

21. BÖLÜM

NADİR ENDOKRİNOLOJİK METABOLİK HASTALIKLAR VE KALP YETERSİZLİĞİ

Meriç COŞKUN¹

Mehmet Muhittin YALÇIN²

GİRİŞ

Kalıtsal metabolik hastalıklar (KMH), genellikle kalbi de etkileyen ve kardiyovasküler olumsuz sonuçlara neden olan heterojen bir hastalık grubudur. Genel popülasyondaki prevalansı 1.000'de bir ile 2.500'de bir arasındadır. KMH'lar yaşam boyunca herhangi bir zamanda kardiyovasküler hastalıkla ortaya çıkabilirler, ancak genellikle bebeklik veya erken çocukluk döneminde çoklu organ sistem disfonksiyonunun belirti ve semptomları ile ortaya çıkarlar. Pediatrik kardiyomiyopatilerin %5'i kalıtsal metabolik hastalıklardan kaynaklanır. Erişkinlerde ise KMH ilişkili kardiyomiyopatilerin epidemiyolojisi ile ilgili veriler yetersizdir. Yağ asidi oksidasyon defekti (YAOD), glikojen depo hastalıkları (GDH), lizozomal depo hastalıkları (LDH) (mukopolisakkaridozlar (MPS), mukolipidozlar (ML)) ve peroksizomal depo hastalıkları (PDH), mitokondriyal kardiyomiyopatiler, organik asidemiler, aminoasidopatiler ve konjenital glikozilasyon bozuklukları dahil olmak üzere 40'tan fazla KMH'nın kardiyomiyopatiye neden olduğu bildirilmiştir ¹.

PATOFİZYOLOJİ

Normal bir yetişkin kalbi gerekli enerji ihtiyacındaki hızlı değişikliklere neredeyse anında ve kesintisiz bir şekilde uyum sağlayabilir. Bu, kalbin yüksek enerjili fosfat üretmek için glikoz, serbest yağ asidi, piruvat ve keton cisimleri dahil olmak üzere bir dizi farklı substratı enerji kaynağı olarak kullanmasına izin veren gen ekspresyonunun, enzim aktivitesinin ve sinyal yollarının düzenlenmesi ile sağlanır. Özellikle düzenlenmiş metabolik fonksiyon ilişkisi içinde kalıtsal veya edinilmiş değişiklikler, ATP üretiminde uygunsuz değişikliklere ve ardından kardiyak hücrel süreçlerin düzensizliğine yol açarak, bozuk embriyogenez, yapısal kardiyak kusurlar, kardiyak hipertrofi ve kalp yetersizliğine yol açar. Hastalık patofizyolojisindeki temel üç etmen bozulmuş enerji üretimini, depolanan substrat ile kardiyak miyositlerin infiltrasyonu ve apoptoza yol açabilen toksik ara metabolitlerin üretimidir ².

¹ Uzm. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, drmericcoskun@gmail.com

² Doç. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, yalcin.muhtin@gmail.com

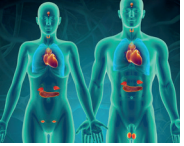


Komplex II eksikliği	maternal	
Komplex III eksikliği (histiyosid kardiyomyopati)	maternal	HKMP
Komplex IV eksikliği	maternal	HKMP
Komplex V eksikliği	maternal	HKMP
Cytochrome-c redüktaz koenzim eksikliği		
Cytochrome-c oksidaz eksikliği		
Cytochrome-coxidaz eksikliği		KMP
Kearns-Sayre syndrome (mitokondrial DNA delesyon/ duplikasyon)		HKMP, progresif oftalmopleji
MELAS (mitokondrial transfer RNA mutasyonu)	maternal	HKMP
MERRF (mitokondrial transfer RNA mutasyonu)	maternal	HKMP, DKMP
Refsum hastalığı (fitanik asit oksidaz eksikliği)	OR	HKMP, DKMP

Kısaltmalar; Anderson-Fabry Hastalığı (AFH), Dilate Kardiyomiopati (DKMP), Glukozaminoglikan (GAG), Glikojen Depo Hastalıkları (GDH), Hipertrofik Kardiyomiopati (HKMP), Kalıtsal metabolik hastalıklar (KMH), Lizozomal Depo Hastalıkları (LDH), Mitokondrial Ensefalopati, Laktik asidoz, Stroke- Like episodlar (MELAS), Miyoklonik Epilepsi, Ragged-Red Fiber Sendromu (MERRF), Otozomal Dominant (OD), Otozomal Resesif (OR), Mukopolisakkaridozlar (MPS), Mukolipidozlar (ML), Peroksizomal depo hastalıkları (PDH), Restriktif Kardiyomiopati (RKMP), Sol Ventriküler Non-kompakt Kardiyomiopati (SVNKMP), Yağ asidi oksidasyon defekti (YAOD).

KAYNAKLAR

- Wicks EC, Elliott PM. Genetics and metabolic cardiomyopathies. *Herz*. 2012;37(6):598–611.
- Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol. Rev*. 2005;85(3):1093–1129.
- Hollak C.E.M., Lachmann R Inherited Metabolic Disease in Adults: A Clinical Guide. *Eur J Hum Genet*, 2017;25(6):788–788.
- Ferreira CR, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. IV. Metabolic cardiovascular disease. *Mol. Genet. Metab*. 2021;132(2):112–118.
- Limongelli G, Tome-Esteban M, Dejthevaporn C et al. Prevalence and natural history of heart disease in adults with primary mitochondrial respiratory chain disease. *Eur J Heart Fail* 2010;12(2):114–121.
- Beck M. Treatment of lysosomal storage disorders. *Pediatr. Pract*. 2011;77(4):651–659.
- Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: Bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. *Eur Heart J*, 2013;34(19):1448–1458.
- Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007 ;50(19):1914–1931.
- Hannah S.F., Seidelmann SB, Sirrs S, et al. The Genetic Challenges and Opportunities in Advanced Heart Failure. *Can. J. Cardiol*. 2015;31(11):1338–1350.
- Parenti G, Iorio G.D., Sampaolo S, et al. Molecular basis and clinical management of Pompe disease. *Cardiogenetics*, 2013;3(1s):e5–e5.
- Cecchi F, Tomberli B, Morrone A. Anderson-Fabry, the histrionic disease: from genetics to clinical management. *Cardiogenetics* 2013;3(1s):e3–e3.
- Parini R, Bertola F, Russo P. Molecular basis, diagnosis and clinical management of mucopolysaccharidoses. *Cardiogenetics* ,2013;3(1s):e2–e2.
- Cox GF. Diagnostic approaches to pediatric cardiomyopathy of metabolic genetic etiologies and



- their relation to therapy. *Prog. Pediatr. Cardiol.* 2007;24(1):15–25.
14. Yapito LJ, Weintraub R, Jamsen K, et al. Cardiac Manifestations in Oxidative Phosphorylation Disorders of Childhood. *J Pediatr* 2007 ;150(4):407–411.
 15. Wahbi K, Larue S, Jardel C, et al. Cardiac involvement is frequent in patients with the m.8344A>G mutation of mitochondrial DNA. *Neurology* , 2010; 74(8):674–677.
 16. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: A consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet. Med.* 2015;17(9):689–701.
 17. Maron BJ, Roberts WC, Arad M, et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA - J Am Med Assoc* 2009;301(12):1253–1259.
 18. Yamada K, Taketani T. Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J. Hum. Genet.* 2019;64(2):73–85.
 19. Roe CR, Sweetman L, Roe DS, et al. Treatment of cardiomyopathy and rhabdomyolysis in long-chain fat oxidation disorders using an anaplerotic odd-chain triglyceride. *J Clin Invest* 2002;110(2):259–269.
 20. Winchester B, Vellodi A, Young E. The molecular basis of lysosomal storage diseases and their treatment. *Biochemical Society Transactions.*; 2000. p. 150–154.
 21. Yeager AM. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for inborn metabolic diseases. *Ann Hematol* 2002; p. 81
 22. Kollberg G, Tulinius M, Gilljam T, et al. Cardiomyopathy and Exercise Intolerance in Muscle Glycogen Storage Disease 0. *N Engl J Med* 2007;357(15):1507–1514.