

Case Report / Olgu Sunusu

Familial Hypertrophic Cardiomyopathy in a Neonate: Case Report

Yenidoğanda Ailesel Hipertrofik Kardiyomyopati: Vaka Sunumu

Ufuk Çakır¹, Serdar Alan¹, Ömer Erdeve¹, Tayfun Uçar², Begüm Atasay¹, Saadet Arsan¹, Semra Atalay²

¹Ankara Üniversitesi Tıp

Fakültesi Pediatri-

Neonatoloji

²Ankara Üniversitesi Tıp

Fakültesi Pediatri-Çocuk

Kardiyoloji Ankara /

Türkiye

Corresponding Author:

Uzm. Dr. Ufuk ÇAKIR,

Ankara Üniversitesi Tıp

Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve

Hastalıkları, Yenidoğan

Yoğun Bakım Ünitesi

06100 Dikimevi, Ankara,

Türkiye

Telefon: +90 505 858 17 81

Fax: +90 312 236 21 01

e-posta(e-mail):

drufukcakir@hotmail.com

Başvuru Tarihi/Received :

16-08-2012

Kabul Tarihi/Accepted:

09-09-2012

ÖZET

Ailesel hipertrofik kardiyomyopati (HKM) değişken penetranslı otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. Yenidoğan ve infant döneminde saptanan HKM’de ayırıcı tanıda öncelikle, diabetik anne bebeği, metabolik hastalıklar, antenatal steroid kullanımı ve perinatal uzun strese maruziyet düşünülmelidir. HKM olan olguların asemptomatik birinci derece aile bireyleri mutlaka taranmalıdır. Burada, HKM’li anne bebeği sunularak ailesel HKM’ye yaklaşımın vurgulanması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Hipertrofik kardiyomyopati, yenidoğan, ekokardiyografi

ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is an inherited autosomal dominant disorder with variable penetrance. Infants of diabetic mothers, metabolic diseases, antenatal steroid exposure and perinatal exposure to stress should be considered for the differential diagnosis of HCM in neonates and infants. Asymptomatic first-degree family members of patients with HCM must be screened. Here, we aimed to discuss familial approach to HCM in a case of infant of mother with HCM.

Keywords: Hypertrophic cardiomyopathy, newborn, echocardiography

GİRİŞ

Kardiyomyopatilerin (KM) yıllık insidansı hayatın ilk yılı için 8/100000 dir. KM'ler hipertrofik, dilate, restriktif, aritmojenik sağ ventriküler ve sınıflanamayanlar olarak alt gruplarda incelenirler.¹ HKM aort stenozu, hipertansiyon veya hipertiroidi gibi kalbi yükleyen durumlar olmadan genellikle sol ventrikül hipertrofisi ile karakterize primer bir kalp kası hastalığıdır. Düşünülenin aksine HKM nadir bir durum değildir, prevalansı genel popülasyonda 1/500'dür. Bu da HKM'yi genetik olarak belirlenen kardiyovasküler hastalıklar içinde en iyi bilineni yapar.²

HKM değişken penetrans ile otozomal dominant kalıtım gösterir.² Burada annesinde HKM olduğu için 34^{4/7} gebelik haftasında doğurtulan ve takibinde oral alım güçlüğü nedeniyle araştırılırken kendisinde de HKM tespit edilen hastanın sunulması ve HKM genetiğindeki yeni bilgilerin, ayırıcı tanısının ve tedavisinin tartışılması amaçlandı.

OLGU

20 yaşında, gebelikte HKM tanısı alan annenin ilk gebeliğinin 34^{4/7} haftasında, erkek cinsiyet, 2100 g doğum ağırlığı ve 8/9 APGAR skorları ile sezaryenle doğan olgu da, doğum sonrası solunum sıkıntısı bulguları gelişti ve yenidoğanın geçici takipnesi (TTN) ön tanısı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı.

İki gün nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (nCPAP) ve üç gün serbest oksijen desteği aldı. Hastanın emmesi zayıf olduğu için orogastrik sonda (O/G) ile beslenmesi desteklendi. Hastada solunum sıkıntısı düzelmesine karşın, zayıf emmenin devam etmesi dikkat çekiciydi ve prematürelilik, anemi, enfeksiyon, hipotiroidi ve intrakranial patolojiler ayırıcı tanıda düşünüldü. Arteriyel kan gazında, pH: 7.36, PO₂: 51 mm Hg, PCO₂: 39 mm Hg, hemoglobini 16.7 g/dl, lökosit sayısı 11400/mm³, immatür/total nötrofil oranı: 0, C-reaktif proteini: 1.5 mg/L (0-3), sT4'ü 12.89 pmol/L (7-16), TSH'sı 8.67 µIU/mL (0,34-5,6) olan bebeğin kraniyel ultrasonografisinde (USG) ventriküller ve değerlendirilebilen parankim sahaları normal olarak belirlendi.

Tablo 1. HKM'li hastaya yaklaşımda önerilen tetkikler^{2,4,5}

Önerilen	Hastanın
Prenatal Risk	Annede HKM
Fizik İncelemede Anomali	Kardiyak üfürüm, emmede zayıflık
Troponin T ve I	Yüksek
Metabolik Analiz	Normal
EKO	HKM
EKG	Normal
Holter	Normal
Kardiyak Manyetik Rezonans	Yok
Aile Taraması	Normal
Genetik Konsültasyonu	Yapıldı
Mutasyon Analizi	Planlandı

Anne baba arasında akrabalık ve ailede ani kardiyak ölüm öyküsü yoktu. Ancak annede HKM ve dayıda tanısı bilinmeyen bir kalp hastalığı olması ve emerken çabuk yorulmanın devam etmesi üzerine olguda da doğumsal bir kalp hastalığı olabileceği düşünüldü. Yaşamının 12. gününde elektrokardiyografisi (EKG) normaldi. Ekokardiyografik (EKO) incelemesinde; sol ventrikül çıkış yolunda darlık olmaksızın, sol ventrikül kalınlıkları artmış bulundu. İnteratrial septumda 4 mm patent foramen ovale (PFO), en büyüğü 1,5 mm olmak üzere, 3 adet ventriküler septal defekt (VSD), interventriküler septum end diyastolik kalınlık (IVSd): 6.8 mm (2.1-4.7), sol ventrikül posterior duvar kalınlık (LVPWd): 4.3 mm (1.9-3.5) tespit edildi.³ Bakılan CK-MB: 14.2 ng/mL (0,6-6,3), miyogloblin: 103.9 ng/mL (14-66), Troponin I: 0.08 ng/mL (<0,06), BNP: 251 pg/mL (<100) değerleri yüksek bulundu. Hastada 24 saatlik HOLTER EKG incelemesi normaldi. Olgunun eşlik eden dismorfik bulgusunun, annesinin diyabet veya ilaç (steroid) kullanımı öyküsünün olmaması nedeniyle ailesel HKM tanısı düşünüldü. Annenin erkek kardeşine yapılan taramada EKO sonucu bikuspit aort valvi ile uyumlu geldi. Hasta O/G destekli beslenmeden biberon ile beslenmeye kademeli olarak 17 günde geçilebildi. HKM'nin etiyolojisi açısından yapılan metabolik tarama testleri normal gelen hastanın genetik konsültasyonu sonucu kromozom ve mutasyon analizleri yapılması planlandı. Düzeltilmiş üçüncü ayında tekrarlanan EKO'sunda daha önce tespit edilen

sol ventrikül duvar kalınlıklarının artması ve IVSd'nin 7.4 mm, LVPWd'nin 6.4 mm olması HKM tanısını destekledi. Şu anda 6 aylık olan hastanın büyüme ve gelişmesi normal olarak takip edilmektedir.

Tablo 2. HKM'li hastalarda önerilen klinik tarama aralığı²

Yaş	Tarama aralıkları(Yıl)
0-10	3-5 (<5 yaş çocuklarda isteğe bağlı)
11-20	1-1,5
21-30	2-3
31+	3-5

TARTIŞMA

Ailesel HKM değişken penetranslı otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. Şu ana kadar buna neden olan en az 13 farklı mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonlar sarkomer veya sarkomer ilişkili protein, kardiyak β -miyozin ağır zincir, miyozin bağlayıcı protein C, kardiyak troponin T, tropomyozin, troponin I, temel veya düzenleyici miyozin hafif zincir ve son olarak da titin ve aktinin-2 moleküllerini kodlayan genlerdedir.² Kapsamlı genetik taramalarda HKM'lerin yaklaşık %15 ile 30'unda kardiyak beta-miyozin ağır zincir (β -MHC) geninde (MYH7) mutasyon bulunmuştur. Bu gen ayrıca ağır hastalık, artmış hipertrofi, daha erken yaşta semptomatik olma ve kötü prognozla ilişkilidir.⁴

Türkiye'deki HKM'li ailelerin mutasyonlarını inceleyen bir çalışmada, hastaların ve akrabalarının β -MHC geninde missens mutasyon ($403^{Arg \rightarrow Gln}$) araştırılmış ve bu mutasyon fenotipi pozitif olan vakalarda %25, bu vakaların fenotipi negatif akrabalarında %2 oranında pozitif bulunmuştur.⁵ Bizim olgumuzdaki gibi ailede indeks olan başka bir olgu varlığında, aile taraması önerilmektedir.

Yenidoğan ve infant döneminde saptanan HKM'de ayırıcı tanıda öncelikle, diabetik anne bebeği, glikojen depo hastalığı, mitokondrial myopatiler, uzun zincirli yağ asidi oksidasyon defektleri, antenatal steroid kullanımı ve perinatal uzun strese maruziyet düşünülmelidir.⁶ Literatürde vaka sunumları ve bazı retrospektif analizlerde en sık Noonan sendromu olmak üzere, Friedreich ataksisi, trizomi 18, William sendromu, Beckwith Wiedeman sendromu, McCune-Albright sendromu gibi çeşitli sendromlarda HKM

birlikteliği görülebilmektedir.^{6,7} Hastamızda annede HKM olması, steroid kullanımı ve fetal stres, fizik incelemede atipik bulguların olmaması, laboratuvar bulgularının normal olması nedeniyle ailesel HKM düşünüldü. Bu açıdan tanı ve takip için genetik bölümüne danışıldı. Kromozom analizi ve nokta mutasyonunu bakılması planlandı. Tablo 1'de HKM'de önerilen, hastamızda yapılan ve yapılması planlanan tetkikler özetlenmiştir.^{2,6}

HKM'li hastalar kalp yetmezliğine bağlı hafif bulgulardan ani kardiyak ölüme kadar değişen çok çeşitli klinik bulgular gösterebilecekleri gibi asemptomatik de olabilirler. 35 yaş altı ani kardiyak ölümlerin sıklıkla nedeni altta yatan HKM'lerdir.² Ancak çocukluk yaş grubu için ani kardiyak ölümlerin nedenini çoğunlukla KM olduğunu göstermek şu anki bilgilerimizle olası değildir.¹ Semptomlar bireysel olarak çok çeşitlilik gösterse de göğüs ağrısı, dispne, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne gibi pulmoner konjesyon bulguları, senkop, bilinç kaybı ve çarpıntı ileri yaş çocuklar ve erişkinlerde sıklıkla görülür.² Yenidoğan döneminde semptom gösteren HKM'ler kötü prognozudur ve ağır kalp yetmezliği ve mortalite oranı yüksektir.¹ Literatürdeki retrospektif araştırmalarda mortalite oranları yaşamın ilk yılı için %14-50 gibi değişkenlik göstermektedir.^{1,7} Sol ventrikül duvar kalınlığının ≥ 30 mm, ailede ani kardiyak ölüm öyküsü, daha önceden kardiyak arrest/ventriküler taşikardi, kaydedilmiş aralıklı ventriküler taşikardi (≥ 3 atım, ≥ 120 kalp atım hızı), açıklanamayan senkop gibi bulguların varlığı ani kardiyak ölüm için majör risk faktörleridir ve bunların varlığı yüksek oranda ani ölümle ilişkilendirilmektedir.²

HKM tedavisi hastalığın durumuna göre çeşitlilik göstermektedir. Tedavisiz izlem, yaşam tarzı değişiklikleri (zorlayıcı spor aktivitelerinden kaçınmak), ilaç tedavileri (kalsiyum kanal blokörleri, beta-blokörler, diüretikler), septal myotomi, çift odacığa kalp pili takılması, septal myokardiyumun alkolle ablasyonu gibi değişken tedaviler uygulanmaktadır. Özellikle intrakardiyak cihazların (İKC) kullanılması ani ölümleri önleyebileceği için son yıllarda kullanılmaktadır. İKC'lerin amiodaron ve beta-blokör gibi önleyici ilaçlara göre ani kardiyak ölümleri önleyen daha üstün bir yöntem olduğu belirlenmiştir.² Bizim hastamızda semptom olmaması nedeniyle ilaçsız izlenmektedir.

HKM olan olguların asemptomatik birinci derece aile bireyleri mutlaka taranmalı

en azından fizik muayene, EKG, transtorasik EKO ile bir kardiyolog tarafından değerlendirilmelidir. Etkilenmemiş aile bireyleri için önerilen aralıklı klinik tarama protokolü Tablo 2'de verilmiştir. Bunlar bireyselleştirmiş tıbbi bir yaklaşımla değerlendirilmelidir. Sunduğumuz olgu, aile öyküsü varlığında semptomsuz veya silik semptomlu yenidoğanlarda bile HKM'ye yönelik tarama yapılmasının, hastaların erken tanı, tedavi ve takip programlarının belirlenmesi açısından önemini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Badertscher A, Bauersfeld U, Arbenz U, et al. Cardiomyopathy in newborns and infants: a broad spectrum of aetiologies and poor prognosis. *Acta Paediatr.* 2008;97(11):1523-8.
2. Semsarian C, CSANZ. Guidelines for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. Cardiac Genetics Diseases Council Writing Group. *Heart Lung Circ.* 2011;20(11):688-90.
3. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart.* 2000;83(6):667-72.
4. Harris B, Pfothhauer JP, Silverstein CA, et al. Serial observations and mutational analysis of an adoptee with family history of hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Res Pract.* 2010;2010:697269.
5. Küçükateş E, Ersanlı M, Gültekin N ve ark. Hipertrofik Kardiyomiyopati Ailelerinde 403 Arg-Gln Missens Nokta Mutasyonu ve Bunun Ani Kardiyak Ölümle İlişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1999;27:664-71.
6. Tutar E, Arsan S, Kuzu I ve ark. Dismorfik Bulguları Olan Bir Yenidoğanda Hipertrofik Kardiyomiyopati: Noonan Sendromu. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1999;27: 59-62.
7. Skinner JR, Manzoor A, Hayes AM, et al. A regional study of presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy in infants. *Heart.* 1997;77(3):229-33.