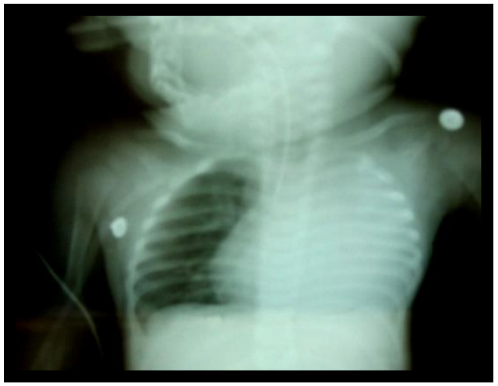


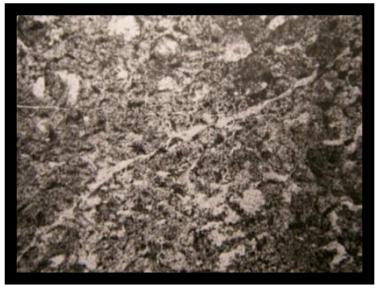
• Pirüvat dehidrogenaz eksikliği (Leigh hastalığı)	HCM, aritmi
• Kompleks I eksikliği	DCM
• Kompleks II eksikliği	
• Kompleks III eksikliği (histiocytoid kardiyomiyopati)	HCM
• Kompleks IV eksikliği (kas ve Leigh hast)	HCM
• Kompleks V eksikliği	HCM
• Sitokrom-c redüktaz koenzim eksikliği	
• Sitokrom-c oksidaz eksikliği	
• Sitokrom-c oksidaz eksikliği + ‘histiocytoid’ kardiyomiyopati	
• Kearns-Sayre sendromu (mitochondrial DNA delesyonları / duplikasyonları)	HCM, iletim bzk, ilerleyici oftalmopleji
• MELAS (mitokondrial transfer RNA mutasyonu)	HCM
• MERRF (mitokondrial transfer RNA mutasyonu)	HCM, DCM

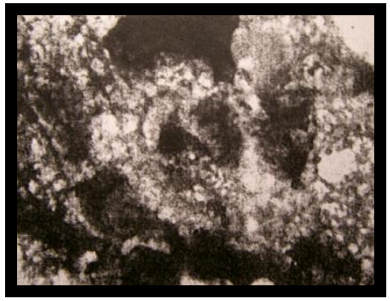
Glikojen metabolizma bozukluğu - Hipoglisemi

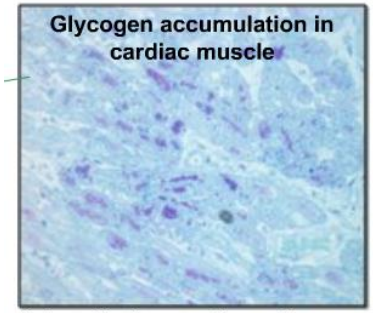
- GDH II (Pompe) HCM
- GDH III (Cori) HCM
- GSD IV (Anderson) DCM
- GDH IX HCM
- GSD 0
- PRKAG2 eksikliği HCM ve WPW
- Danon disease (GDH tip IIb, pseudo-Pompe hastalığı - normal acid maltase; LAMP2 gen defekti) HCM

Pompe hastalığı

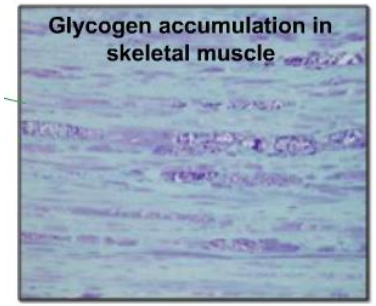


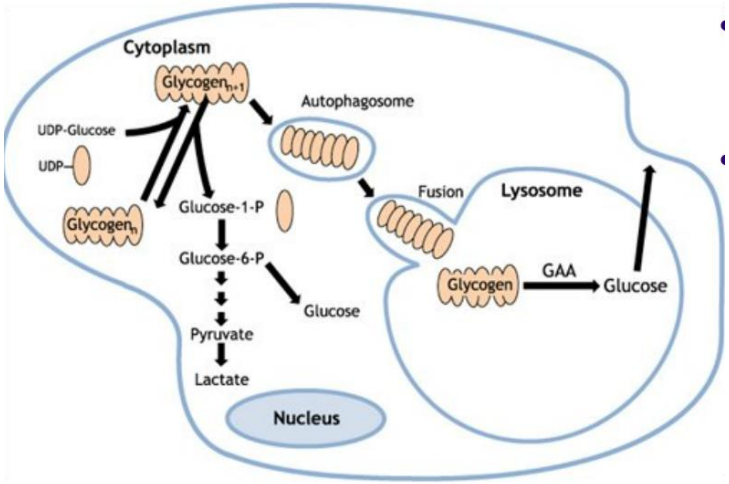






Data on file, Genzyme Corporation.





Raben N, et al. *Curr Mol Med.* 2002;2:145-166..

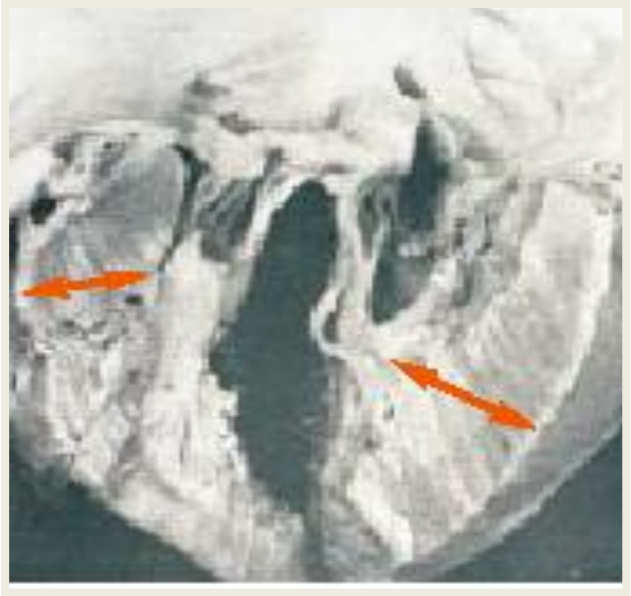
Lizozomal depo hastalıkları

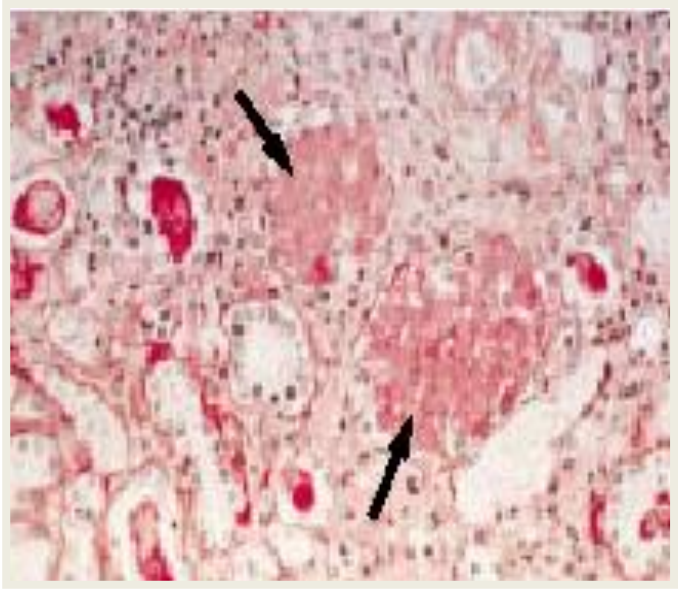
- *Glikosfingolipid, gangliosid, mukopolisakkarid, oligosakkarid metabolizması*

  (sfingolipidozlar) *Kiraz kırmızı leke*

  - **Anderson-Fabry disease** **HCM, aritmi, kısa PR**
  - **Gaucher hastalığı** **HCM, kapak kalsifikasyonu**
  - **Niemann-Pick hastalığı**
  - **GM1 gangliosidosis** **DCM, HCM, ölüm**
  - **GM2 gangliosidosis (Tay-Sachs ve Sandhoff hastalığı)**
  - **Metakromatik lökodistrofi**
  - **Krabbe hastalığı**

Fabry hastalığı





Lizozomal depo hastalıkları

- *MPS (GAG) metabolizma bzk: Enfeksiyonlar, uyku apnesi*

– **MPS I (Hurler, Hurler-Scheie, Scheie)**	**HCM, DCM, valve disease**
– **MPS II (Hunter)**	**HCM, valve disease**
– **MPS III (Sanfilippo)**	**HCM, neurodegeneration**
– **MPS IV (Morquio)**	**HCM, valve disease**
– **MPS VI (Maroteux-Lamy)**	**DCM, valve disease**
– **MPS VII (Sly)**	**HCM, hydrops fetalis**

MPS

Lizozomal depo hastalıkları

- *Glikojen metabolizma bzk*
  - GDH II (Pompe)
  - Danon hastalığı (pseudo-Pompe)

- *Mukolipidozlar*
  - Tip II (I-cell hastalığı) — HCM, DCM, kapak hastalığı
  - Tip III (pseudo-Hurler) — HCM, DCM
  - Tip II / III — Ağır mental retardasyon

Lizozomal depo hastalıkları

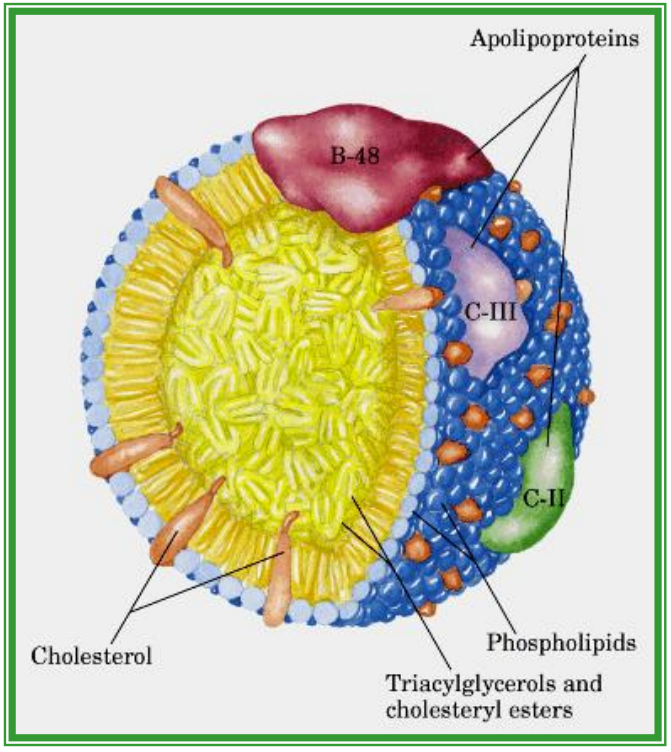
- *Glikoprotein ve glikozilasyon metabolizma bzk*
  - **CDG** — **Perikardiyal efüzyon**
  - **α-mannosidosis**
  - **Aspartylglucosaminuria** — **HCM**
  - **β-mannosidosis**
  - **Fucosidosis** — **Kardiyomegali**
  - **Galatosialidosis** — **Cardiomegaly**
  - **Schindler hast**
  - **Sialidosis** — **Kardiyomyopati, iletim bzk**

AA – Organik asit metabolizma bzk – Yüksek laktat

• Propionik asidemi	DCM
• Barth sendromu (3-methylglutaconic asidüri tip II)	HCM, DCM, miyopati, iletim bzk, aritmi, nötropeni
• Sengers sendromu	HCM
• MMA	
• β-ketothiolase eksikliği	DCM
• Mevalonic asidemi	
• Tirozinemi	HCM
• Okzalozis	HCM
• Alkaptonüri	Valvular kalp hastalığı
• Homosistinüri	Trombozis

Lipoprotein metabolizma bozuklukları

Hiperlipidemiler



Tanısal incelemeler – Sistemik Bulgular

Dermatolojik bulgular

- Angiokeratoma
- Hipohidroz
- Lenfödem
- Kaba yüz

Nörolojik bulgular

- Akroparestezi (el ve ayaklarda kronik ağrı)
- Geçici iskemik atak veya strok
- İşitme kaybı
- Tinnitus, vertigo, başağrısı

Renal bulgular

- Proteinüri
- Lipidüri
- Üremi
- Hipertansiyon
- Son dönem böbrek yetmezliği

Tanısal incelemeler – Sistemik Bulgular

Gastrointestinal bulgular

- Bulantı, kusma
- Karın ağrısı, diyare

Pulmoner bulgular

- Havayolu obstrüksiyonu
- Azalmış difüzyon kapasitesi

Oftalmolojik bulgular

- Korneal opasite - cornea verticellata
- Lens posteriorunda opasite
- Retinal vascular kıvrımlar
- Retinal damar tıkanıklıkları

Tanısal incelemeler – Sistemik Bulgular

Diğer bulgular

- Azalmış kemik – mineral dansitesi
- Depresyon
- Tükrük – gözyaşı azalması
- Anemi

Tanısal incelemeler – Kardiak araştırmalar

EKG	Dev kompleksler, kısa PR	Pompe hastalığı
Eko	DCM, HCM	YAO bzk Mitokondrial hast Depo hast Barth sendromu
Görüntüleme	Perikardial efüzyon	CDG
Pseudo infarkt, Kardiyopulmoner ekzersiz testi	Yüksek laktat	Mitokondrial hast, YAO bzk, Organik asidemiler
Kardiak MRI		
Endomyokardial biopsi		
Hemodinamik çalışmalar		

Tanısal incelemeler – Biyokimyasal analizler (açlık)

Hemogram	Nötropeni Megaloblastik anemi Vakuollü lenfositler	Barth sendr, Organik asidemi B1, B12 bzk MPS, mukolipidoz
AKŞ	Hipoglisemi	YAO bzk, GDH
Plazma laktat	Yüksek	Mitokondrial hast, YAO bzk, organik asidemi
CK	Yüksek	Pompe, GDH III, YAO bzk
Amonyak	Yüksek	YAO bzk, organik asidemi
Karnitin	Düşük	YAO bzk, karnitin met bzk
İdrar organik asitleri	Atılım	Organik asidemi
İdrar GAG	Atılım	MPS
İdrar oligosakkarid	Atılım	Oligosakkaridoz

Tanısal incelemeler – Etyolojiye yönelik, spesifik

Kas biyopsisi (morfoloji, kimyasal – enzimatik analizler)	Mitokondrial hastalıklar
Deri biyopsisi	YAO bzk
Lökosit enzimleri	Depo hastalıkları (Örn Fabry hast)
Moleküler genetik (DNA) (nokta mutasyon, delesyon)	Mitokondrial hastalık
Fibroblast kültürü (enzimatik analizler	Depo hastalıkları

Kardiyak bulgular-»Key Facts»

- Doğumsal Metabolik Hastalılarda (DMH) Temel Kardiyak buldular :
  - Kardiyomyapati
  - İletim bozuklukları
  - Kapak hastalıkları
  - Vasküler endotel bzk
  - Pulmoner Hipertansiyon
- Enerji üretimi (Kas + Karaciğer)
- DMH (YOD, Oksidatif Fosforilasyon, Glikojen Depo Hastalıkları)
- Kardiyak tutulum (geç, hafif, ikincil)
- Valvular tutulum ve infiltratif KMP (LDH)
- Semptomatik koroner kalp hast. ve serebrovasküler hast (LDL met. hast)
- Periferal vasküler hastalık Homosistinüri için anlamlıdır.
- Sistemik bakı (Dermatolojik, nörolojik, renal, GIS, pulmoner, oftalmolojik, diğer)