

METABOLSK KARDIOMYOPATI – EN OVERSIKT

Per Mathisen. Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Hjertet er et metabolsk aktivt organ, og utvikling av kardiomyopati kan ses ved en rekke medfødte metabolske sykdommer. De vanligste slike tilstander er fettsyreoksidasjonsdefekter, organiske acidemier, aminosyrefekter og glykogenoser samt mitokondrielle og lysosomale avleiringsykdommer (1). I alt er det påvist kardiomyopati som komplikasjon ved mer enn 40 ulike arvelige metabolske tilstander. Til sammen utgjør disse kanskje bare 5 % av alle kardiomyopatier, men flere er av spesiell interesse på grunn av tilgjengelig sykdomsspesifikk behandling. Mange av sykdommene manifesterer seg i tidlig barnealder med tegn til multisystemaffeksjon og er ofte assosiert med en bestemt funksjonell type kardiomyopati, som alle kan medføre risiko for komplikasjoner med takyarytmier, ledningsforstyrrelser, klaffeaffeksjon, hjertesvikt og også plutselig død. Patofysiologisk ses infiltrasjon i kardiale myocytter, redusert energiproduksjon eller dannelse av toksiske intermediære metabolitter. Tilstandene har inntil nylig vært underdiagnostisert på grunn av manglende systematisk diagnostisk testing, men innføring av utvidet metabolsk screening har i vesentlig grad bedret tidlig diagnostikk og behandling og dermed åpnet en mulighet for å kunne endre selve sykdomsforløpet. Flere av sykdommene, spesielt lysosomale avleiringstilstander, er i dag tilgjengelig for enzymerstatningsterapi. For andre tilstander er diettrestriksjoner og spesifikke vitamintilskudd fortsatt de viktigste elementer i behandlingen.

Kardiale manifestasjoner ved lysosomale avleiringstilstander

Lysosomale avleiringssykdommer omfatter om lag 60 genetiske tilstander med en samlet insidens på ca. 1:5000. De mest kjente er sfingolipidoser (f.eks. Fabrys sykdom, meta-kromatisk leukodystrofi), mucopolysakkari-

doser (f.eks. Hurlers syndrom), lipofucsinoser (f.eks. Speilmeyer-Vogts sykdom/CLN3) og Pompes sykdom.

Mistanke kan oppstå ved ulike nevrologiske manifestasjoner som kognitive endringer, tap av motoriske ferdigheter eller epileptiske anfall, ev. på bakgrunn av særegent utseende, funn ved MR caput, lever- eller nyreaffeksjon, skjelettforandringer, øyesymptomer eller påvist kardiomyopati. Vanlige kardiale manifestasjoner er hypertrofi, mikrovaskulær koronarsykdom, arytmier og hjertesvikt (2).

Diagnostikk: Seksjon for medfødte metabolske sykdommer ved Oslo universitetssykehus (OUS), Rikshospitalet, foretar screening med kvantitering av glukosaminoglykaner og ev. supplerende tynnsjikt-kromatografi i urin for påvisning av ulike mukopolysakkarider. Sahlgrenska Universitetssjukhus i Göteborg er spesiallaboratorium for lysosomale avleiringssykdommer og utfører supplerende urinanalyser, enzymanalyser i leukocytter og fibroblaster samt tilbyr genpanel (3).

Fabrys sykdom er en X-bundet, medfødt sfingolipidose som skyldes defekt i genet for enzymet alfa-galaktosidase A (GLA-genet). Beregnet insidens er 1:40 000. Redusert enzymaktivitet vil gi akkumulering av glykosfingolipider intracellulært, særlig globotriaosylceramid (forkortet Gb3 eller GL-3). Over tid fører dette til organskader som særlig rammer karendotel, hjertemuskulatur, nyrer og nervesystem. Sykdommen er en stor imitator, og diagnosen stilles derfor ofte først lenge etter sykdomsdebut. Hos menn med klassisk Fabry debuterer sykdommen som regel i barneårene med akroparestesier i hender og føtter, angiokeratomer og akutte smerteanfall (Fabry-kriser), samt ulike manifestasjoner med tretthet, magesmerter, diaré, varmeintoleranse og uforklarlige feberanfall. Deretter tilkommer manifestasjoner i en ofte forutsigbar rekkefølge med progressiv

nyreaffeksjon fra 20-års alder og cerebrale hendelser fra 30-års alder. Hjertereffeksjon tilkommer hos 80 % av menn ved gjennomsnittlig debutalder 42 år. Mer enn 50 % av heterozygote kvinner får også hjertereffeksjon, men i snitt med debut 10 år senere. I motsetning til ved mange andre lysosomale sykdommer er det ved Fabry ingen affeksjon av kognitive funksjoner. Det ses også rene kardiale varianter uten andre manifestasjoner; disse har gjerne et mildere forløp med senere symptomdebut, som regel etter 50-års alder (4).

På et tidlig stadium er sykdommen ikke påvisbar ved vanlig klinisk undersøkelse eller rutinemessige laboratorieprøver, men biomarkørene Gb3 og lyso-Gb3 vil ofte være forhøyet. Dette benyttes diagnostisk og ved screening av høyriskopasienter, men er ikke egnet til å monitorere behandlingseffekt. Diagnosen bekreftes hos menn ved måling av alfa galaktosidase A-aktivitet i leukocytter. I tillegg måles Gb3 og GL-3 i plasma og urinsediment. Heterozygote kvinner vil hos ca. 50 % ha normale verdier, derfor må diagnosen hos kvinner stilles ved gensekvensering. Nyre- eller endokardbiopsi er sjelden indisert for diagnostikk.

Konsentrisk venstre ventrikkelhypertrofi uten tegn til obstruksjon i utløpstraktus er det karakteristiske ekkokardiografiske funn, i tillegg påvises myokardfibrose, koronarsykdom, klaffeffeksjon og ledningsforstyrrelser. Histologisk ses myocytthypertrofi og vakuolisering, men sannsynligvis er interstitiell remodelering også en viktig medvirkende faktor. Global funksjon i venstre ventrikkel er gjerne bevart, men med tidlige tegn til diastolisk dysfunksjon. Med økende sykdomsprogresjon ses tiltagende hypertrofi, og Fabrys kardiomyopati i endestadiet er karakterisert ved intramural fibrose som gjerne er begrenset til basale posterolaterale vegg i venstre ventrikkel. Fibrose er regnet som hovedårsaken til hjertearytmier ved Fabry, såvel bradyarytmier som maligne ventrikulære arytmier, og medfører betydelig forverret prognose. *Late gadolinium enhanced MR* er ikke-invasiv gullstandard for påvisning av myokardfibrose (5).

Hos enkelte pasienter er venstre ventrikkelhypertrofi eneste påvisbare kardiale manifestasjon. Ved rutinemessig måling

av alfagalaktosidase A-aktivitet hos menn med uforklart venstre ventrikkelhypertrofi vil Fabrys sykdom kunne påvises hos 3-4 %. Ved enkelte sentre er dette derfor inkludert i screeningpanelet for genetisk utredning av hypertrofisk kardiomyopati, og det tas ved OUS på spesiell forespørsel.

Tidlig i forløpet gir sykdommen regelmessig forkortning av PQ-tiden, sannsynligvis fordi sfingolipidavleiringer i AV-knuten fasiliterer impulstransport. Senere kan imidlertid PQ-tiden bli forlenget med utvikling av AV-blokk, ev. også høygradig blokk med behov for pacemaker. Det er overhyppighet av alle typer arytmier. Atrieflimmer er vanlig, og det ses ulike grader av ventrikulære arytmier, inklusive maligne arytmier med behov for ICD.

Angina pectoris er vanlig og vil typisk skyldes mikrovaskulær sykdom. Det benyttes vanlige kriterier for invasiv utredning, idet mange pasienter også har epikardial koronarsykdom.

Enzymerstatningsterapi (ERT) har vært tilgjengelig ved Fabry fra 2003. Det er to likeverdige produkter i bruk, Fabrazyme og Replagal, begge gis som ukentlige korttidsinfusjoner. Behandlingen har en sykdomsmodifiserende effekt ved å motvirke avleiring av Gb3 i vev. Dette gir symptombedring, stabilisering av nyrefunksjon og mulig remodelering av venstre ventrikkel. I følge europeiske konsensuskriterier (6) er påvist renal, kardial eller cerebral affeksjon vurdert som tilstrekkelig indikasjon for å starte ERT ved både klassisk og ikke-klassisk Fabry. Effekten på kardiovaskulære endepunkter er ikke veldig godt dokumentert (grad 2C), men studier har vist reduksjon av venstre ventrikkels masse, bedret regional funksjon og bedret fysisk kapasitet. Dersom det allerede foreligger fibrose, vil imidlertid effekten av behandling være meget begrenset. Tross moderne behandling har hemizygote menn med Fabry fortsatt redusert levealder, hovedsakelig på grunn av renale og kardiale komplikasjoner.

Hos pasienter med egnede mutasjoner foreligger det også en ny behandlingsmodalitet ved bruk av Migalastat, en syntetisk chaperone som gis peroralt og som virker ved å bedre enzymaktivitet og derved motvirke akkumulering av Gb3. Det er vurdert at halvparten av Fabry-

pasientene er potensielle respondere, men foreløpig er det uavklart hvilken plass denne behandlingen vil få.

Kardiale manifestasjoner ved Fabry skal ellers behandles etter standard retningslinjer med ACE-hemmer og beta-blokker, og ved behov vurdering for pacemaker- eller ICD-implantasjon. Behandling av arytmier med amiodaron kan være kontraindisert på grunn av interaksjon med enzympreparatene.

Arlig oppfølging med ekkokardiografi, Holter-registrering og ev. belastningstest er indisert og bør gjennomføres uavhengig av om pasientene får enzymbehandling. Dette gjelder også kvinnelige bærere som har risiko for tidlig hjerteaffeksjon.

Gaucher sykdom (GD) er den vanligste av de lysosomale avleirings sykdommene. Tilstanden skyldes defekt i enzymet glucocerebrosidase. Det er beskrevet tre hovedformer av sykdommen. Ved type 1 og 2 (GD1 og GD2) er de hematologiske og nevrologiske manifestasjoner dominerende, mens det ved type 3 (GD3) tilkommer kardial affeksjon, hovedsakelig med kalsifisering i klaffeapparatet og utvikling av pulmonal hypertensjon. Diagnosen Gaucher stilles som regel i barnealder på bakgrunn av skjelettmerter, hepatosplenomegali og tegn til benmargssvikt, ev. også ved påvisning av «Gaucher-celler» i benmargspirasrat. Debutsymptomer kan være anemi og blødningstendens. Diagnosen bekreftes ved påvisning av manglende enzymaktivitet og ved genanalyser. Enzymbehandling og/eller substratreducerende medikasjon ved Gaucher er indisert for behandling ved symptomgivende sykdom hos barn og voksne (7).

Kardiomyopati ved defekter i mucopolysaccharid-metabolismen

Mucopolysaccharidoser er en heterogen gruppe arvelige tilstander med multisystemaffeksjon som skyldes defekt i ulike lysosomale enzymer. Dette medfører affeksjon av bindevev med nedbrytning av glykosaminglykaner. Karakteristiske manifestasjoner er skjelettdysplasi, fascial dysmorfisme, kortvoksthet og nevrodegenerative forand-

ringer. Hjerteaffeksjon er vanlig, dels pga. kalsifisering av klaffeapparatet (8).

Hurlers syndrom (mukopolysakkaridose type I, MPS I, MPS IH) er en arvelig metabolsk sykdom som skyldes mangelfull nedbrytning av mukopolysakkaridene dermatansulfat og heparansulfat, med derav følgende opphopning og avleiring i kroppens vev. Avleiringene gir betydelige skjelettforandringer samt cerebral affeksjon med gradvis fremadskridende funksjonsnedsettelse. Hjerteaffeksjon kan ses fra tidlig barnealder med utvikling av klaffeinsuffisienser, endokardial fibroelastose og ev. karstenoser som skyldes avleiring av glukosaminglykaner i åreveggen. Uten behandling vil de fleste pasientene med den alvorlige formen dø av komplikasjoner før 10 års alder.

Hunters syndrom (MPS II) har et sykdomsforløp som ligner Hurler, men med en mer langsom utvikling. Pasienter med Hunter vil derfor som regel nå voksen alder.

Hematopoietisk stamcelletransplantasjon er livsforlengende og er nå standardbehandling hos barn under 2 år med Hurler syndrom. Enzymerstatningsterapi (ERT) er tilgjengelig ved begge tilstander og er vist å kunne forebygge videre progresjon av ikke-nevrologiske manifestasjoner.

Morquio syndrom (MPS IVA) er en medfødt, heterogen tilstand som skyldes defekt i enzymet N-acetylgalaktosamin-6-sulfat. Defekten medfører opphopning av mucopolysakkarider med påfølgende utvikling av skjelettdysplasi med kortvoksthet, toraksdeformitet og leddaffeksjon og som følge av dette betydelig grad av funksjonsnedsettelse. Pasientene vil sekundært til skjelettforandringene også utvikle restriktiv kardiomyopati og klaffesykdom.

Enzymbehandling med ukentlige korttidsinfusjoner er i dag tilgjengelig. Behandlingen er ekstremt kostbar, men begrunnes med at den i tillegg til å gi pasientene funksjonsbedring også vil kunne påvirke selve sykdomsforløpet. Derved vil også de kardiale manifestasjonene i noen grad kunne unngås (9).

Kardiomyopati ved mitokondriesykdom

Mitokondriopati er omfattet av de medfødte metabolske sykdommene som rammer respirasjonskjeden og dermed cellens energiproduksjon (ATP-produksjon). Dette er en gruppe tilstander som skyldes mutasjoner i nukleær eller mitokondrielt DNA. Mitokondriopati utgjør den største gruppen av medfødt metabolsk sykdom med en antatt samlet insidens på 1:5000. Karakteristisk for sykdomsgruppen er multisystemaffeksjon med symptomer fra ulike organsystemer. De mest typiske kombinasjoner av symptomer angis gjerne som syndromer, for eksempel **Leighs syndrom** (subakutt nekrotiserende encefalomyelopati), **Pearsons syndrom** (sideroblastanemi og pankreasdysfunksjon) og **Kearn-Sayres syndrom** (oftalmoplegi, pigmentretinopati, kortvoksthet, cerebellar ataxi, mental retardasjon, ledningsforstyrrelser) eller som akronymer, for eksempel **MELAS** (encefalopati, laktacidose og slaglignende episoder) og **MERRF** (myoklon epilepsi, «ragged red fibers»).

Ved mitokondriemyopati er det typisk en kombinasjon av muskelsvakhet, slitenhetsfølelse og mangel på energi som dominerer sykdomsbildet (10). Det er viktig å være klar over at kardial affeksjon ved mitokondriesykdom kan manifestere seg første gang akutt i forbindelse med metabolske kriser, gjerne i tidlig barnealder. Ved tilstander som skyldes defekter i mitokondrielt DNA er hjerteaffeksjon som regel en hovedmanifestasjon, typisk med tidlig utvikling av konsentrisk hypertrofi. MELAS og MERRF er de meste kjente tilstandene i denne gruppen sykdommer. Det er også beskrevet tilfeller med dilatert kardiomyopati og *non-compaction* med raskt progredierende venstre ventrikkeldilatasjon. Ved Kearn-Sayres syndrom er pasientene disponert for AV-ledningsforstyrrelser som kan debutere med synkoper, Adam-Stokes syndrom eller plutselig død.

Diagnostikk ved mistanke om mitokondriesykdom kan være vanskelig og omfattende. Analyse av organiske syrer i urin og aminosyrer i plasma kan gi viktige indisier på mitokondrieffeksjon. Ved typisk klinikk, vedvarende laktacidemi og karakteristisk mønster av organiske syrer

er respirasjonskjedefekt sannsynlig. Mistanke kan dessuten bli styrket betydelig i tilfeller med karakteristiske funn ved cerebral MR eller ved histologisk undersøkelse av muskelbiopsi. Genanalyse av nukleært og mitokondrielt DNA vil i mange tilfeller være avgjørende for å fastslå diagnosen.

Behandling ved mitokondriedefekter er i hovedsak understøttende med hovedvekt på terapi knyttet til komplikasjoner. Epilepsi bør behandles aggressivt, men med noen unntak er det fortsatt lite spesifikk behandling som kan tilbys. L-karnitin-substitusjon anses å ha god effekt hos pasienter med dilatert kardiomyopati sekundært til primær systemisk karnitindefekt, men er ikke vist å ha effekt ved andre former for mitokondriemyopati (11)

Kardiomyopati ved genetiske defekter i fettsyremetabolismen

Fettsyreoksidasjonsdefekter er medfødte tilstander som skyldes defekt betaoksidasjon eller defekt transport av karnitin inn i mitokondriene. Enzymdefekter i dette systemet vil føre til nedsatt energiproduksjon og akkumulering av toksiske metabolitter, slik det ses ved en rekke ulike tilstander som: **carnitin palmitoyl transferase 1-defekt** (CPT-I), **carnitin palmitoyl transferase 2-defekt** (CPT-II), **carnitin/acylcarnitin translocase-defekt** (CACT), **very long-chain acyl-CoA dehydrogenase-defekt** (VLCADD), **long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase-defekt** (LCHADD), **medium-chain acyl-CoA dehydrogenase-defekt** (MCADD|12) og **trifunksjonell protein-defekt** (TFPD).

Sykdommene kan debutere i alle aldre med renale, muskulære, neurologiske og kardiale manifestasjoner; fra alvorlige neonatale tilstander med metabolsk acidose, hypoglykemi, hyperammonemi, rabdomyolyse og sviktende leverfunksjon til mildere kroniske former med hypotoni, muskelsvakhet, perifer nevropati og episoder med rabdomyolyse som typiske manifestasjoner. Akutt forverrelse kan ved disse tilstandene trigges av interkurrent sykdom, stress og langvarig faste med risiko for alvorlig metabolsk dekompenisering.

Fettsyreoksidasjon utgjør mer enn 90 % av hjertets energiproduksjon. Alvorlig hjerteaffeksjon med utvikling av dilatert eller hypertrofisk kardiomyopati ses særlig ved de langkjedede defektene VLCADD og LCADD. Akkumulering av langkjedede acylkarnitiner kan i tillegg ha arytmogene effekter. Manifestasjoner varierer fra raskt progredierende neonatal kardiomyopati med høy mortalitet til lettere former for kardiomyopati hos voksne (12).

Manglende ketoner i urinen ved hypoglykemi eller langvarig faste gir mistanke om fettsyreoksidasjonsdefekt. CK kan være betydelig forhøyet ved metabolsk dekompenisering. Diagnosen stilles vanligvis ved analyse av acylkarnitin-profil i plasma samt måling av frie fettsyrer, betahydroksybutyrat og fri/total karnitin.

For alle tilstandene er det svært viktig å unngå langvarig faste for å hindre akkumulering av toksiske metabolitter. Fastetider avhenger av alder og diagnose. Nattdag ernæring eller kveldsmåltid med langsomt absorberbare karbohydrater i form av ukokt maisstivelse (Maizena®) kan være nødvendig, særlig ved langkjedede fettsyreoksidasjonsdefekter. I situasjoner med øket katabolisme er det viktig å sørge for jevn energitilførsel. Ved defekter i forbrenning av langkjedet fett brukes en diett basert på MCT («medium chain triglycerides»)-fett og rikelige karbohydrater. Ved mellomkjedet feil trengs vanligvis ingen spesiell diett.

Ved **primær karnitinmangel** (PCD) er det redusert plasma-membrantransport av karnitin. Dette blokkerer oksidasjon av fettsyrer til karbondioksid og kan forårsake akutt metabolsk dekompenisering med hepatisk encefalopati og hypoketotisk hypoglykemi. I tillegg kan det uavhengig av dette gradvis utvikles en alvorlig, dilatert kardiomyopati med risiko for akutt dekompensert hjertesvikt. Det er betydelig fenotypisk variasjon, men tilstanden vil ofte manifestere seg i tidlig barnealder (2-4 år). Fettakkumulasjon i myokard kan være en viktig tilgrunnliggende mekanisme. Tidlig diagnose er avgjørende for prognosen, idet tilstanden effektivt kan forebygges og behandles. Diagnosen stilles ved måling av fritt karnitin som er betydelig redusert og bekreftes ved mutasjonsanalyse av SLC22A5-genet. Karnitintilskudd kan på

kort tid gi dramatisk bedring og til og med normalisering av selv alvorlig hjertesvikt. Konvensjonell sviktbehandling har derimot begrenset effekt ved denne tilstanden. Ved akutt svær hjertesvikt gis initialt iv. behandling med karnitin, mens oral terapi gis som vedlikeholdsbehandling.

Kardiomyopati ved aminosyredefekter og organiske acidurier

Metylmalonsyreuri (MMA) og **propionsyreemi** (PA) skyldes medfødte enzymdefekter som gir akkumulasjon av henholdsvis metylmalonsyre og propionsyre. MMA har en estimert insidens på 1:50 000, PA 1:150 000. Det er beskrevet 9 ulike defekter ved MMA, hvorav én av tilstandene skyldes defekt i kobalaminmetabolismen. Begge sykdommene kan debutere i tidlig barnealder med akutt metabolsk dekompenisering med acidose og hyperammonemi, men også i senere alder med et mer heterogent sykdomsbilde. Median alder ved diagnostikk er ca. 7 år (13).

Diagnostikk av MMA og PA utføres ved måling av organiske syrer i urin og ved acetylkarnitin-analyse i plasma. Ved metylmalonsyreuri er MMA i plasma betydelig forhøyet. Diagnosen bekreftes ved gentesting.

Behandlingen består i proteinrestriktiv diett kombinert med spesialprodukter med proteinerstatning samt tilskudd med karnitin. Komplikasjoner med nyresvikt ses særlig ved MMA, mens metabolsk kardiomyopati med forlenget QTc-tid og arytmi-tendens ofte påvises hos pasienter med PA. Øket risiko for plutselig død er beskrevet i denne populasjonen. Påvist hjerteaffeksjon skal behandles etter vanlige retningslinjer. Ved PA er det anbefalt årlig ekkokardiografiundersøkelse fra tidlig alder.

Barth syndrom er en x-bundet recessiv sykdom karakterisert ved kombinasjonen proksimal myopati, vekstretardasjon, nøythropeni og kardiomyopati (dilatert eller hypertrofisk). Tilstanden ble tidligere vurdert som en ren hjertesykdom, men betraktes nå mer som en multisystemlidelse, dels også som en mitokondriesykdom. Tilstanden er sjelden, men sannsynlig underdiagnostisert. Den tilgrunnliggende

defekt i TAZ-enzymet medfører svekket remodellering av kardiolipin. Diagnosen kan stilles ved gentesting eller ved ratio-målinger av kardiolipin. Det ses også andre kardiale manifestasjoner som endokardial fibroelastose, venstre ventrikkel *non-compaction* og ventrikulære arytmier. QTc er ofte forlenget, og pasientene har øket risiko for plutselig død. Med adekvat hjertemedikasjon og ny tilgjengelig terapi med granulocytt-stimulerende faktor (G-CSF) er det nå flere pasienter enn før som når voksen alder (14).

Tyrosinemi type 1 har et varierende sykdomsforløp med symptomdebut fra første levemåned til voksen alder. Ved den akutte typen utvikles alvorlig leversvikt og koagulopati, vanligvis i løpet av første 2-6 levemåneder. Ubehandlet har tilstanden høy dødelighet. Ved den kroniske formen er det forstørret lever og milt, levercirrhose, koagulopati og nyresykdom med hypofosfatemisk rakitt. Nevrologiske kriser som ved porfyri kan forekomme. Ubehandlet kronisk tyrosinemi gir meget høy risiko for utvikling av hepatocellulært karsinom. Ved sviktende diettbehandling vil tyrosin-nivået bli svært høyt og kan føre til smertefulle utfellinger av tyrosinkrystaller, blant annet i cornea.

Diagnosen stilles biokjemisk ved påvisning av succinylaceton i urin og genetisk ved sekvensering av FAH-genet. Behandlingen omfatter proteinreduert diett og enzymterapi med Nitisinon, som hemmer dannelse av toksiske komponenter og derved reduserer risiko for utvikling av hepatocellulært karsinom. 30 % av pasientene har påvisbar kardiomyopati ved diagnosetidspunkt, med septal hypertrofi som vanligste funn. De kardiale manifestasjonene er reversible ved nitisinon-terapi.

Alkaptonuri er en medfødt, autosomal recessiv tilstand med nedsatt aktivitet i enzymet homogentisin dehydrogenase. Dette medfører akkumulering av homogentisinsyre som danner et blåsort pigment og som deponeres i ulike bindevev, kjent som ochronose. Sykdommen manifesterer seg gjerne i 30 års alder med leddaffeksjon og misfarging av hud, typisk i aksiller og inguinale. Hjerteraffeksjon tilkommer etter 50 års alder med ochronose-betinget klaffepatologi og koronarsykdom. Det finnes ingen godkjent behandling, men enzymterapi med

nitisinon (som benyttes ved tyrosinemi type 1) hevdes å kunne bidra til å stoppe videre klinisk progresjon av sykdommen.

Kardiomyopati ved glykogenavleirings sykdom (GSD)

Mer enn 14 ulike glykogenoser er beskrevet, med enzymdefekter i lagring, syntese eller nedbrytning av glykogen. Tilstander med ren leveraffeksjon er hovedsakelig assosiert med hepatomegali og hypoglykemi. Ved tilstander med muskelaffeksjon ses progredierende distal muskelsvakheter, kramper og nedsatt fysisk yteevne, ev. også kardiell affeksjon. Diagnosen stilles ofte i barnealder på bakgrunn av karakteristisk sykdomsbilde med hepatomegali, forhøyede leverenzymmer, vekstretardasjon og varierende grad av hypoglykemitendens som til dels opptrer etter meget kortvarig (3-5 timer) faste.

Ved flere glykogenoser vil det foruten forhøyede leverprøver ses karakteristiske forandringer i leverbiopsi. Utredning med enzymanalyser kan utføres ved laboratorium ved Great Ormond Street Hospital i London, men metoden er sårbar fordi prøvemateriale ikke når laboratoriet tidlig nok til sikker analyse. Diagnostikk er nå i stor grad erstattet av genetiske analyser. Avdeling for medisinsk biokjemi, Seksjon for medfødte metabolske sykdommer, ved OUS måler enzymaktivitet av *debranching*-enzymet ved mistanke om glykogenose type III.

Hovedprinsippet ved behandling er å holde blodsukkeret normalt og stabilt, idet dette har vist seg å bedre den generelle prognosen. Det anbefales et kosthold med fokus på komplekse karbohydrater og relativt høyt proteininntak. Sondeernæring/gastrostomi og kontinuerlig nattlig ernæring eller ukokt maisstivelse (Maizena®) om kvelden kan være nødvendig.

GSD type II (Pompe) regnes også som en lysosomal avleirings sykdom. Den infantile formen er karakterisert ved utvikling av alvorlig biventrikulær hypertrofi og generalisert muskelhypotoni og har dårlig prognose med høy dødelighet i første leveår. Den juvenile formen har et mildere forløp med senere debut, og en bør spesielt tenke på denne tilstanden hos barn med progressiv limb-girdle-type myopati. Kardialt

ses ulike ledningsforstyrrelser, ev. WPW-syndrom. Diagnosen bekreftes ved gentest, men kan også stilles ved enzymanalyse i blod fra filterkort eller ved muskelbiopsi. Enzymterapi med alglucosidase (Myozyme) er tilgjengelig og kan bedre prognosen dersom behandlingen innsettes tidlig (15).

GSD type IIb (Danon) er en svært sjelden, semi-dominant X-bundet tilstand med mutasjon i genet som koder for lysosom-assosiert membranprotein 2 (Lamp 2). Sykdommen kan debutere i alle aldre, karakteristiske manifestasjoner er alvorlig kardiomyopati, moderat skjelettmyopati, øyeffeksjon og ulik grad av kognitiv affeksjon. Heterozygote kvinner har vanligvis et mildere sykdomsforløp. Ingen spesifikk terapi er tilgjengelig, men hjertetransplantasjon kan være aktuell behandling.

GSD type III er også kjent som Cori, Forbes eller Glycogen debrancher deficiency. Ved type IIIa er det affeksjon av skjelettmuskulatur og hos mer enn 50 % også affeksjon av myokard. Det ses både hypertrofisk og dilatert kardiomyopati, i noen tilfeller også påvisbar myokardfibrose. Det er holdepunkt for at diett med høyt proteininntak i noen grad kan forebygge og reversere kardiale manifestasjoner.

Andre metabolske kardiomyopati

I vid forstand omfatter begrepet metabolsk kardiomyopati også en rekke ervervede og medfødte sykdommer med nutritive, endokrine og infiltrative defekter. Vanligst er diabetesindusert kardiomyopati, der patogenesen i hovedsak er relatert til de vaskulære komplikasjonene ved sykdommen. I tillegg kan komplekse metabolske prosesser ved diabetes uavhengig av dette bidra til utvikling av kardiomyopati.

Arvelig hemokromatose er en autosomal recessiv tilstand med mutasjoner i HFE-genet som fører til øket intestinal jernabsorpsjon og derav øket jernavleiring i parenchymale organer, inklusive hjertet. Sykdommen er relativt vanlig med en insidens på ca. 1:400. Diagnosen stilles ved HFE-genotyping. Ved diagnostisk usikkerhet kan jernavleiring dokumenteres ved MR eller i myokardbiopsi. Arvelig hemokromatose ses også ved tilstander med ineffektiv

erytropoese og ervervet jernoverskudd, f.eks. sideroblastanemi og thalassemi (16).

Sekundær hemokromatose ses som følge av gjentatte og hyppige blodtransfusjoner, ved for høyt inntak av jern, ved stort alkoholinntak og ved kroniske leversykdommer.

Klinisk hemokromatose omfatter ulike tilstander som leverfibrose og cirrhose, diabetes, hypothyreose og arthropati. Akkumulering av jern i myokard er årsak til utvikling av dilatert kardiomyopati hos 10-15 % av pasientene. Ofte ses også ledningsforstyrrelser, f. eks. syk sinusknutesyndrom.

Mer enn 10 g lagret jern regnes som skadelig. Behandlingen av hemokromatose er regelmessig venesektio for å fjerne jernoverskuddet, deretter livslang vedlikeholdsbehandling for å motvirke ny jernavleiring. Behandlingen er tidkrevende, men selv ved langkommen sykdom kan det over tid ses full normalisering av myokardfunksjon.

Wilson sykdom (hepatolentikulær degenerasjon) er en recessivt arvelig sykdom med defekt i kobbermetabolismen. Tilstanden er meget sjelden med en prevalens på ca. 1:200 000. Akkumulering av kobber i organer fører til nekrose og fibrose i særlig lever, nyre, hjerne og cornea. Leversvikt og nevropsykiatriske symptomer er dominerende manifestasjoner. Kardial affeksjon er uvanlig, men avleiring av kobber skjer også i myokard og kan disponere for ulike ledningsforstyrrelser. Penicillamin er effektiv behandling og kan i stor grad forebygge invaliderende komplikasjoner.

En rekke arvelige muskeldystrofier er også assosiert med utvikling av kardiomyopati, men er mer å anse som strukturelle enn som metabolske defekter. Ved **Duchenne og Becker muskeldystrofi** vil manglende eller defekt dystrophin føre til nedbrytning av skjelettmuskulatur med progredierende muskelsvakhet samt kardial affeksjon med utvikling av dilatert kardiomyopati. Ved Duchenne ses ofte også ekstensiv fibrose i myokard. Det finnes ingen kausal behandling, men steroidterapi kan forsinke progresjon av sykdommen.

Tabell 1. Medfødte metabolske tilstander med hjerteaffeksjon.

Tilstand	Debut- alder	Ikke-kardiale manifestasjoner	Kardiale mani- festasjoner	Diagnostikk	Behandling
Lysosomale avleiringstilstander					
Klassisk Fabry (FD)	6-10 år: 10-20 år: 10-20 år: 20-30 år: Fra 20 år: Hjerte: Fra 35-40 år	Akroparestesier Hypohidrose Angiokeratomer TIA/cerebralt infarkt Progressiv nyreaffeksjon ESRD	Konsentrisk VVH HCM AV-blokk Atrieflimmer Ventrikulære arytmier Myokardfibrose Koronarsykdom Hjertesvikt	Plasma GB3 og GA-1 Enzymanalyse: Alfagalaktosidase A I leukocytter (Sahlgrenska) Nyrebiopsi (Hjertebiopsi) Gentest: AMG OUS og HUS MGM	ERT (Fabrazyme/ Replagal) Chaperone: Migalastat Standard behand- ling for nyresvikt Evt. nyre-Tx Hjertesviktmedika- sjon Antiarytmisk behandling Pacemaker/ICD
Bærertilstand Fabry	Debut 10 år senere enn klassisk FD				
Atypisk Fabry (renal eller kardial variant)	40-70 år				
Gaucher type 3 (GD 3)	Før 2 år, men langsom progresjon	Subakutt/kronisk nevropatisk form med kognitive vansker, strabisme, blikk- parese, ataksi, myotoni. (sjelden viscerale manifestasjoner)	Kalsifisering av klaffeapparatet Pulmonal hypertensjon	Histologi: Gaucher- celler i benmarg Enzymanalyse: Glucocerebrosidase (GBA)-aktivitet i leukocytter Gentest	Understøttende behandling (ERT: Ved GD 3 kun ved visceral affeksjon) (Substrat- reducerende terapi: Kun GD 1)
(Ingen spesi- fikk hjerteaf- feksjon ved GD 1/GD 2)					
Mukopolysakkaridoser					
Hurler syndrom	Første leveår Hjerte- affeksjon: Fra 1-5 år	Hepatosplenomegali Leddeformiteter Gibbus Progressiv cerebral affeksjon Recidiverende luftveisinfeksjoner Øket hodestørrelse Dystrofi Svekket syn/hørsel Kortvoksthet	Kardiomyopati Endokardial fibroelastose Fortykket aorta- og mitralklaff m/ insuffisiens Karsykdom	Typiske skjelett- manifestasjoner Glycosaminoglycan (GAG) i urin Enzymanalyse i leukocytter Gent: HUS MGM og AMG OUS	Stamcelle-trans- plantasjon (HCT) inntil 2 års alder ERT (Aldurazyme) Understøttende behandling
Morquio A (MPS IV)	Fra 1 år	Skjelettdysplasi Kortvoksthet Kyfoskoliose Pectus carinatum Restriktiv lungetykdom Cervical subluksasjon (mildere former ses)	Restriktiv CM Pulmonal hypertensjon	Keratansulfat i serum/urin Glycosaminoglycan (GAG) i urin Enzymanalyse i leukocytter Gentest	Ortopedisk kirurgi ERT (Vimizim) Substratreduse- rende behandling
Mitokondriepatier					
MELAS	Fra 3 år Kan debu- tere etter 40	Encephalopati Slag-lignende episoder Epilepsi Kognitiv svikt Øket trettbarhet Migrenelignende hodepine Redusert høydevekst	Konsentrisk VVH	Lab: Laktacidose Metabolsk screening Muskelbiopsi Mutasjonsanalyse PCR: UNN MBA	Ingen spesifikk Behandling Arginintilskudd

MERFF	Fra tidlig barnealder til ungdom	Myoklonus Epilepsi Cerebellar ataksi Myopati Syns-og hørseltap	Konsentrisk VVH WPW-syndrom	Metabolsk screening Muskelbiopsi (ragged red fibres) PCR: UNN MBA	Ingen spesifikk behandling
Kearns-Seyre syndrom	Fra 5 til 20-års alder	Progressiv ekstern oftalmoplegi Pigmentretinopati Redusert høydevekst Endokrin sykdom (DM) Cerebellar ataksi Hørseltap Muskeldystrofi	Lednings-forstyrrelser Høygradig AV-blokk	Metabolsk screening Muskelbiopsi (ragged red fibres)	Ingen spesifikk behandling Øyekirurgi Ev. pacemaker

Fettsyreoksidasjons-defekter

VLCADD/ LCHADD/ TPD (trifunksjonell protein-defekt)	a) Neonatal form b) Debut i tidlig barnealder	Hypoketotisk hypoglykemi Rabdomyolyse Myopati Risiko for rabdomyolyse i katabole situasjoner Perifer neuropati Pigmentretinopati	a) Alvorlig neonatal CM b) Dilatert CM	Nyfødtcreening Lab: CK P-acylkarnitin profil Total/fritt karnitin U-organiske syrer DNA-sekvensering LCHADD: HUS MGM og OUS AMG	Unngå langvarig faste (Maizena) Lavfetttdiett Tilskudd med MCT-fett Tilskudd med essensielle fettsyrer
Primær karnitinmangel (CTD - Carnitine Transporter Deficiency)	2-4 år Kan debutere i voksen alder	Hypoketotisk hypoglykemi Høy ammoniakk Leversvikt Muskelhypotoni	Dilatert CM Ventrikulære arytmier	Nyfødtcreening Total/fritt karnitin (meget lav) DNA-sekvensering (SLC22A5)	Unngå langvarig faste CM reversibel med karnitintilskudd (men ingen effekt på arytmirisiko)
Karnitin-acylkarnitin translocasemangel (CACTD)	a) Neonatal form b) Mildere kronisk form	Hypoglykemi Høy ammoniakk Myopati Gastroøsofageal reflux	a) Alvorlig CM Ventrikulære arytmier b) Moderat HCM	Nyfødtcreening P-acylkarnitin profil Fritt karnitin DNA-sekvensering (SLC25A20): OUS AMG	Unngå langvarig faste Lavfett-/karbohydratdiett Tilskudd med MCT-fett Tilskudd med karnitin
Karnitin palmitoyl transferase 2-mangel (CPT2D)	a) Neonatal form med tidlig død b) Mild form m/ debut 20-30 år	Multiple medfødte anomalier Lav anstrengelsestoleranse Rabdomyolyse	a) Alvorlig CM b) Mild HCM	Nyfødtcreening P-acylkarnitin profil DNA-sekvensering (CPT2): OUS AMG	Samme behandling som ved CACTD

Aminosyredefekter. Organiske acidurier

Methylmalonsyreemi (MMA)	Neonatal debut vanligst Kan debutere i barnealder	(Variabel presentasjon) Ved Mut(O), Mut(-): Organisk acidemi Ved CblC-defekt også: Microcephali Hydrocephalus Megaloblastanemi Kronisk nyresvikt	Kardiomyopati (<50%)	Nyfødtcreening U-organiske syrer P-MMA P-acylkarnitin profil Mutasjonsanalyse	Lavproteindiett Proteinerstatning Hydroxykobalamin Karnitin-tilskudd (Metronidazol) Ev. nyre-Tx
--------------------------	--	--	----------------------	---	---

Propionsyre-emi (PA)	Neonatal debut vanligst Kan debutere i barnealder	Metabolsk acidose Pankreatitt Opticusatrofi Proteinintoleranse Psykomotoriske symptomer	Dilatert CM Lang QTc Ventrikulære arytmier	Nyfødtscreening U-organiske syrer P-acylkarnitin profil Enzymanalyse i leukocyttar evt. fibroblaster Mutasjonsanalyse (PCCA/PCCB): HUS MGM og OUS AMG	Lavproteindiett Proteinerstatning Karnitin-tilskudd (Metronidazol) Ev. lever-Tx
Barth syndrom	X-bundet Debut før 1-års alder	Cyklisk nøytropeni Myopati Forsinket høydevekst	Dilatert CM VV non-compaction Lang QTc Ventrikulære arytmier	U-3MGCA (høy verdi) Kardioplin ratio test (hvis tilgjengelig) Gensekvensering (TAZ): OUS AMG	Konvensjonell sviktbehandling Forebygge infeksjoner Behandle nøytropeni med G-CSF
Tyrosinemi 1	Akutt form 0-1 år Kronisk form ev. i voksen alder	Progressiv leveraffeksjon Levercirrhose HCC Akutte nevropatier	Septumhypertrofi Konsentrisk biventrikulær CM (30 %)	Nyfødtscreening P/U-succinylaceton (SA) P-tyrosin Gentest: HUS-MGM og OUS AMG	ERT (Nitison) Lavproteindiett Proteinerstatning Ev. lever-Tx
Alkaptonuri	Debutalder snitt >20 år Hjerteaffeksjon fra 50-års alder	Ochronose Blålig misfarging i axille/lysker Progressiv arthropati Oksidativ hemolyse	Aortastenose Annen klaffeffeksjon Koronarsykdom	Mørk/svart urin (fra nyfødtdalder) HGA i blod/urin Mutasjonsanalyse	Proteinrestriksjon ERT (Nitison) (klinisk effekt usikker)
Glykogenoser					
Pompe (GSD type II)	a) Infantil form: 0-1 år b) Late onset/juvenil form	Generalisert muskelhypotoni Progressiv myopati Respirasjonssvikt	a) Biventrikulær hypertrofi Kort PQ-tid WPW b) Ingen hjerteaffeksjon ved late onset form	Enzymanalyse i blod fra filterkort eller i leukocyttar Gensekvensering (GAA)	ERT (Myozyme-alfa-glukosidase) Benyttes ved begge former
Danon (GSD type IIb)	X-bundet M: >7 år K: >30	Skjelettmyopati Svinsforstyrrelser Kognitiv svikt	M: Progressiv hjerteaffeksjon med HCM, preeksitasjon, atrieflimmer, hjertesvikt K: DCM eller HCM	Lab: CK Muskelbiopsi Genpanel (LAMP2): SH-TEL og OUS AMG	Standard sviktbehandling Ev. Tx cor
GSD type IIIa	Tidlig barnealder	Hepatomegali (normaliseres ofte innen voksen alder) Hypoglykemi Hyperlipidemi Distal myopati (tilkommer i voksen alder) Ev. levercirrhose	VVH (i barnealder) Inntil 60 % utvikler HCM ev. DCM	Lab: CK, lipider, transaminaser EMG (muskelbiopsi) Leverbiopsi Enzymanalyse (Debranching enzyme) OUS RH DNA test (AGL)	Ingen spesifikk behandling Unngå hypoglykemi (Maizena) Proteinrik diett (kan forebygge kardiomyopati) (ERT som ved Pompe)

Hereditær hemokromatose	Symptomdebut > 40 år	Leveraffeksjon/-cirrhose Diabetes Artralgiar Fatigue Hyperpigmentering	Dilatert CM Ledningsforstyrrelser Sick sinus syndrom	Lab: Ferritin Jernmetning HFE genotyping: OUS RH (MR cor)	Terapeutisk venesection Standard sviktbehandling
-------------------------	----------------------	--	--	---	---

Genetiske analyser utføres ved:

AMG OUS: Avdeling for medisinsk genetik, Oslo universitetssykehus (Rikshospitalet og Ullevål)

HUS MGM: Avdeling for medisinsk genetik, Haukeland universitetssykehus

UNN MBA: Universitetet i Nord-Norge, Medisinsk biokjemi

Nyfødscreening: Avdeling for nyfødtscreening, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

SH-TEL: Sykehuset Telemark, Seksjon for medisinsk genetik

(Rekvisisjonskjemaer: Se Norsk portal for medisinsk-genetiske analyser)

Forkortelser:

VVH: Venstre ventrikk hypertrofi; CM: Kardiomyopati; DCM: Dilatert kardiomyopati; HCM: Hypertrofisk kardiomyopati; ERT: Enzyme Replacement Therapy; ESRD: End Stage Renal Disease

Referanser

- Guertl B, Noehammer C, Hoefler G, et al. Metabolic cardiomyopathies. *Int J Exp Pathol* 2000; 81: 349-372.
- Wicks EC, Elliot PM. Genetics and metabolic cardiomyopathies. *Herz* 2012; 37: 598-611.
- Pediatriveileder Norsk barnelegeforening 2018. Medfødte stoffskiftesykdommer, kap. 2.22
- Seydelmann N, Wanner C, Störk S, et al. Fabry disease and the heart. *Clin End & Met* 2015; 29: 195-204.
- Nagueh Sherif F, McKenna WJ, Yeon SB, et al. Fabry disease: Clinical features, diagnosis and management of cardiac disease. *UpToDate* 2018, Febr 02.
- Biegstraten M, Arngrimsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 36
- Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci* 2017, Feb; 18(2): 441.
- Frambu kompetansesenter for sjeldne diagnoser. *Diagnoseinformasjon* 2018.
- Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R. International Guidelines for the Management and Treatment of Morquio A Syndrome. *Am J Med Genet A* 2015, Jan; 167(1): 11-25.
- Magner M, Kolarova H, Honzik T, et al. Clinical manifestation of mitochondrial diseases. *Dev Period Med* 2015; 19: 441-9.
- Meyers DE, Basha HI, Koenig MK. Mitochondrial cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J* 2013; 40: 385-394.
- Meritt II JL, Vockley J, TePas E. Specific fatty acid oxidation disorders. *UpToDate* 2018, Jan 09.
- Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic academia. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 130.
- Clarke SL1, Bowron A, Gonzalez IL. Barth syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2013, Feb 12; 8-23.
- Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O. Pompe Disease: Literature Review and Case Series. *Neurol Clin*. 2014 Aug; 32(3) 751-ix.
- McKenna WJ, Gersh BJ, Yeon SB et al. Inherited syndromes associated with cardiac disease. *Up to Date* 2016, Dec 05.