

# Primer sistemik karnitin eksikliğine bağlı dilate kardiyomiyopatili iki kardeş

Vedat Okutan (\*), Yılmaz Yozgat (\*), H. İbrahim Aydın (\*), S. Tolga Yavuz (\*), Mustafa Koray Lenk (\*)

## ÖZET

Dilate kardiyomiyopati, çocukluk çağıında kardiyak nedenli morbidite ve ölümün önde gelen nedenlerinden birisidir. Çocuk yaş grubunda kardiyomiyopatilerin önemli bir bölümünde neden bulunamamaktadır. Erken başlangıçlı dilate veya hipertrofik kardiyomiyopatilerin bir bölümü primer sistemik karnitin eksikliğinden kaynaklanmakta ve replasman tedavisine çok iyi yanıt vermektedir. Burada primer sistemik karnitin eksikliğine bağlı dilate kardiyomiyopati tanısı konulan, replasman tedavisi ile kardiyak fonksiyonları kısa sürede düzelen on ve iki yaşında iki kız kardeş sunulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Dilate kardiyomiyopati, karnitin eksikliği

## SUMMARY

**Two female siblings with dilated cardiomyopathy due to primary systemic carnitine deficiency**

Dilated cardiomyopathy is one of the leading causes of mortality and morbidity of cardiac origin in childhood. The etiology of pediatric cardiomyopathy remains undetermined in most cases. Some of dilated or hypertrophic cardiomyopathies with early onset may be due to primary systemic carnitine deficiency and give good response to replacement therapy. We herein report two female siblings, ten and two years old, who were diagnosed to have dilated cardiomyopathy due to primary systemic carnitine deficiency and whose cardiac functions completely recovered shortly after replacement therapy.

**Key words:** Dilated cardiomyopathy, carnitine deficiency

## Giriş

Dilate kardiyomiyopati (DKM), kalp boşluklarında dilatasyon ve özellikle sistolik fonksiyonların bozulması ile karakterize olup, en sık rastlanan kardiyomiyopati tipidir. Etiyolojide genetik nedenler, endokrin bozukluklar, kollajen vasküler hastalıklar, ilaçlar, doğuştan metabolizma hastalıkları, müsküler distrofiler, yapısal kalp hastalıkları, akut ve kronik miyokarditler, toksinler bulunabilir (1). Ancak, olguların %50'si idiyopatik kalmaktadır (2). Son yıllarda yapılan çalışmalarda erken başlangıçlı dilate veya hipertrofik kardiyomiyopatilerin bir bölümünün primer sistemik karnitin eksikliği nedeniyle oluştuğu bildirilmektedir (3). Primer sistemik karnitin eksikliği düşünülen olgularda tanı plazma ve idrar karnitin değerlerinin birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır (4).

Burada primer sistemik karnitin eksikliğine bağlı DKM tanısı konulan ve izlemi süren iki kardeş sunulmaktadır.

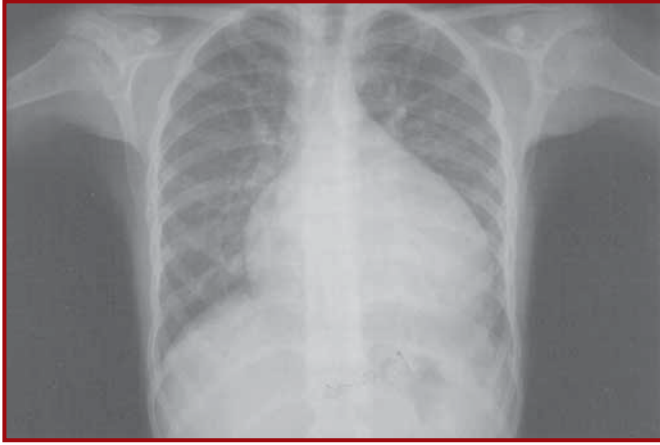
## Olguların Sunumu

### Olgu 1

On yaşında kız hasta üç yaşından bu yana DKM tanısı ile değişik merkezlerde izlenmiş olup, nonspesifik antikonjestif ilaçlar kullanılmış idi. Hasta son iki ayda belirginleşen halsizlik, çabuk yorulma ve solunum sıkıntısı yakınmaları ile ünitemize başvurdu. Soygeçmişinde anne-baba arasında üçüncü derece akrabalık (kardeş torunları) olduğu öğrenildi. Fizik muayenede boy: 130 cm (%25-50), ağırlık: 19 kg (<%3), nabız taşikardik (110 vuru/dk), taşipneik (34/dk), hafif retraksiyonlar mevcut, karaciğer kosta yayının altında 3-4 cm palpabl, apekte 3/6 şiddetinde pansistolik üfürüm saptandı.

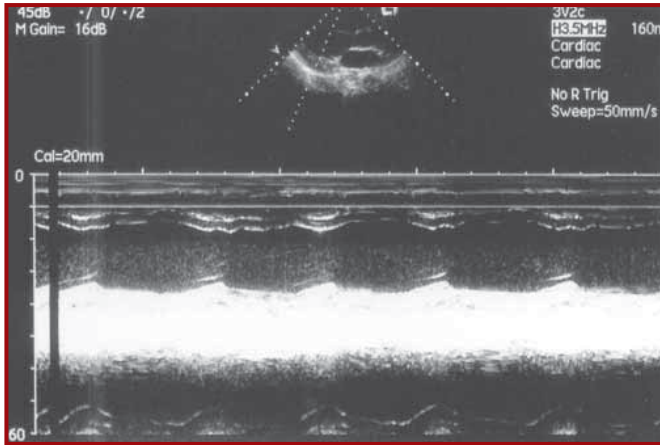
Telekardiyografide kardiyotorasik oranın (KTO) arttığı (%57) (Şekil 1), pulmoner konus ve vasküler izlerin normal olduğu, EKG'de sol ventrikül hipertrofisi olduğu görüldü. Ekokardiyografide sol ventrikülde dilatasyon (sistol sonu çap (LVEDD): 54 mm, diyastol

\*GATF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Ayrı basım isteği: Dr. Vedat Okutan, GATF Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Etilik-06018, Ankara  
E-mail: vedatokutan@yahoo.com



**Şekil 1.** Olgu 1'in tedavi öncesi telekardiyografisi

sonu çap (LVESD): 45 mm), interventriküler septum hareketlerinde azalma olup sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının bozulduğu (ejeksiyon fraksiyonu (EF): %35, kısalma fraksiyonu (KF): %17) (Şekil 2), pulsed wave (PW) Doppler ile yapılan sol ventrikül miyokardiyal performans indeksinin (MPI) ise uzamış olduğu [0.79; normal değeri:  $0.39 \pm 0.05$  (5)] saptandı. Olguya DKM ve konjestif kalp yetersizliği (KKY) tanıları ile antikonjestif ve antitrombotik tedavi düzenlendi; etiyojolojiye yönelik incelemeleri planlandı.



**Şekil 2.** Olgu 1'in tedavi öncesi M-mod ekokardiyografi kaydı

Laboratuvar incelemelerinde serum elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, viral seroloji ve romatolojik tarama sonuçları, kan laktat-pirüvat düzeyi, plazma ve idrar organik asit taramaları normal bulundu. Tandem mass spektrofotometrisi ile kan ve idrarda karnitin profili tarandı. C3 propiyonil karnitin  $0.06 \mu\text{mol/L}$  (Normali:  $0.28-2.9 \mu\text{mol/L}$ ), serbest karnitin  $3.75 \mu\text{mol/L}$  (Normali:  $10-60 \mu\text{mol/L}$ ) olup, diğer açıl karnitin ve amino asit düzeyleri normal bulundu. İdrar örneğinde ise serbest karnitin düzeyi  $876 \mu\text{mol/L}$  (artmış) idi. Plazma serbest karnitin düzeyinin düşük ve idrar serbest karnitin düzeyinin artmış olarak bulunması, bizi serbest karnitin

tübüler reabsorpsiyonundaki bozukluk sonucunda gelişen primer sistemik karnitin eksikliği tanısına götürdü. Hastaya oral karnitin tedavisi ( $100 \text{ mg/kg/gün}$ ) başlandı. Karnitin desteğinden bir hafta sonra yakınmaları gerileyen hastanın iki hafta sonra yapılan ekokardiyografisinde LVEDD: 49 mm, LVESD: 36 mm, EF: %51, KF: %26, sol ventrikül MPI: 0.40 olarak bulundu. Karnitin dışındaki bütün ilaçları kesilen hasta sorunsuz olarak izlemedir.

### **Olgu 2**

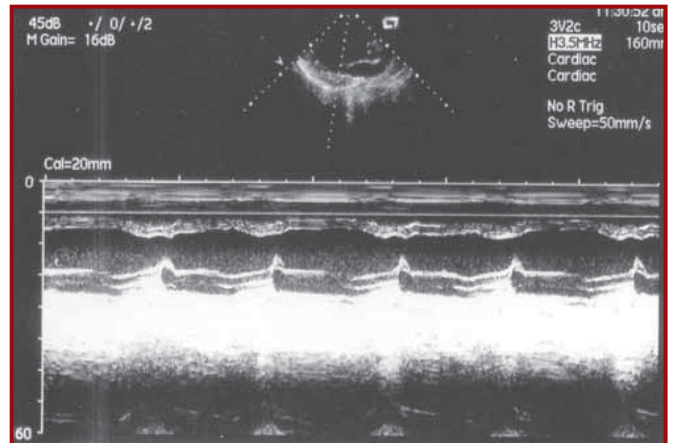
Yukarıda sunduğumuz olgunun iki yaşındaki kız kardeşi son birkaç aydır devam eden çabuk yorulma ve aşırı terleme yakınmaları ile getirildi. Fizik muayenede boy: 83 cm (%25-50), ağırlık: 12.6 kg (%50), nabız taşikardik (140 vuru/dk), karaciğer kosta yayının altında 2-3 cm palpabl, apekte 2/6 şiddetinde pansistolik üfürüm saptandı.

Telekardiyografide kardiyomegali (KTO: %58) olup (Şekil 3), EKG'de sol ventrikül hipertrofisi saptandı.



**Şekil 3.** Olgu 2'nin tedavi öncesi telekardiyografisi

Ekokardiyografik incelemede LVEDD: 44 mm, LVESD: 36 mm, EF: %37, KF: %17 (Şekil 4), PW Doppler ile sol ventrikül MPI: 0.56 (uzamış) ve II. derece mitral yetersizliği görüldü. Olguya DKM ve KKY tanıları ile



**Şekil 4.** Olgu 2'nin tedavi öncesi M-mod ekokardiyografi kaydı

antikonjestif tedavi düzenlendi; ilk olgumuzdaki gibi etiyolojiye yönelik incelemeleri planlandı. Anne ve babanın EKG, ekokardiyografik değerlendirmeleri normal bulundu.

Diğer tüm laboratuvar incelemeleri normal bulunan olgunun tandem mass spektrofotometrisi ile kan ve idrar karnitin profili tarandığında C3 propiyonil karnitin 0.11 µmol/L (Normali: 0.28-2.9 µmol/L), serbest karnitin 0.71 µmol/L (Normali: 10-60 µmol/L) olup, C2 asetil karnitin 0.83 µmol/L, diğer açil karnitin ve amino asid düzeyleri normal olarak bulundu. İdrar örneğinde ise serbest karnitin düzeyi 1192 µmol/L (artmış) idi. Hastaya primer karnitin eksikliğine bağlı DKM tanısı ile oral karnitin başlandı. Tedaviden birkaç gün sonra semptomları gerileyen hastanın iki hafta sonraki ekokardiyografisinde LVEDD: 39 mm, LVESD: 27 mm, EF: %58, KF: %30, sol ventrikül MPI: 0.36 bulundu. Karnitin dışındaki bütün ilaçları kesilen bu hastamız da sorunsuz olarak izlenmektedir.

### Tartışma

DKM'de düzeltilebilir bir neden bulunamaz ise, semptomatik antikonjestif tedavi ile iki yıllık sağ kalım oranı %50-60'dır (6). Bu nedenle etiyolojiye yönelik tanısal çalışmalar çok önemlidir.

Yağ asidlerinin mitokondri içinde oksidasyonu enerji üretiminde önemli bir kaynaktır. Normal kalp kası toplam enerji gereksiniminin %60'ını yağ asidi oksidasyonundan sağlamaktadır (7). L-karnitin ("β-hydroxy-γ-trimethylaminobutyric acid") uzun zincirli yağ asidlerinin β oksidasyonu için mitokondriye transportunda esansiyel bir bileşiktir (8). Burada yapısında karnitinin yer aldığı üç enzim görev yapmaktadır (9). Karnitinin bu önemli işlevi nedeni ile, eksikliğin kardiyomiyopatiye yol açabildiği bildirilmiş olup (10-12), miyokardın normal enerji metabolizması ve kontraktil fonksiyonunun devamı için zorunlu olduğu düşünülmektedir (13).

Karnitin eksikliği primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. Primer eksiklik genetik olarak otozomal resesif (OR) kalıtılmaktadır (4). Genetik çalışmalarda beşinci kromozomun uzun kolunda karnitinin membrandan taşınımını sağlayan sistemi kodlayan "organik katyon-karnitin taşınımı" (OCTN2, OMIM 212140) geninde mutasyonlar saptanmıştır (14,15).

Primer karnitin eksikliğinde plazma ve kas karnitin düzeyleri ileri derecede düşük olup, normalin %10'u kadardır. Erken süt çocukluğu döneminde hipoketotik hipoglisemi atakları, geç süt çocukluğu ve erken oyun çocukluğu döneminde ise DKM ve ciddi büyüme geriliğine neden olur (4). İki bin yılına kadar yapılan 14 bildirimde 33 çocuk hastada karnitin taşınım defektine bağlı primer karnitin eksikliğine

kardiyak yetersizliğin eşlik ettiği saptanmıştır. Tüm bu olgularda plazma ve doku karnitin düzeyleri çok düşük bulunmuştur (16). Olgularımızda erken süt çocukluğu döneminde hipoglisemi olmamış, kardiyak işlev bozukluğuna ait semptomlar iki yaştan itibaren ortaya çıkmıştır. Hastalığın iki kardeşten birden ortaya çıkması ve anne-baba akrabalığının bulunması OR geçişi düşündürmektedir. Bu amaçla genetik çalışma planlanmış, ancak yurt içinde bu çalışmayı yapabilecek genetik laboratuvarı bulunamamıştır.

Sekonder karnitin eksikliği açıl koenzim-A metabolizması ile ilgili defektlerin bulunduğu çok sayıda genetik hastalığın sonucunda, kronik karaciğer ve böbrek hastalıklarında, malabsorbsiyon sendromlarında meydana gelebilmektedir (17). Burada plazma ve dokudaki karnitin konsantrasyonu normalin %10-50'si kadar olup, her zaman ciddi kardiyomiyopati ile sonuçlanmamaktadır.

Yağ asidi oksidasyon bozukluklarını ortaya koymada kan spot karnitin profili tarama testi olarak kullanılmaktadır (4). Ancak plazma ve idrar karnitininin eş zamanlı ölçümü primer sistemik karnitin eksikliğinden şüphe edildiğinde daha uygundur. Biz de olgularımızda tanıya giderken tandem mass spektrofotometri ile hem plazma, hem de idrar karnitin konsantrasyonlarını ölçtük. Üriner kayıp nedeniyle plazma düzeylerinin son derece düşük olduğunu saptadık.

Primer karnitin eksikliğine bağlı olarak gelişen DKM'de L-karnitin tedavisi kardiyak fonksiyon bozukluğunu önlediği ve düzelttiği için (4,17), bu durum semptomatik karnitin eksikliği olarak tanımlanmıştır. Bizim olgularımızda da 100 mg/kg/gün dozunda L-karnitin ile klinik tablo dramatik olarak iyileşmiş, ekokardiyografik bulgular düzelmiştir.

Sonuç olarak idiyopatik kardiyomiyopati tanısı konulan tüm çocuklarda primer sistemik karnitin eksikliğinin bulunup bulunmadığı dikkatle değerlendirilmelidir. Çünkü karnitin eksikliği DKM'nin tedavi edilebilir nedenlerinden birisidir.

### Kaynaklar

1. Olson TM, Chan DP. Dilated congestive cardiomyopathy. In: Allen HD, Clarck EB, Gutgesell HP, Driscoll DJ (eds). Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents Including the Fetus and Young Adult. 6th ed. Vol 2. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001: 1187-1196.
2. Kasper EK, Agema WRP, Hutchins GM, et al. The causes of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 586-590.

3. Winter SC, Jue K, Prochazka J, et al. The role of L-carnitine in pediatric cardiomyopathy. *J Child Neurol* 1995; 2: 45-51.
4. Kinali M, Olpin SE, Clayton PT, et al. Diagnostic difficulties in a case of primary systemic carnitine deficiency with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Pediatr Neurol* 2004; 8: 217-219.
5. Oh JK, Seward JB, Tajik JA. Assessment of ventricular systolic function. In: Oh JK, Seward JB, Tajik JA (eds). *The Echo Manual*. 2nd ed. Minnesota: Lippincott Williams&Wilkins, 1999: 37-43.
6. Kelly DP, Strauss AW. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 1994; 330: 913-919.
7. Neely JR, Morgan HA. Relationship between carbohydrate metabolism and energy balance of heart muscle. *Ann Rev Physiol* 1974; 36: 413-459.
8. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63: 1421-1480.
9. Tokatlı A. Metabolik kardiyomiyopatiler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2001; 22: 76-98.
10. Tripp ME, Katcher ML, Peters HA, Gilbert EF, Hodach RJ, Shug AL. Systemic carnitine deficiency presenting as familial endocardial fibroelastosis. *N Engl J Med* 1981; 305: 385-390.
11. Waber LJ, Valle D, Neill C, Di Mauro S, Shug A. Carnitine deficiency presenting as familial cardiomyopathy: a treatable defect in carnitine transport. *J Pediatr* 1982; 101: 700-705.
12. Christensen E, Vikre-Jorgensen J. Six years experience with carnitine supplementation in a patient with an inherited defective carnitine transport system. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18: 233-236.
13. Rebouche CJ, Paulson DJ. Carnitine metabolism and functions in humans. *Ann Rev Nutr* 1986; 6: 41-66.
14. Lamhonwah AM, Tein I. Carnitine uptake defect: frameshift mutations in the human plasmalemmal carnitine transport gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 252: 396-401.
15. Wang Y, Ye J, Ganapathy V, Longo N. Mutations in the organic cation/carnitine transporter OCTN2 in primary carnitine deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2356-2360.
16. Pierpont MEM, Breningstall GN, Stanley CA, Singh A. Familial carnitine transporter defect: a treatable cause of cardiomyopathy in children. *Am Heart J* 2000; 139: 96-106.
17. Paulson DJ. Carnitine deficiency-induced cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998; 180: 33-41.