

Mukopolisakkaridozlu Hastalarda Ekokardiyografi ve Holter Elektrokardiyografi Bulgularının İncelenmesi

Evaluation of Echocardiography and Holter Electrocardiography Findings in Patients with Mucopolysaccharidosis

Bedri Aldudak, Mehmet Nuri Özbek, Hüseyin Demirbilek, Semra Saygı, Muhittin Çelik, Murat Kanğın

Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye



Öz

Giriş: Mukopolisakkaridozlar (MPS) glikozaminoglikanların (GAG) yıkımını sağlayan enzimlerin fonksiyonel eksikliği nedeniyle ortaya çıkan kalıtsal lizozomal depo hastalıklarıdır. Kalp kapaklarında kalınlaşma, fonksiyon kaybı, iletim bozuklukları, koroner arter ve diğer damarların tutulumu görülebilir. Elektriksel açıdan iletken olmayan GAG'ların iletim bozukluklarına yol açtığı varsayılmaktadır. Kardiyak nedenli ölümlerin bir kısmından ritim bozuklukları sorumlu tutulmaktadır. Bu çalışmada Holter elektrokardiyografi (EKG) ile hastaların ritim durumunun araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 2010-2011 yılları arasında mukopolisakkaridoz tanısı ile takip edilmekte olan 17 hasta ve 17 kontrol olgu alındı. Olguların hepsine ekokardiyografik inceleme yapıldı. Bütün olgularda yüzey EKG ve 24 saatlik Holter EKG ile ritim durumu incelendi.

Bulgular: MPS tanısı alan hastaların sekizi tip VI, dördü tip II, biri tip I, ikişer hasta tip III ve tip IV tanısı almıştı. Yaş ortalaması hasta grubunda 5,82±2,24 yıl idi. Kapak tutulumu %82 oranında saptandı. Mitral kapak (%73) birinci sırada, aort kapağı (%21) ikinci sıradaydı. Hasta grubunda maksimum kalp hızı 161/dk, ortalama kalp hızı 108/dk, minimum kalp hızı 81/dk, kontrol grubunda ise sırasıyla 151/dk, 96/dk, 70/dk olarak bulundu. Hasta grubunun kalp hızları kontrol grubunun kalp hızlarına göre yüksekti (p<0,05). Hasta grubunda sol ventrikül diyastol sonu çapı yüksek bulundu. Olgularda koroner iskemi veya aritmi saptanmadı.

Sonuç: MPS'lerde kardiyak tutulum sıktır. Bilindiği üzere en sık tutulan kapak mitral, ikinci sırada aort kapağıdır. Bu çalışma, bildiğimiz kadarıyla Holter EKG inceleme yapılan ilk çalışma olmakla birlikte çocukluk yaş grubunda, özellikle erken dönemde enzim yerine koyma tedavisi alan hastalarda aritminin önemli bir sorun oluşturmadığını göstermektedir. Hasta grubunda ortalama kalp hızının yüksek bulunması kapak yetmezliği nedeniyle oluşan artmış volüm yüküne bağlanmıştır.

Anahtar kelimeler

Mukopolisakkaridozlar, kardiyak tutulum, ritim bozukluğu

Keywords

Mucopolysaccharidoses, cardiac involvement, arrhythmia

Geliş Tarihi/Received : 10.01.2014

Kabul Tarihi/Accepted : 19.08.2015

DOI:10.4274/jcp.43433

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Bedri Aldudak, Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye
Tel.: +90 532 587 59 08
E-posta: draldudak@hotmail.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Abstract

Introduction: Mucopolysaccharidoses (MPS) are lysosomal storage disorders characterized with the deficiency of enzymes involving in the destruction of glycosaminoglycans (GAG). Cardiac findings include cardiac valve thickening and dysfunction, conduction abnormalities, coronary artery and other vessels involvement. It is thought that GAGs, which are non-conductive electrically, causes failure in cardiac conduction. Arrhythmias are considered to be responsible from deaths of cardiac origin. In this study cardiac rhythm and structures were evaluated using Holter electrocardiography (ECG) and transthoracic echocardiography.

Materials and Methods: Seventeen patients who were followed with the diagnosis of MPS and 17 healthy controls were enrolled in this study in 2010 and 2011. All cases were examined with transthoracic echocardiography. Cardiac rhythms were evaluated using a 24 hour Holter ECG.

Results: The mean age was 5.82 ± 2.24 in patient group. Valve involvement was observed in 82%. The mitral valve was the most commonly (73%) affected followed by aortic valve (21%). There was significant heart rate variations between patients and control group, in favour of patient group ($p < 0.05$). The left ventricular end-diastolic diameter in patient group was found higher. Coronary ischemia or arrhythmias were not detected.

Conclusions: Cardiac involvement in MPSs is frequent. To our knowledge this is the first study evaluating cardiac rhythms of children with MPS by 24 hour Holter ECG screening. Our findings suggested that arrhythmia is not an important medical problem in pediatric patients, especially in whom enzyme replacement therapy have been commenced at early ages. The high heart rate in patient group was considered as a result of increased cardiac volume due to valvular insufficiency.

Giriş

Mukopolisakkaridozlar (MPS) glikozaminoglikanların (GAG) yıkımı için gerekli olan enzimlerin eksikliği nedeniyle ortaya çıkan kalıtsal lizozomal depo hastalıklarıdır (1). GAG'ların progresif olarak lizozomlarda depolanması çoklu organ bozukluklarına yol açar (2). Tüm MPS tiplerinde kardiyak tutulum bildirilmiş olmakla birlikte özellikle tip I, II ve VI'de daha sık ve daha erken karşılaşılmaktadır. Kardiyak tutulum erken mortaliteyi belirgin olarak etkilemektedir (1). Kalp kapaklarında kalınlaşma ve fonksiyon kaybı sıklıkla mevcuttur. Fizik muayenede herhangi bir bulgu olmaksızın da ekokardiyografik inceleme ile kapak tutulum ve ventriküler hipertrofi saptanabilir. İletim bozuklukları, koroner arter ve diğer damarların tutulumu görülebilir. Otopsi çalışmaları birçok olguda ciddi koroner arter daralmasını göstermiştir. Koroner tutulumun tanı ve takibi konusunda fikir birliği yoktur (1). İletim bozukluklarının saptanmasında Holter elektrokardiyografi (EKG) etkin bir yöntemdir (2). Ancak EKG ile aritmi tespitinin sadece kayıt süresi ile sınırlı olması zayıf noktadır. Dolayısıyla Holter EKG'nin aritmi açısından negatif olması paroksizmal aritmiyi dışlamaz.

MPS tanısı ile takip edilen hastalarda kardiyak tutulumun ekokardiyografi ve Holter EKG ile değerlendirilmesi, olası iletim bozuklukları ve aritmilerin Holter EKG ile ortaya konması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 2010-2011 yılları arasında ekokardiyografi ve Holter EKG yapılan, MPS tanısıyla izlenen 17 hasta ve aritmi şikayetleriyle çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran, ekokardiyografi ve Holter EKG ile değerlendirilen benzer yaş grubundan

17 sağlıklı olgunun sonuçları retrospektif olarak incelendi.

GE VİVİD 4 marka ekokardiyografi cihazı ile iki boyutlu, renkli doppler, CW, PW ve M-Mod teknikleri kullanılarak interventriküler septum kalınlığı (İVSD), sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçüldü. Ölçüm sonuçları vücut ağırlığına endekslenmiş ölçüler ile mukayese edildi (3). Olguların hepsinden 24 saatlik Holter kaydı LİFECARD CF kaydediciler ile yapılarak Impressario analiz programında incelendi. Düzeltilmiş QT süresinin hesaplanmasında Bazzer formülü kullanıldı. Grupların ekokardiyografik M-Mod ölçümleri ve Holter parametrelerinin istatistiksel analizler için SPSS-14 programı kullanıldı. Gruplar arasında anlamlılık için Student T testi uygulandı ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların sekizi tip VI, dördü tip II, biri tip I, ikişer çocuk tip III ve tip IV MPS tanısı almıştı. Hastaların 5'i kız 12'si erkek idi. Kontrol grubu olguları cinsiyet yönünden aynı oranda seçildi. Yaş ortalaması hasta grubunda $5,82 \pm 2,24$ yıl iken kontrol grubunda $5,64 \pm 2,42$ yıl idi.

Transtorasik Ekokardiyografi Bulguları

MPS'li 17 hastanın 14'ünde (%82,3) kapak tutulumu saptanırken, hastaların üçünde ekokardiyografi normal bulundu (Tablo 1). On dört (%73) hastada mitral kapak etkilenmişti; mitral kapak patolojisi mitral kapakta kalınlaşma ile ikinci derece yetmezlik arasında değişiyordu. Dört olguda 1. derece, yedi olguda 2. derece yetmezlik mevcuttu. Aort kapak tutulumu dört (%21) olguda izlendi; üç olguda minimal yetmezlik,

bir olguda 2. derece yetmezlik izlendi. Mitral darlığı 4 yaşında, 7 yaşında ve 8 yaşlarındaki üç olguda, hafif düzeyde izlendi, aort darlığı ise izlenmedi. Kapak yetmezliği 2. derece olan olgulara antikonjestif tedavi verildi. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal sınırlarda ve kontrol grubu ile benzer bulundu. M-mode ölçümlerinden sol ventrikül genişlemesini gösteren LVEDD ortalaması hasta grubunda 34,6 mm, kontrol grubunda 31,5 mm bulundu ($p<0,05$). En çok hasta tip VI MPS olgularından oluşuyordu. Bu hastalardan 7 yaşındaki bir olgu dışında, hepsinde birinci dereceden fazla kapak yetmezliği saptandı. Bu olguların tümü enzim yerine koyma tedavisi (EYT) almaktaydı. Diğer MPS tiplerinde olgu sayısı az olduğundan grupların

ekokardiyografik bulguları arasında karşılaştırma yapılamadı.

Holter Elektrokardiografi Bulguları

Hasta grubunda maksimum kalp hızı 161 atım/dk, ortalama kalp hızı 108 atım/dk, minimum kalp hızı 81 atım/dk (Tablo 2), kontrol grubunda ise sırasıyla 151 atım/dk, 96 atım/dk, 70 atım/dk olarak bulundu (Tablo 3). Hasta grubu kalp atım hızları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Bazal ritim, sinüs ritmi idi ve MPS'li olgularda sinüs taşikardisi izlenmekteydi. Hastalardaki P-R mesafesi 126 msn, QRS genişliği 78 msn ve düzeltilmiş QT (QTc)

Tablo 1. Hasta grubunda ekokardiyografi bulguları

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	MPS tipi	EYT	İVSd (mm)	LVPWd (mm)	LVEDD (mm)	EF (%)	Kapak tutulumu
1	3	Kadın	6	+	7	8	40	79	II.0 MY
2	5	Kadın	6	+	9	7	40	70	II.0 MY Hafif AY
3	7	Erkek	6	+	7	6	35	85	yok
4	5	Erkek	6	+	7	8	42	67	II.0 MY
5	8	Erkek	6	+	8	8	33	78	I.0 MY Hafif MD Hafif AY
6	7	Erkek	6	+	8	6	33	65	I.0 MY Hafif MD
7	4	Erkek	6	+	5	7	32	73	II.0 MY Hafif MD
8	8	Erkek	6	+	6	7	33	78	II.0 MY
9	8	Kadın	4	-	7	6	30	82	Mitral kalınlaşma
10	3	Kadın	4	-	6	6	28	74	Hafif MY Hafif AY
11	4	Kadın	3	-	8	7	37	65	II.0 MY
12	4	Erkek	3	-	6	7	30	67	Hafif MY
13	8	Erkek	2	+	7	7	33	68	yok
14	5	Erkek	2	-	8	7	34	66	I.0 MY
15	8	Erkek	2	-	7	6	45	69	II.0 MY II.0 AY I.0 TY
16	9	Erkek	2	+	10	8	34	61	yok
17	1	Erkek	1	-	9	6	30	82	I.0 MY

EYT: Enzim yerine koyma tedavisi, İVSd: İnterventriküler septum çapı (diyastolik), LVPWd: Sol ventrikül arka duvar çapı (diyastolik), LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, MY: Mitral yetmezlik, MD: Mitral darlığı, AY: Aort yetmezliği, TY: Triküspit yetmezliği, MPS: Mukopolisakkaridoz

414 msn bulundu ve kontrol grubu ile benzerdi. Ancak 8, 9 ve 10 numaralı hastalarda QTc süreleri kendi yaş grubu için normal kabul edilen 450 msn'nin üzerinde bulundu. Hasta grubunda patolojik supraventriküler veya ventriküler aritmi saptanmadı. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında ekstrasistoller açısından anlamlı fark saptanmadı. Sinüs duraklaması, atriyoventriküler (AV) blok gibi ileti sorunları saptanmadı.

Tartışma

Bütün MPS tiplerinde kardiyak tutulum bildirilmiştir. En sık bulgu; ilerleyici kalp kapak tutulumudur. MPS'li hastalarda, hastalık tipine bağlı olarak değişmekle birlikte %60-90 arasında kalp kapak tutulumu bildirilmiştir. En sık mitral kapak tutulmaktadır. Kalsifik depozitlerin kapak yaprakçıklarında ve mitral kordalarda birikimi sonucu mitral yaprakçıklarda kalınlaşma, sertleşme ve mitral kordalarda kalınlaşma, kısalma meydana gelmektedir. Benzer bulgular aort kapağında da gelişmekte ve bu patolojik değişimler kapak yetmezliği veya darlığı ile sonuçlanmaktadır. Sağ kalp kapak tutulumu daha seyrek (1). İletim bozuklukları, koroner arter ve diğer

arter tutulumları da görülebilir (1,4,5). Özellikle MPS tip I, II ve VI'de kalp tutulumu daha sık ve daha erken bildirilmiştir. Kalp tutulumu sessiz ilerler ve erken mortaliteyi belirgin olarak etkiler. Ekokardiyografi kapakların durumunu değerlendirmede, ventriküler çap ve fonksiyonların ölçülmesinde anahtar tetkiktir (1). Koroner arterlerin değerlendirilmesinde görüş birliği sağlanmış bir yöntem bulunmamaktadır (1).

Kök hücre nakli ve enzim yerine koyma tedavileri hastalığın genel ilerlemesini azaltabilir, ventriküler hipertrofide ve ventriküler fonksiyonlarda düzelme sağlayabilir. Kalp kapak hastalığı genellikle tedaviye yanıtız olup en iyi ihtimalle ilerlemesi durur (1). Bu durum erken tanının önemini gösterir.

Bildirilen kardiyak nedenli ölümler arasında kalp yetmezliği, aritmiler ve koroner daralma yer almaktadır (6-8). Hastalığın seyrek olması nedeniyle bildirilen çalışmalar az sayıda olgu içermekle birlikte MPS'li olgularda kalp hastalığı prevalansı %60-100 olarak verilmektedir (9,10).

İletim bozuklukları ve sinüs taşikardisi tip VI olgularında %44 oranında bildirilmiştir (4). Farklı MPS tiplerinde çok sayıda tam AV blok olguları

Tablo 2. Hasta grubunda Holter elektrokardiyografi bulguları

Hasta	Yaş	Cinsiyet	MPS tip	Kalp hızı ortalama (maks/min)	PR süresi (msn)	QRS süresi (msn)	QTc süresi (msn)
1	3	Kadın	6	120 (196/93)	120	80	432
2	5	Kadın	6	112 (185/91)	120	80	441
3	7	Erkek	6	112 (156/86)	160	80	358
4	5	Erkek	6	118 (154/99)	140	80	405
5	8	Erkek	6	114 (162/99)	140	80	389
6	7	Erkek	6	102 (168/77)	120	80	432
7	4	Erkek	6	114 (157/83)	100	80	395
8	8	Erkek	6	89 (144/72)	160	80	465
9	8	Kadın	4	113 (165/88)	120	80	486
10	3	Kadın	4	100 (156/70)	160	80	459
11	4	Kadın	3	107 (168/75)	160	80	439
12	4	Erkek	3	103 (151/76)	120	80	372
13	8	Erkek	2	101 (150/70)	160	70	391
14	5	Erkek	2	110 (163/79)	120	80	410
15	8	Erkek	2	96 (169/69)	120	80	375
16	9	Erkek	2	101 (139/73)	120	80	415
17	1	Erkek	1	119 (165/86)	120	80	372

MPS: Mukopolisakkaridoz, maks: Maksimum, min: Minimum

bildirilmiştir (6,11-13). Ani ölüm gözlenen MPS VI'lı bir olguda iletim sisteminde GAG depolanmasına bağlı fibrozis geliştiği bildirilmiştir (14).

En büyüğü 9 yaşında olan MPS'li olgularımızın kardiyak değerlendirmelerinde %82,3 oranında kapak tutulumu saptandı. Hastaların %73'ünde mitral kapak tutulumu mevcuttu. Tutulum ağırlıklı olarak mitral kalınlaşma ve yetmezlik şeklindeydi. Sadece üç hastada hafif mitral darlık saptandı. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları tüm hastalarda normaldi. LVEDD hasta grubunda belirgin yüksek bulundu. Sayının az olması nedeniyle hastalık alt tipleri kendi aralarında istatistiksel olarak mukayese edilemedi. Aort tutulumu %21 olguya ikinci sıradaydı.

Holter EKG analizinde iletim süreleri üç hastada (8, 9 ve 10 numaralı hastalar) QTc uzaması dışında normal bulundu. Hasta grubunda beklediği gibi sinüs taşikardisi mevcuttu (4,5). AV blok, atriyal veya ventriküler aritmi gözlenmedi. Holter EKG bulguları literatür verileri ile uyumlu olarak değerlendirildi. Nitekim Shawky ve ark. (15) çalışmasında; bizim hasta grubumuza benzer yaşta incelenen hasta grubunda, seyrek atriyal, ventriküler

ekstrasistoller ve ventriküler hipertrofi dışında EKG bulgusu saptanmamıştır. Literatürde bildirilen AV blok ve ventriküler taşikardi olguları 15 yaş üstüne aittir (11-13). GAG'lar elektriksel olarak iletken olmadıklarından iletim gecikmesi veya tam blok GAG birikimi ile açıklanabilir (2). Hasta grubunda gözlenen sinüs taşikardisi kapak yetmezliğine ikincil gelişen sol ventrikül volüm artışına bağlandı. Ventriküler aritmi ve AV blok gözlenmemesi hastaların yaşının küçük olması veya erken yaşta EYT başlanmış olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak MPS'lerde kardiyak tutulum sıktır. Kalp yetmezliği, koroner damar tutulumu ve aritmiler kardiyak nedenli ölümlerden sorumludur. Bu çalışma; hasta sayısı az olmakla beraber, çocuk yaş grubunda yapılan ilk Holter EKG incelemesi çalışması olup, ciddi kardiyak aritmilerin 15 yaş altı hastalarda ortaya çıkmadığını veya erken dönemde yapılan enzim yerine koyma tedavisi ile önlenilebileceğini gösteren ve bu konudaki literatür verilerini destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Hasta grubunda ortalama kalp hızının yüksek bulunması kapak yetmezliği nedeniyle oluşan artmış volüm yüküne bağlanmıştır.

Tablo 3. Kontrol grubunda Holter elektrokardiyografi bulguları

Olgu	Yaş	Cinsiyet	Kalp hızı Ortalama (maks/min)	PR süresi (msn)	QRS süresi (msn)	QTc süresi (msn)
1	5	Kadın	95 (159/69)	120	80	430
2	3	Kadın	109 (168/85)	120	80	372
3	3	Kadın	100 (166/68)	120	80	367
4	6	Kadın	94 (138/71)	160	80	439
5	8	Kadın	98 (152/72)	120	80	418
6	6	Erkek	107 (142/82)	120	80	415
7	10	Erkek	83 (145/51)	160	80	425
8	5	Erkek	87 (137/63)	120	90	420
9	7	Erkek	85 (135/57)	120	60	400
10	4	Erkek	93 (157/62)	100	80	425
11	5	Erkek	103 (152/75)	100	80	375
12	10	Erkek	87 (155/60)	100	80	449
13	8	Erkek	96 (148/73)	100	70	382
14	6	Erkek	100 (151/79)	160	80	430
15	5	Erkek	92 (130/69)	130	80	404
16	1	Erkek	123 (179/95)	120	80	441
17	4	Erkek	95 (159/70)	120	70	404

maks: Maksimum, min: Minimum

Etik

Etik Kurul Onayı: Tüm hasta verileri hasta takip dosyalarından retrospektif olarak derlendiğinden Etik Kurul ve hasta onayı alınmadı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Bedri Aldudak, Konsept: Mehmet Nuri Özbek, Dizayn: Hüseyin Demirbilek, Veri Toplama veya İşleme: Semra Saygı, Muhittin Çelik, Analiz veya Yorumlama: Bedri Aldudak, Literatür Arama: Murat Kağın, Yazan: Bedri Aldudak.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: Presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:1183-97.
- Babaoğlu K, Özsoy G, Binnetoğlu K. Mukopolisakkaridozlarda kardiyak tutulum. *Güncel Pediatri* 2010;8:48-51.
- Roge CL, Silverman NH, Hart PA, Ray RM. Cardiac structure growth pattern determined by echocardiography. *Circulation* 1978;57:285-90.
- Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray AP, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet* 2004;66:208-13.
- Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: Results of a multinational study of recombinant human α -L-iduronidase (laronidase) *Pediatrics* 2007;120:37-46.
- Hishitani T, Wakita S, Isoda T, Katori T, Ishizawa A, Okada R. Sudden death in Hunter syndrome caused by complete atrioventricular block. *J Pediatr* 2000;136:268-9.
- Martins AM, Dualibi AP, Norato D, Takata ET, Santos ES, Valaderes ER, et al. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr* 2009;155(Suppl 4):32-46.
- Lin HY, Lin SP, Chuang CK, Chen MR, Chen BF, Wraith JE. Mucopolysaccharidosis I under enzyme replacement therapy with laronidase - a mortality case with autopsy report *J Inherit Metab Dis* 2005;28:1146-8.
- Fesslová V, Corti P, Sersale G, Rovelli A, Russo P, Maurano S, et al. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. *Cardiol Young* 2009;19:170-8.
- Wippermann CF, Beck M, Schranz D, Huth R, Michel-Behnke I, Jüngst BK. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. *Eur J Pediatr* 1995;154:98-101.
- Misumi I, Chikazawa S, Ishitsu T, Higuchi S, Shimazu T, Ikeda C, et al. Atrioventricular block and diastolic dysfunction in a patient with Sanfilippo C. *Intern Med* 2010;49:2313-6.
- Dilber E, Celiker A, Karagöz T, Kalkanoglu HS. Permanent transfemoral pacemaker implantation in a child with Maroteaux Lamy syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1784-5.
- Shavit L, Joachim M, Nir-Paz R, Grenader T. Polymorphic ventricular tachycardia and complete heart block in Hunter Syndrome. *Internet Journal of Internal Medicine* 2006;1:7.
- Keller C, Briner J, Schneider J, Spycher M, Rampini S, Gitzelmann R. Mucopolysaccharidosis 6-A (Maroteaux-Lamy disease): Comparison of clinical and pathologic-anatomic findings in a 27-year-old patient. *Helv Paediatr Acta* 1987;42:317-33.
- Shawky RM, Abd el-Monim MT, el-Sebai AA, el-Sayed SM. Cardiac and ocular manifestation in Egyptian patients with mucopolysaccharidoses. *East Mediterr Health J* 2001;7:981-91.