

# Friedrich Ataksili Çocuklarda Kalp Tutulumu: 12 Olgunun Klinik ve Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi

CARDIAC INVOLVEMENT IN FRIEDREICH'S ATAXIA:  
REVIEW OF 12 PATIENTS CLINICALLY AND ECHOCARDIOGRAPHICALLY

Dr.Nazlıhan GÜNAL\*, Prof.Dr.Muhsin SARAÇLAR\*, Prof.Dr.Süheyla ÖZKUTLU\*,  
Doç.Dr.Haluk TOPALOĞLU\*\*, Doç.Dr.Sevim KARAASLAN\*

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD \*Pediatrik Kardiyoloji BD, \*\*Pediatrik Nöroloji BD, ANKARA

## ÖZET

Friedreich ataksisi tanısı alan 12 hasta, klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik olarak incelenerek bu hastalıktaki kalp tutulumunun tipi ve sıklığı araştırıldı. Hastalarımızın ortalama yaşı 10.8 yıl olup, 2 hastada çarpıntı, 1 hastada göğüs ağrısı, 3 hastada apikal sistolik üfürüm saptandı. Klinik olarak kardiyak belirti ve bulguların nadir olmasına karşın, ekokardiyografik bozukluklar 7 (%58) hastada saptandı. Ekokardiyogramda anormal bulguları olan hastaların tümünde elektrokardiyografik bozukluklar da vardı. Friedreich ataksili hastalarda en sık görülen kalp tutulumunun konsentrik sol ventrikül duvar kalınlaşması şeklinde görülen hipertrofik kardiyomiyopati olduğu, dilate kardiyomiyopatinin daha nadir görüldüğü ve kötü prognoz belirtisi olduğu saptandı. Nörolojik hastalığın başlangıç yaşı ile kardiyak tutulum sıklığı arasında ilişki yoktu. Kardiyak belirti ve bulguların, nörolojik hastalık başladıktan sonra ortaya çıktığı görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertrofik kardiyomiyopati, Friedreich ataksisi, Ekokardiyografi

**T Klin Pediatri 1994, 3:52-56**

Friedreich ataksisi, otozomal resesif olarak geçen, spinoserebellar ataksi, derin tendon reflekslerinin kaybı, iskelet deformiteleri ile karakterize nöromusküler bir hastalıktır (1). Friedreich ataksisi ile kalp hastalıkları

**Geliş Tarihi: 22.4.1994**

**Kabul Tarihi: 4.11.1994**

**Yazışma Adresi:** Dr.Nazlıhan GÜNAL  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,  
Pediatrik Kardiyoloji BD, ANKARA

## SUMMARY

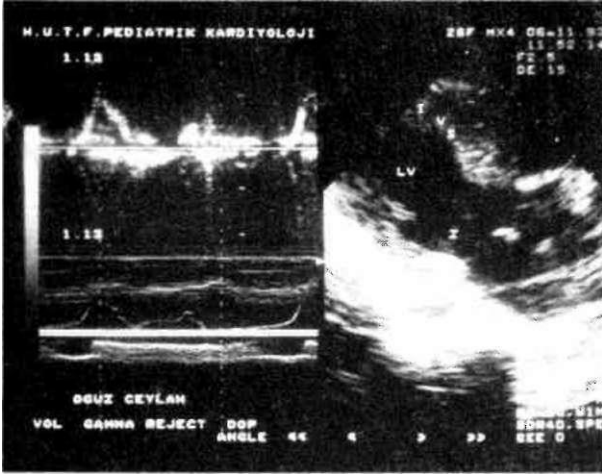
Twelve patients with Friedreich's ataxia were assessed clinically, electrocardiographically and echocardiographically for evidence of cardiac involvement. Mean age was 10.8 years and 2 patients had palpitations, 1 had chest pain and apical systolic murmur was heard in 3 patients. Although cardiac symptoms were relatively rare, evidence of heart muscle disease was found in 7 (58%) of patients with Friedreich's ataxia. All patients with echocardiographic abnormalities had also electrocardiographic findings. Concentric left ventricular thickening was the most common echocardiography finding. ECG abnormalities were correlated with the cardiac involvement in these patients. Dilated cardiomyopathy which implies poor prognosis, was found in 2 patients. One of them had died because of refractory heart failure. This study revealed a high incidence of cardiac involvement especially hypertrophic cardiomyopathy in patients with Friedreich's ataxia, which can be detected by electrocardiography and echocardiography. There was no relation between the age of onset of neurologic disease and frequency of cardiac involvement and signs and symptoms of cardiac involvement had occurred after the onset of neurologic disorders.

**Key Words:** Hypertrophic cardiomyopathy, Friedreich's ataxia, Echocardiography

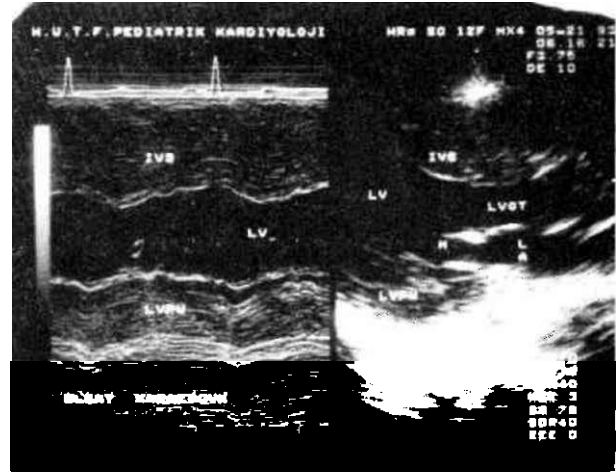
**Anatolian J Pediatr 1994, 3:52-56**

arasındaki ilişki ilk kez, hastalığa adını veren Friedreich tarafından 1863 yılında bildirilmiştir. Friedreich, hastaların çoğunda çarpıntı ve dispne bulunduğunu, ölümlerin önemli bir nedeninin kalp yetersizliği olduğunu saptamıştır (2). Hastalığın ilk tanımlandığı zamandan beri birçok araştırmacı Friedreich ataksisinde kalp hastalığının sık görüldüğünü destekler çalışmalar yapmışlardır (3,4).

Bu çalışmamızın amacı, hastanemizde Friedreich ataksisi tanısı alan hastaların klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik olarak incelenmesi ile bu hastalıkta görülen kalp tutulumunun tipini ve sıklığını saptamaktır.



Şekil 1. interventriküler septumda kalınlaşma saptanan bir hastamızın Doppler ve iki boyutlu eko görüntüsü.



Şekil 2. Konsentrik hipertrofi görülen hastamızın iki boyutlu ve M-mod eko görüntüsü.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Friedreich ataksisi tanısı alan 12 hasta çalışmaya alındı. Hastalar, tanı yönünden Quebec Cooperative Study kriterleri ile uyumlu idi. Bu tanı kriterleri: 20 yaştan önce başlangıç, ataksi, derin tendon reflekslerinin yokluğu, pozisyon ve vibrasyon duyu kaybı ve normal motor sinir iletim hızıdır (5).

Hastaların dosyaları incelenerek kardiyovasküler ve nörolojik bulguları gözden geçirildi. Her hastanın fizik muayene, telekardiyogram, EKG incelemeleri ve M-mode, 2 boyutlu ve Doppler ekokardiyografik tetkikleri yapıldı. Ekokardiyografik çalışmalarda Toshiba SSH-60 Sonolayer cihazı ve 5, 3.75, 2.5 MHz transdüserler kullanıldı.

## BULGULAR

Hastalarımızın 4'ü (%33) kız, 8'i (%67) erkek olup, yaşları 4-16 (ortalama 10.8) yıl arasında değişiyordu.

Nörolojik belirtilerin başlangıç yaşı 3-11 yıl arasında ortalama 6.3 yıl olup, tüm hastalarda ilerleyici ataksi ve alt ekstremitelerde refleks kaybı, 7 hastada dizarti mevcuttu. Birinci derecede akraba evliliği 9 hastamızın ailesinde saptandı. 12 hastanın 5'inde aile öyküsü olduğu görüldü.

Yedi (%58) hastada kalp hastalığının belirti ve bulguların olduğu ve bunların nörolojik hastalığın başlangıcından sonra ortaya çıktığı saptandı. İki hastada çarpıntı, 3 hastada apikal sistolik üfürüm, 1 hastada göğüs ağrısı olup, bir hastamız, dilate kardiyomyopatinin neden olduğu kalp yetersizliği nedeniyle kaybedildi. Beş (%42) hastada kardiyak patoloji yönünden herhangi bir belirti ve bulgu yoktu.

Göğüs radyogramlarının incelenmesinde 4 hastada skolyoz, 3 hastada kardiyomegali saptandı.

12 hastanın 7'sinde (%58) ekokardiyografik olarak anormal bulgular saptandı. Konsentrik sol ventrikül duvar kalınlaşması en sık görülen eko bulgusu olup, 3 hastada gözlemlendi. Sol ventrikül arka duvar ve interventriküler septumun diffüz olarak kalınlaşması, konsentrik sol ventrikül hipertrofisi olarak yorumlandı (Şekil 1-2). İki hastada dilate kardiyomyopati, 2 hastada ise ventriküler septumda hafif kalınlaşma görüldü ve septum ile sol ventrikül arka duvar kalınlıkları oranı 1,3'den fazla bulundu. Sol ventrikülün hipokinetik, dilate oluşu ve sistolik fonksiyon bozukluğu dilate kardiyomyopati olarak tanımlandı. Dilate kardiyomyopatisi olan 2 hastamız dışında diğer hastaların sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonları normaldi. Ekokardiyografik olarak anormal bulguları olan bu hastalarımızın hiçbirinde Doppler ekokardiyografi ile subaortik darlık ve atrioventriküler kapak yetersizliği saptanmadı.

Ekokardiyografik olarak anormal bulguları olan hastaların tümünde elektrokardiyografik bulgular da mevcuttu (Tablo 1). Bu bulgular 2 hastanın ekstremitte derivasyonlarında ST segment çökmesi, 2 hastada sol aks sapması, 2 hastada sol ventrikül hipertrofi bulguları, 1 hastada Wolf-Parkinson-White sendromu, 1 hastada ise erken atrial atımlar şeklinde idi (Tablo 1). Ekokardiyografik olarak normal olan 1 hastamızın elektrokardiyografisinde VVolf-Parkinson-VVwhite sendromu saptandı.

Nörolojik hastalığın başlangıç yaşı ile kardiyak tutulum görülme sıklığı arasında bir ilişki saptanmadı. Dilate kardiyomyopatisi olan hastamıza digoksin ve diüretik tedavi verildi. Hipertrofik kardiyomyopati saptanan hastalara ise herhangi bir tedavi uygulanmadı.

## TARTIŞMA

Oniki hastanın 4'ü (%33) kız, 8'i (%67) erkekti. Her iki cins arasındaki bu belirgin farkın, çalışma gru-

bunun küçük oluşundan kaynaklanan rastlantısal bir bulgu olabileceği düşünüldü. Nitekim daha geniş serilerle yapılan birçok araştırmada Friedrich ataksisinde (FA) cinsler arasında fark gösterilememiştir (6,7). Hastalığın başlangıç yaşı 18 ay-25 yaş arasında değişmekle birlikte, genellikle 8-15 yaşlar arasındadır. Hastalarımızın ortalama yaşı 10.8 yıl, nörolojik hastalığın başlangıç yaşı ise ortalama 6.3 yıl olarak bulunmuştur. Hastalık, erken çocukluk yıllarında en sık görülen belirti olan yürüme dengesizliği ile dikkati çeker. Diğer belirti ve bulgular konuşma bozukluğu, alt ekstremitelerde derin tendon reflekslerinin, vibrasyon ve pozisyon duyularının kaybı, Babinski ve Romberg belirtileri, nistagmus, skolyoz, pes kavuş ve equinovarus gibi iskelet deformiteleridir. Elektrofizyolojik olarak aksonal duyu nöropatisine ait bulgular saptanır (1,8).

Hastalarımızın tümünde ilerleyici ataksi, 7 hastada dizatri, 6 hastada ise pes kavuş ve skolyoz deformiteleri saptadık.

Hastalarımızın 9'unun (%75) ailesinde yakın akraba evliliği ve 5'inde aile öyküsü olması, FA gibi otozomal resesif geçişli hastalıklarda beklenen bir bulgudur. Romeo ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, FA'lı çocukların ailelerinde, normal popülasyona göre 9 kat fazla akraba evliliği saptanmıştır (9).

Çalışmamızda, klinik semptomlar, EKG ve eko bozukluklarına göre daha düşük oranda bulunmuştur, iki hastada çarpıntı, 1 hastada ise göğüs ağrısı mevcut olup, bu hastalarda aynı zamanda EKG ve eko bulguları da saptandığından, klinik belirtiler hastalığın kalp tutulumu ile açıklanabilir. Anjinal ağrının nadir bir belirti olması, diğer araştırma sonuçları ile de uyumludur (10-12).

Üç hastamızda, sternumun sol kenarında hafif şiddette sistolik üfürüm saptanmıştır. Kalp kası tutulumunun sıklığı dikkate alındığında, üfürüm bulunma sıklığının az olduğu görülmektedir. Bu sonuç, bu konudaki diğer birçok araştırma sonucu ile de uyumludur (13-15). Genellikle mid-sistolik olup, şiddeti 3. dereceyi geçmeyen üfürümlerin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, ventriküler hipertrofi, infundibuler stenoz veya musküler subaortik stenoz, dilate kardiyomyopatiye ise atrio-ventriküler kapak annulusunun genişlemesi sonucu kapak yetersizliğine bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (2,15). Bizim çalışmamızda ise, üfürüm saptadığımız hastalarımızın 2'sinde konsentrik sol ventrikül hipertrofisi, 1'inde dilate kardiyomyopati bulunmuştur. FA'deki kalp bulguları içinde valvüler lezyonlara bizim vakalarımızda da olduğu gibi hemen hemen hiç rastlanmamaktadır.

Bir hastamız, nörolojik belirtilerin başlamasından 10 yıl sonra gelişen ve tedaviye cevap vermeyen kalp yetersizliği nedeniyle kaybedilmiştir. Friedrich ataksisinde kalp yetersizliğinin kötü prognoz belirtisi olduğu bilinmektedir (16).

FA'li hastalarda değişik EKG anomalilerine (%30-90) rastlanır (6,17,18). Bu seride 8 (%67) hastada anormal EKG bulguları saptanmıştır. Repolarizasyon anomalileri FA'li hastalarda en sık görülen EKG bulgusu olup, görülme sıklığı %56-100 oranında bildirilmektedir (19,20). Thoren, FA'li hastalarının %92'sinin elektrokardiyogramlarında T dalga değişiklikleri, özellikle sol prekordial derivasyonlarda T inversiyonu saptamıştır (17). Child ve arkadaşları, bu oranı %79 olarak bildirmektedirler (16). Çalışmamızda 2 hastanın elektrokardiyogramında ST çökmesi, 2 hastada sol ventrikül hipertrofisi bulguları saptanmıştır. Ekokardiyografik olarak septal kalınlaşma gösteren bir hastamızda erken atrial atımlar saptanmıştır. FA'de disritmilerin olması, sol ventrikül disfonksiyonunun belirtisi olmakla birlikte atrial erken atımları seyrek olan hastamızda bu bulgu, yalnızca ventrikül hipertrofisi ile açıklanamamaktadır. Ekokardiyografik olarak normal olan 1 hastamızdaki Wolf-Parkinson-White sendromu da rastlantısal bir bulgu olarak düşünülebilir. Çalışmamızda QRS aks değişikliklerinin nadir olduğu görülmüş, 2 hastamızda sol aks sapması saptanmıştır. Bu bulgu, miyokardiyal tutulumu, ya da skolyozun neden olduğu iletim değişikliklerine bağlı olabilir.

Friedreich ataksisinde kalp tutulumunun saptanmasında elektrokardiyogram hassas, ancak nonspesifik bir tanı yöntemidir. EKG anomalileri kardiyak tutulumda çok sık görülmekle birlikte, ekokardiyografik olarak normal olan hastalarda da hafif EKG bulguları görülebilmektedir. Bu minör anomalilerinin önemi bilinmemektedir (18). Bazı araştırmacılar, nörolojik hastalığın belirlenmesinden önce de EKG bulgularının mevcut olabileceğini, bu nedenle nedeni bilinmeyen EKG bozuklukları saptandığında FA tanısının düşünülmesi gerektiğini ileri sürmektedirler (11).

Noninvaziv bir tanı yöntemi olan ekokardiyografi ile, diğer kalp hastalıklarında olduğu gibi FA'li hastalarda da kardiyak yönden ayrıntılı değerlendirme yapılabilmektedir (19,20). Bu çalışmada FA'li 12 hastanın 7'sinde (%58) anormal eko bulguları saptanmıştır. En sık rastlanan bulgu, hipertrofik kardiyomyopatiye de görülen konsentrik sol ventrikül kalınlaşmasıdır (21,22). Çalışmamızda 3 hastada (%25) konsentrik sol ventrikül kalınlaşması, 2 hastada (%17) interventriküler septumda hafif kalınlaşma saptanmıştır.

Dilate kardiyomyopati 2 hastamızda görülmüş, bunlardan biri kalp yetersizliği nedeniyle kaybedilmiştir. Dilate kardiyomyopati FA'da nadir görülmeyle birlikte, klasik nörolojik belirtilerin görülmesinden önce de saptanabilmektedir (23). Dilate kardiyomyopati kötü prognoz belirtisi olup, kalp yetersizliği ile hastalık genellikle bizim bir vakamızdaki gibi fatal seyreder (24).

Çalışmamızda akut kardiyomyopati saptanmamıştır. Ancak literatürde nadir de olsa FA'nde, akut,

Tablo 1. Friedreich ataksili hastalarımızın elektrokardiyografi ve ekokardiyografik bulguları

EKG Bulguları	Hasta Sayısı	Eko Bulguları	Hasta Sayısı
ST segment çökmesi	2	Konsentrik sol ventrikül hipertrofisi	3
Sol aks deviasyonu	2	Haff septal kalınlaşma	2
Sol ventrikül hipertrofisi	2	Dilate kardiyomiyopati	2
WoH-Parkinson-White sendromu	1		
Erken atrial kontraksiyon	1		
<b>Toplam</b>	<b>8</b>		<b>7</b>

hızlı seyirli kardiyomiyopati görüldüğü, konjestif kalp yetmezliğinin ilk belirti olabileceği bildirilmektedir (24,25). \*

Friedreich ataksisinde miyokarda görülen histopatolojik bulgular genellikle diffüz interstisyel fibrozis ve kas hücrelerinde kompensatuvar hipertrofidir (11,12). Miyokard zedelenmesinin hücre mekanizması bilinmemekle birlikte, plazma katekolaminlerinde artma, mitokondrial malik enzim eksikliği gibi bazı metabolik bozuklukların patogeneizde rol oynadığı ileri sürülmüş (26), ancak, bunların hiçbirisi kesin olarak gösterilememiştir.

Bu çalışmada, FA'li hastaların nörolojik ve kardiyak hastalık şiddeti arasında ilişki saptanmadığı gibi nörolojik hastalığın başlangıç yaşı ile kardiyak tutulum arasında da herhangi bir ilişki gösterilememiştir.

Sonuç olarak, araştırmamıza göre FA'de ekokardiyografik olarak saptanan kalp kası hastalığı görülme sıklığının oldukça yüksek (%58) olup, en sık görülen kalp patolojisi hipertrofik kardiyomiyopatidir.

FA'li hastalarda kardiyomiyopatinin sık görülmesi ve hastaların yaklaşık %50'sinin kardiyak nedenlerle kaybedilmesi nedeniyle bu hastaların kardiyak yönden incelenmesi ve izlenmesi önem taşımaktadır. Hastalığı kalp tutulumunun kesin tedavisi mümkün olmakla birlikte, semptomatik tedavi prognozu olumlu yönde etkileyeceğinden, kardiyomiyopatinin erken saptanmasının yararına inanmaktayız.

## KAYNAKLAR

- Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. In: *Advances in neurology*. New York: Raven Press. 1993: 1-10.
- Schllero AJ, Antzic E, Dunn J. Friedreich's ataxia and it's cardiac manifestations. *Am Heart J* 1953; 44:805-21.
- Gach JV, Andriange M, Franck G. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and Friedreich's ataxia. Report of a case and review of literature. *Am J Cardiol* 1971; 27:426-41.
- Smith ER, Sangalang VE, Heffernan LP. Hypertrophic cardiomyopathy: The heart disease in Friedreich's ataxia. *Am Heart J* 1877; 94:428-34.
- Geoffroy G, Barbeau A, Breton G, Lemieux B, Aube M, Leger C, Bouchard JP. Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci* 1976; 3:279-86.
- Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983; 1:1151-54.
- Harding AE. The hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984: 28-37.
- Ell J, Parasher D, Budge P. Neuro-otological abnormalities in Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47:26-32.
- Romeo G, Menozzi P, Ferling A. et al. Incidence of Friedreich's ataxia in Italy estimated from consanguineous marriages. *Am J Hum Genet* 1983; 35:523-9.
- Steinberg H. Angina decubitus with electrocardiographic changes in Friedreich's ataxia. *NY J Med* 1952; 52:752-4.
- Maron BJ, Bonow RO, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations pathophysiology and therapy. *N Engl J M* 1987; 316:780-9.
- Penland B, Fox KAA. The heart in Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46:1138-42.
- Heck AF. Heart disease in Friedreich's ataxia. Part I. Clinical studies and review of the literature. *Neurology* 1963; 13:587-600.
- Boyer SH, Chisholm AW, Mc Kusich VA. Cardiac aspects of Friedreich's ataxia. *Circulation* 1962; 25:493-505.
- Hewer RL. The heart in Friedreich's ataxia. *Br Heart J* 1969; 31:5-14,
- Child JS, Perloff JK, Back PM, Wolfe AD, Perlman S, Kark AP. Cardiac involvement in Friedreich's ataxia: A clinical study of 75 patients. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:1370-78.
- Thoren C. Cardiomyopathy in Friedreich's ataxia. *Acta Paediatrica* 1964; (Suppl 153):1-136.
- Alboliras ET, Shub C, Gomez MR, Edwards WD, Hagler DJ, heeder GS, et al. Spectrum of cardiac involvement in Friedreich's ataxia: Clinical, electrocardiographic and echocardiographic observations. *Am J Cardiol* 1986; 58:518-24.

19. Saraçlar M, Özkutlu S. Ekokardiyografi atlası. Samsun: 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1982:25-47.
20. Silverman NH. Hypertrophic cardiomyopathy. In: Silverman NH, ed. Pediatric echocardiography. Newyork: Williams Wilkins Comp, 1993: 376-86.
21. Harding AE, Hower RL. The heart disease of Friedreich's ataxia: A clinical and echocardiographic of 115 patients with an analysis of serial electrocardiographic changes in 30 cases. Q J Med 1983; 52:489-502.
22. Morvan D, Kamajda M, Brice A, Isnard R, Doan LD, et al. Cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: A Doppler echocardiographic study. Eur Heart J 1992; 13:1393.
23. Ackroyd RS, Finnegan JA, Green SH. Friedreich's ataxia: A clinical review with neurophysiological and echocardiographic findings. Arch Dis Child 1984; 59:217-21.
24. Berg RA, Kalan AM, Jarrett PB, Molthan ME. Friedreich's ataxia with acute cardiomyopathy. Am J Dis Child 1980; 134:390-3.
25. Tsao CY, Lo WD, Craenen J. Congestive heart failure and cardiac trombus as first presentations of Friedreich's ataxia. Pediatr Neurol 1992; 313-4.
26. Stumpf DA, Parks JK, Eguran LA, et al. Friedreich's ataxia: III mitochondrial malic enzyme deficiency. Neurology 1982; 32:221-7.