

Pallister-Killian sendromlu bir olguda tekrarlayan ventriküler taşikardi atakları

Recurrent ventricular tachycardia episodes in a patient with Pallister-Killian syndrome

Özlem Gül*, Dolunay Gürses*, Serra Karaca**, Kemal Nişli**

*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji BD, Denizli

**İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji BD, İstanbul

Özet

Pallister-Killian sendromu, kraniyofasiyal dismorfizm, gelişme geriliği, zeka geriliği, hipotoni, nöbetler, görme ve işitme bozuklukları, doğumsal malformasyonlar ve doğumsal kalp hastalıkları ile birlitlik gösteren nadir bir genetik hastalıktır. Ventriküler septal defekt ve atriyal septal defekt en sık görülen kardiyak malformasyonlardır. Aritmiler, bu hastalarda nadiren bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda tekrarlayan ventriküler taşikardi ataklarının eşlik ettiği onbir yaşında Pallister-Killian sendromlu bir hasta sunuldu ve Pallister-Killian sendromlu hastaların aritmi açısından da taranması gerektiği vurgulanmak istendi.

Pam Tıp Derg 2017;(2):208-211

Anahtar sözcükler: Aritmi, Pallister-Killian sendromu, ventriküler taşikardi.

Abstract

Pallister-Killian syndrome is a rare genetic disorder characterized by craniofacial dysmorphism, growth retardation, mental retardation, hypotonia, seizures, vision and hearing disorders, congenital malformations and congenital heart disease. Ventricular septal defect and atrial septal defect are the most common cardiac malformations. Arrhythmias have been reported rarely in these patients. In this case report, recurrent ventricular tachycardia episodes were reported an eleven years old patient with Pallister-Killian syndrome and wanted to emphasize that patients with Pallister Killian syndrome should be screened for the arrhythmia.

Pam Med J 2017;10(2):208-211

Key words: Arrhythmia, Pallister-Killian syndrome, ventricular tachycardia.

Giriş

Pallister-Killian sendromu (PKS); 12. kromozomun kısa (p) kolunun komplet veya parsiyel duplikasyonu ile karakterize, prenatal dönemde tanısı koyulabilen ve oldukça nadir görülen bir sendromdur [1,2]. Philip Pallister tarafından [3] 1977 yılında, Maria Teschler-Nicola ve W. Killian tarafından da [4] 1981 yılında tanımlanmış ve günümüze kadar az sayıda olgu bildirilmiştir [2-5]. Bu hastalarda bitemporal alopesi, geniş alın, hipertelorizm, ekzoftalmus, basık burun, geniş ağız, makroglossi, mikrognatı, büyük kulak, kısa boyun, yüksek-yarık damak ile karakterize kraniyofasiyal dismorfizm vardır. Gelişme geriliği, zeka geriliği, hipotoni, nöbetler, görme ve işitme

bozuklukları, kas ve iskelet sistemi anomalileri, hiper-hipopigmentasyon gibi deri bulguları görülebilir [2,5-7]. Ayrıca gastrointestinal ve genitoüriner malformasyonlar, akciğer hipoplazisi, diyafragma hernisi ve konjenital kalp hastalıklarının da eşlik edebileceği bildirilmiştir [2]. En sık görülen konjenital kalp hastalıkları atriyal septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD) olmakla birlikte, daha nadir olarak biküspid aortik kapak, patent duktus arteriyozus (PDA), aort koarktasyonu, aort stenozu ve hipertrofik kardiyomyopatide görülebilmektedir [6]. Literatürde PKS'li olgularda aritmi, sadece bir vakada bildirilmiştir. Bu makalede tekrarlayan ventriküler taşikardi ataklarının eşlik ettiği PKS'li bir olgu sunuldu.

Özlem Gül

Yazışma Adresi:Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji BD, Denizli
e-mail:drsivasli@hotmail.com

Gönderilme tarihi: 31.07.2016

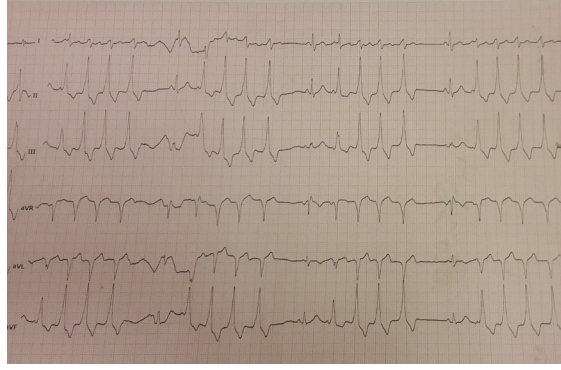
Kabul tarihi: 13.01.2017

Olgu Sunumu

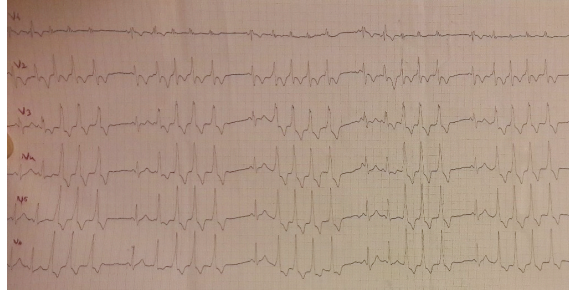
Altı aylıkken PKS tanısı koyulan ve ASD nedeniyle izlenen 11 yaşındaki erkek hasta, diş çekimi öncesi kardiyak değerlendirme amacıyla tarafımıza başvurdu. Miadında 3450 gr doğan olguya; altı aylıkken atipik yüz bulguları, gelişim geriliği ve tekrarlayan nöbetleri olması nedeniyle genetik inceleme yapıldığı ve "46,XY,-15,+der(15)(t(12;15)(q11;q11) mat" ve 12p parsiyel trizomisi saptanarak PKS tanısı koyulduğu öğrenildi. Üç yıl öncesine kadar antiepileptik tedavi kullanan ve iki kez inmemiş testis operasyonu geçiren hastanın, dört yaşındayken üfürüm duyulması nedeniyle yapılan değerlendirmesinde küçük sekundum ASD saptanmıştı. Aritmi öyküsü olmayan hastanın; soygeçmişinde ebeveynleri arasında akrabalık, ailede aritmi ve ani ölüm öyküsü yoktu. Aile taramasında; babada normal karyotip, annede 12. ve 15. kromozomlar arasında dengeli resiprokal translokasyon saptandığı öğrenildi.

Fizik bakısında vücut ağırlığı 37 kg (50-75 persentil), boyu 133 cm (10 persentil), kalp tepe atımı 130/dk, solunum sayısı 22/dk, arteriyel oksijen doygunluğu %99, kan basıncı 95/55 mmHg ve koltuk altından ölçülen vücut ısısı 37,8°C idi. PKS'ye özgü dismorfik yüz görünümü, geniş alın, hipertelorizm, geniş ağız, düşük kulak ve yüksek damak mevcuttu. Orofarinks ve tonsilleri hiperemik, postnazal pürülan akıntısı olan hastanın, solunum sesleri kabaydı. Kardiyovasküler sistem bakısında oskültasyonda pulmoner odakta 1/6 sistolik üfürüm ve sık aralıklarla tekrarlayan üç-dört atımlık süren ekstra atımları mevcuttu. Karaciğeri kot altında yaklaşık 1 cm palpe ediliyordu. Nörolojik muayenesinde, şuuru açıktı, mental retardasyon ve generalize hipotonisite mevcuttu.

Daha önce bilinen bir aritmi öyküsü olmayan hastanın elektrokardiyografisinde (EKG) sol inferiyor QRS aksı, sol ventrikül hakimiyeti olup, ST-T değişikliği yoktu. QTc süresi 0,40 saniye idi. Kısa süreli (süreğen olmayan) ve sık tekrarlayan ventriküler taşikardi (VT) ataklarının (dörtlü uniform ventriküler ekstra vuruları (VEV)) olduğu görüldü (resim 1, resim 2). Telekardiyografisi normal olan hastanın, ekokardiyografisinde 4 mm büyüklüğünde sekundum ASD saptandı. Ventrikül boyut ve fonksiyonları normal sınırlarda olup, perikardiyal effüzyon izlenmedi.



Resim 1. Süreğen olmayan ve sık tekrarlayan ventriküler taşikardi atakları.



Resim 2. Süreğen olmayan ve sık tekrarlayan ventriküler taşikardi atakları.

Laboratuvar bulgularında; hemoglobin 13,5 g/dL, hematokrit %42,8, lökosit sayısı 8730/mm³, trombosit sayısı 275000/mm³ idi. Periferik yaymasında sola kayma (%72 polimorfonüveli lökosit) saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı 17 mm/saat, CRP 0,6 mg/dL (N:0-0,5 mg/dL) idi. Sodyum (Na) 141 mmol/L (N:138-145 mmol/L), potasyum (K) 4,2mmol/L (N:3,4-4,7 mmol/L), klor (Cl) 103 mmol/L (N:98-107 mmol/L), kalsiyum (Ca) 9mg/dL (N: 8,8-10,8 mg/dL), fosfor (P) 4,3 mg/dL (N:3-5,4 mg/dL), magnezyum (Mg) 2 mg/dL (N:1,7-2,1 mg/dL) saptandı. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid oto-antikörleri normal sınırlardaydı. Troponin T düzeyi 0,008 ng/mL (N:0-0,014 ng/mL) olarak saptandı. Viral serolojisi negatif olan hastanın, multipleks PCR solunum yolu panelinde *parainfluenza virüs* pozitif saptandı. Boğaz, kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Tekrarlanan troponin T düzeyleri normal sınırlarda saptanan olgunun, tekrarlanan ekokardiyografilerinde de ventrikül fonksiyonları normal seyretti.

Sinüzit nedeniyle sulbaktam ampisilin tedavisi 100 mg/kg/gün başlandı. Hemodinamik olarak stabil olan hastaya, VT'ye yönelik olarak lidokain yükleme (1 mg/kg/doz intravenöz) ve ardından 30mcg/kg/dk intravenöz infüzyon

tedavisi verildi. Ancak VT ataklarının devam etmesi üzerine propranolol (0,15 mg/kg/doz intravenöz) uygulandı. Kısa süreli VT ataklarının sıklığı azalmakla birlikte devam eden hastanın tedavisi peroral propranolol (3 mg/kg/gün) olacak şekilde düzenlendi. Tedavinin birinci haftasında yapılan 24 saatlik holter elektrokardiyografisinde QTc: 0,38-0,40 saniye arasındaydı ve %12 oranında çoğunlukla bigemine olan unifokal VEV ve 17 adet kısa süreli VT atağı izlendi. Yakınması olmayan ve hemodinamisi stabil seyreden hastanın peroral propranolol tedavisinin ikinci ayında tekrarlanan 24 saatlik holter elektrokardiyografisinde çoğunluğu bigemine olan %18 oranında unifokal VEV ve 22 adet kısa süreli VT atağı izlendi. Hastanın tedavisi sotalol 30 mg/m²/doz (3 doz) şeklinde değiştirildi. Altıncı ay kontrolünde yapılan 24 saatlik holter elektrokardiyografide kısa süreli VT ataklarının devam etmekte birlikte sıklığının azaldığı görüldü. Hasta halen yakınmasız ve hemodinamik açıdan stabil olarak izlenmektedir.

Tartışma

Pallister-Killian sendromu; 12. kromozomun kısa (p) kolunun komplet veya parsiyel duplikasyonu ile karakterizedir. Trizomi 12p, tetrazomi 12p'den daha nadir görülür. Literatürde "Teschler-Nicola-Killian sendromu", "Pallister-Killian Mozaik sendromu", "Tetrazomi 12p", "İzokromozom 12p" olarak da bilinmektedir. Sendromik bireylerde 12. kromozomun kısa kollarının izokromozomundan oluşan bir mozaizm vardır. İleri anne yaşının izokromozom oluşumu ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [1-5]. Tanı için klinik olarak şüphelenildiğinde fibroblast, bukkal mukoza ve kemik iliği hücrelerinde moleküler analiz yapılmalıdır. Lenfositlerde 12p kromozomunun bulunma oranı %0-2, fibroblastlarda ve bukkal mukozada %50-100 ve amniyosit ve kemik iliğinde ise %100 oranındadır. Amniyosentez ve koryonik villus örnekleme prenatal tanı da çok önemlidir [1]. Hastamızda Pallister-Killian sendromu tanısı altı aylıkken genetik olarak koyulmuştu.

Pallister-Killian sendromu'nda klinik spektrum oldukça geniştir. En sık görülen klinik özellikler kraniyofasiyal dismorfizm, cilt pigmentasyon anormallikleri, kısa, geniş eller ve parmaklar, hipotoni ve zeka geriliğidir [2,7]. Bitemporalalopesi, geniş ağız, makroglossi, hipertelorizm, epikantus, eksoftalmus, düşük kulak, düz ve geniş burun kökü, kısa burun,

alt dudağın öne çıkık olması, yüksek damak gibi yüze ait dismorfik bulgular karakteristiktir. Ayrıca oftalmolojik, odyolojik, kardiyak, pulmoner, kas-iskelet sistemi, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem, nörolojik ve kutanöz anomaliler de görülebilmektedir [2]. Wilkens ve arkadaşları [2], PKS tanısı alan 59 hastanın %54'ünde nörolojik tutulum, %43'ünde kardiyak tutulum, %11'inde renal anomaliler, %52'sinde diyafragma hernisi, umbilikal herni gibi gastrointestinal anomaliler, %32'sinde hipospadias, inmemiş testis, hidrosel gibi genitoüriner anomaliler, %31'inde kas-iskelet sistemi tutulumu, %77'sinde işitme, %87'sinde görme bozuklukları ve %79'unda cilt tutulumu olduğunu bildirmişlerdir. Hastamızda da nörolojik, kardiyak ve genitoüriner sistem tutulumları mevcuttu.

Literatürde kardiyak tutulum sıklığı yenidoğan dönemindeki olgularda %30,3 oranındayken; daha ileri yaşlarda %8,7 ile %37 arasında bildirilmektedir (5). En sık görülen yapısal defektler; patent foramen ovale, atriyal ve ventriküler septal defektler ile patent duktus arteriyozusdur [2,5,6]. Tilton ve arkadaşları [6]; PKS tanısı alan ve kardiyolojik değerlendirmesi yapılan 81 hastanın %37'sinde yapısal kalp hastalığı saptandığını bildirmişlerdir. Hastaların%11'inde atriyal septal defekt, %13'ünde patent foramen ovale, %10'unda patent duktus arteriyozus, %5'inde biküspid aortik kapak, %4'ünde ventriküler septal defekt, %6'sında ventriküler hipertrofi ve %1'inde aort dilatasyonu saptamışlardır. Kapanmış ventriküler septal defekt öyküsü olan bir olguda da; kardiyomiyopati, sol ventrikül disfonksiyonu ve buna eşlik eden bigemine VEV'ler görülmüştür. Bigemine VEV'lerin; dirençli miyoklonik nöbetleri için hastaya 3,5 yıldır uygulanan ketojenik diyetle bağlı gelişen kardiyomiyopati nedeniyle oluştuğu düşünülmüş; ketojenik diyet kesilince sol ventrikül fonksiyonları normale dönmüş ve aritmisi düzelmiştir [6]. Hastamızda kardiyak tutulum olarak; ASD mevcuttu. Ancak ventriküler taşikardi ataklarına neden olabilecek akut ya da geçirilmiş miyokardit, kardiyomiyopati veya elektrolit dengesizliği saptanmadı. Sol ventrikül fonksiyonları ve kalp enzimleri normaldi.

Ventriküler aritmiler; hipertrofik kardiyomiyopati, aritmijenik sağ ventrikül displazisi ve Marfan sendromu gibi genetik sendromlarda görülebilmektedir. Marfan

sendromu, fibrilin-1 genindeki mutasyonla karakterize sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır. Marfan sendromunda nedeni henüz tam olarak anlaşılmasına rağmen atriyal ve ventriküler aritmiler olduğu bildirilmiştir [8]. Uzun ve kısa QT sendromları, Brugada sendromu ve katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardiyi içeren kalıtsal aritmojenik kanalopatilerde de ciddi ve tekrarlayan ventriküler aritmilere neden olabilir [9,10]. Tekrarlayan ventriküler taşikardi atakları saptadığımız olgumuzda genetik bir sendrom olan Pallister-Killian sendromunun olması, bu sendroma eşlik eden kalıtsal biriyon kanalı işlev bozukluğu olasılığını düşündürdü. Ancak hastamızın QTc süresi normaldi. Ventriküler taşikardiye yol açabilen diğer nedenlerin dışlanması; hastamızdaki ventriküler aritmilerin Marfan sendromunda olduğu gibi; genetik bir sendrom olan PKS'ye de eşlik edebileceğini düşüncesini akla getirdi. Her ne kadar süregelen olmayan VT atakları bazı normal çocuklarda görülebilse de; PKS'li hastalarda yapılacak olan elektrokardiyografi ve 24 saatlik holter elektrokardiyografi değerlendirmeleri bu konuyu açıklığa kavuşturabilir. Bu konuda yapılacak uzun süreli ve fazla sayıda olguyu içeren patofizyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Serin S, Coşkun A, Olgar O, Avcı F, Aydın MN. Pallister Killian Sendromu (Tetrazomi 12 p): prenatal dönemde tanı alan bir olgu. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2013;23:269-272.
2. Wilkens A, Liu H, Park K, Campbell LB, Jackson M, Kostanecka A, et al. Novel clinical manifestations in Pallister-Killian syndrome: comprehensive evaluation of 59 affected individuals and review of previously reported cases. *Am J Med Genet Part A* 2012;9999:1-16.
3. Pallister PD, Meisner LF, Elejalde BR, Francke U, Herrmann J, Spranger J, et al. The Pallister-Killian mosaic syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1977;13:103-110.
4. Killian W, Zonana J, Schroer RJ. Abnormal hair, craniofacial dysmorphism, and severe mental retardation-a newsyndrome? *J Clin Dysmorphol* 1983;1:6-13.
5. Blyth M, Maloney V, Beal S, Collinson M, Huang S, Crolla J, et al. Pallister-Killian syndrome: a study of 22 British patients. *J Med Genet* 2015;52:454-464.
6. Tilton RK, Wilkens A, Krantz ID, Izumi K. Cardiac manifestations of Pallister-Killian syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2014;164:1130-1135.
7. Costa LS, Zandona-Teixeira AC, Montenegro MM, Dias AT, Dutra RL, Honjo RS, et al. Cytogenomic delineation and clinical follow-up of Brazilian patients with Pallister-Killian syndrome. *Mol Cytogenet.* 2015;26:43.
8. Awerbach JD, Khatib S, Moodie DS, Snyder CS. Atrial ectopic tachycardia in a patient with Marfan Syndrome. *The Ochsner Journal* 2011;11:125-127.
9. Nader A, Massumi A, Cheng J, Razavi M. Inherited arrhythmic disorders. Long QT and Brugada syndromes. *Tex Heart Inst J* 2007;34:67-75.
10. Çakmak N, Erdinler İ, Akyol A. Kardiyak kanalopatiler ve kısa QT sendromları. *Arch Turk Soc Cardiol* 2007;35:187-194.