

Nöbeti taklit eden uzun QT sendromu**Long QT syndrome mimicking seizure**Aksoy A¹ Yıldırım M² Karagöz T³ Özkan M¹¹Dr Sami Ulus Çocuk Sağlığı, Hastalıkları ve Kadın Doğum EAH, Çocuk Nörolojisi, Ankara, Türkiye²Dr Sami Ulus Çocuk Sağlığı, Hastalıkları ve Kadın Doğum EAH, Çocuk Bölümü, Ankara, Türkiye³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Ünitesi, Ankara, Türkiye**Özet**

Uzun QT sendromu, tekrarlayan senkopal ataklar ile karakterize kardiyak repolarizasyon bozukluğudur. Ayrıntılı öykü alınmadığı zaman sıklıkla nöbet ile karışabilmektedir. Tanının gecikmesi, sebebi bilinmeyen ani ölümlere neden olabilmektedir. Bu yazıda, antiepileptik tedaviye rağmen nöbetlerinin devam etmesi nedeni ile dirençli epilepsi tanısı ile izlenen ve takibinde uzun QT sendromu tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Uzun QT, nöbet, senkop.

Summary

Long QT syndrome is a cardiac repolarization defect, characterized by recurrent syncope attacks. A detailed history not taken in time, can be often lead to confusion with seizures. A delay in diagnosis can lead to sudden death. Since continuing seizures despite antiepileptic treatment-resistant epilepsy were diagnosed, in this paper we report on a case with long QT syndrome.

Key Words: Long QT, seizure, syncope.

Giriş

Uzun QT sendromu (UQTS), kalp kası hücresi aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazını etkileyen iyon kanallarının fonksiyon bozukluğudur (1). Tanı için EKG'de uzamış QT aralığı (QTc>0.44) ve T dalgası değişiklikleri ile özellikle sempatik aktivitenin arttığı egzersiz veya emosyonel durumlarda yaşamı tehdit eden *torsade de pointes* (TdP) tipi ventriküler taşikardiler sonucu, senkop atakları ve/veya ani kardiyak ölüm karakteristik bulgulardır. Kardiyak fonksiyon bozukluğu edinsel ve kalıtsal nedenlere bağlı olabilir. Edinsel tipinde en sık neden genellikle QT aralığını uzatan ilaç kullanımı veya elektrolit dengesinin bozukluğudur. Konjenital tipinde ise kalp kası hücresi membranındaki iyon kanallarını kodlayan çeşitli genlerdeki mutasyonlar neden olmaktadır (1-3). Prevalansı 1:2000-7000 olup, ABD'de UQTS'ye bağlı her yıl 5000 ölüm olduğu bildirilmiştir (2,3). İlk olarak 1957'de tanımlanmış olup, otozomal resesif geçişli sağırılık ile birlikte olan Jervell ve Lange-Nielsen Sendromu ve otozomal dominant geçişli Romano-Ward Sendromu olarak iki alt tipi bilinmektedir (4,5).

UQTS, ayrıntılı öykü alınmadığı zaman sıklıkla epileptik nöbet ile karışabilmekte, tanı gecikmesi ve ani ölümlere neden olabilmektedir. Bu yazıda antiepileptik tedaviye rağmen nöbetlerinin devam etmesi ve dirençli epilepsi tanısı alan bir konjenital UQTS'li olgu sunulmuş ve dirençli epilepsi tanısı koymadan önce klinik sorgulamanın önemi gözden geçirilmiştir.

Olgu Sunumu

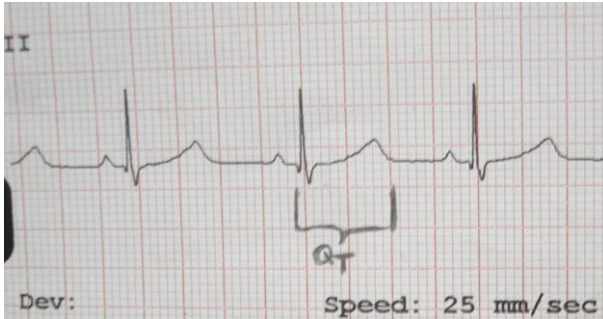
On bir yaşında erkek hasta, antiepileptik tedaviye yanıt vermeyen epileptik nöbet öyküsü ile getirildi. Aralarında ikinci derecede akrabalık olan anne ve babanın üçüncü çocuğu olduğu, fizik ve mental-motor gelişiminin normal olduğu öğrenildi. Hastanın iki yaşında 2-3 dakika süren jeneralize tonik klonik nöbet geçirdiği, 2-3 ayda bir nöbetlerin tekrarladığı ve sırasıyla sodyum valproat, karbamazepin 10 yıl düzenli kullanmasına rağmen nöbetlerin sıklığı azalmakla beraber devam ettiği öğrenildi. Kısa bir dönem antiepileptik tedavi verilmemiş ve nöbetlerinin devam etmesi üzerine tekrar sodyum valproat daha sonra levitirasetam eklenmiştir. Ayrıntılı öykü alındığında, nöbetlerinin genelde egzersiz sonrası, baş dönmesi, renginde soluklaşma, aniden yere yığılma ve öncesinde göğüs ağrısı-çarpıntı olduğu öğrenildi. İki kız kardeşinde benzer bayılma öyküsü ile başka bir merkezde epilepsi tanısı ile izlendiği, annenin teyze ve

Yazışma Adresi: Ayşe AKSOY

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı Hastalıkları ve Kadın Doğum EAH, Çocuk Nörolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 03.08.2010 Kabul Tarihi: 20.10.2010

amca kızı epilepsi tanısı ile takip edildiği, diğer iki amca kızları; yedi ve 30 yaşında ani ölüm nedeni ile kaybedildiği ve ailede sağırılık öyküsü olmadığı saptandı. Elektroensefalogram (uyanık-uyku) ve ekokardiyografi normal bulundu. Laktik asit/pirüvik asit oranı normal idi. Beyin manyetik rezonans incelemesinde; sol periventriküler ve sağ parietal bölgede subkortikal alanda iskemi ile uyumlu lezyonlar saptandı. EKG; normal aks ve sinüs ritm, PR:0.10 sn, QRS:0.06 sn, QTc:0.52 sn (Şekil-1), T dalga değişikliği yok, kalp hızı yaşına göre normal ve Holter'de QTc 480 msn ve ventriküler taşikardileri saptandı. Anne ve baba QTc'si N, iki kardeşten biri 430 msn ve diğeri 420 msn saptandı, ileri kardiyolojik incelemeleri devam etmektedir. Schwartz'ın uzun QT sendromu kriterlerine göre 5.5 puan alan hastanın senkop ataklarının sıklığı nedeni ile riskli olacağı için efor testi yapılmadan tedavi olarak ilk planda propranolol 1 mg/kg/gün dozunda başlandı ve tedrici olarak antiepileptik tedavi kesildi. Hastanın senkop ataklarının devam etmesi üzerine kalıcı pacemaker ve daha sonra aile öyküsünde ani ölümlerin olması ve holter kontrolünde ventriküler taşikardilerin görülmesi nedeni ile intra kardiyak defibrilatör takıldı. Hasta, halen Pediatrik kardiyoloji ünitesinde ataksız takip edilmektedir. Hastanın henüz genetik çalışma sonuçlanmamıştır.



Şekil-1. Hastanın EKG (QT: 0.52 sn).

Tartışma

Uzun QT sendromunun klinik belirtileri, baş dönmesi, bilinç kaybı ile beraber senkop ve ani ölüme kadar değişen geniş bir aralıktadır (1-3). UQTS, sıklıkla çocukluk çağıında tekrarlayan ve spontan olarak düzelen senkop atakları, klinik olarak epilepsi ataklarıyla karıştırılmakta, epilepsi tedavisi uygulanmakta ve çocuklarda anamnez ayrıntılı alınmadığında sıklıkla atlanabilmektedir (4,5). Epilepsi tanısı ile izlenirken UQTS tanısı alan ilk olgu 1983'te bildirilmiştir (6). İyi alınmamış bir anamnez veya olayların iyi değerlendirilmemesi benzer iki klinik tablonun birbirine karıştırılmasına yol açtığı gibi, bazen de uzamış senkop, iskemiye daha sonrasında epilepsiye neden

olabilmektedir (3, 4). Uzun süre idiyopatik epilepsi olarak tedavi edilmiş hastalarda, UQTS saptanan olgular bildirilmiştir (7-10). Akhtar ve ark.(7) 32 olguluk tedaviye dirençli epilepsisi olan grubun %35'inde yanlış tanı konulduğunu bildirmişlerdir. Bu hastaların 7'inde UQTS olduğu, serebral hipoksiye bağlı anormal hareketlerin görüldüğü ve bunu epilepsiden ayrılmasının zor olduğu bildirilmiştir. UQTS tanısı alan 31 hasta; retrospektif incelendiğinde % 39'nun nöbet kliniği ile izleme alındığı ve en çok bu grupta 8-21 yıl arasında UQTS tanı koymada gecikme olduğu bildirilmektedir (7, 9). Bizim hastamızda ise ilk atakta epilepsi tanısının konulduğu, antiepileptik tedavilere yanıt vermeyen senkop atakların olduğu, bu ataklara bağlı serebral iskemik lezyonların geliştiği ve tanı gecikmesinin yaklaşık 10 yılı bulduğu görülmektedir.

Senkop ataklarda QT aralığında uzama saptandığında, öncelikle edinsel nedenler düşünülmelidir. UQTS'nin, edinsel olarak daha çok hipotasemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları, antiaritmik, antihistaminik, antimikrobial, antifungal, antiepileptik ilaçlara bağlı olarak QT aralığını uzatarak ölümcül aritmilere neden olduğu bilinmektedir (9). Hastamızda tanı konulduğunda levitirasetam kullanıyordu. Antiepileptiklerden özellikle karbamazepin QT üzerine etkili olduğu ve levitirasetamın ise şimdiye kadar böyle bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (11).

Konjenital UQTS, şimdiye kadar otozomal dominant veya otozomal resesif geçiş gösteren 12 genetik tipi (UQT1, UQT2 ...QT12), 600 mutasyon tanımlanmış olup hastaların %70'inde gösterilebilmiştir. Bazı hastalarda (hastaların yaklaşık %15-20'sinde) mutasyon henüz keşfedilmemiş bir gende olduğu için genotip tayini yapmak mümkün olamamaktadır (12).

Tanı aşamasında güçlük olması ve kliniğindeki değişikliklerden dolayı 1993 yılında Schwartz ve ark. (13) yayınladığı UQTS tanı kriterleri yol gösterici olmuştur (Tablo-1).

Buna göre dördün üstü yüksek olasılıklı UQTS olarak tanımlanmıştır. UQTS'nin karakteristik EKG bulgusu, uzun QT aralığı ve T dalgası morfolojisindeki değişikliklerdir. EKG'de QTc aralığı ortalama 0.49 sn'dir. QT aralığı uzaması karakteristik bir bulgu olmakla birlikte her zaman bulunmayabilir (13, 14). Aile öyküsü olmadığında, senkop öyküsü iyi alınmazsa, gereksiz inceleme ve tedavi yöntemleri ile tanı zorlaşabilmektedir. Hastamızın anamnezi ayrıntılı alındığında ailede erken yaşta ani ölüm öyküsü olması ve iki kız kardeşinde de benzer öyküsü olması tanıyı koymamızda yardımcı olmuştur. Hastaların yaklaşık %5'inde QTc intervalinin 0.44 sn'yi geçmediği, %30'unda da 0.45-0.47 sn arasında olduğu bildirilmiştir (14, 15). İki kız kardeşi incelendiğinde QTc aralığı normal sınırlarda bulundu ve

ileri tetkikler planlanmıştır. Rutin EKG ve QTc değeri tanı koymaya yeterli olmadığına egzersiz testi yardımcı olabilir. Egzersizle QT aralığı, kalp hızı artarken kısalır, ancak bu hastalarda uzama olmaktadır. Özellikle egzersizin birinci dakikasında sonra yapılan ölçüm duyarlı bir göstere olmaktadır (13).

Tablo-1. Uzun QT sendromu kriterleri (1983).

	Puan*
EKG bulguları	
QTc	
>0.47 sn	3
0.46-0.47 sn	2
0.45 sn (erkek)	1
Torsade de pointes	2
T dalgasında değişiklikler	1
Çentikli T dalgası	1
Yaşa göre düşük kalp hızı	0.5
Öykü	
Senkop	
Stres ile	2
Stressiz	1
Konjenital sağırılık	0.5
Aile öyküsü	
Tanımlanmış UQTS	1
Nedeni bilinmeyen ölüm öyküsü olan aile bireyi varlığı (<30 yaş)	0.5

*Toplam puan <1: Düşük olasılıklı; 2-3 Orta olasılıklı; >4: Yüksek olasılıklı UQTS.

Holter monitorizasyonu da tanıya yardım eder. Olgumuzun rutin istirahat EKG'sinde QTc değeri 0.52 sn ve T dalgası değişikliği yoktu ve holter'de QTc 0.48 sn

ve ventriküler taşikardileri saptandı. Schwartz kriterlerine göre 5.5 puan almıştı. Bu nedenle yüksek olasılıklı UQTS kabul edilerek ve senkopal ataklarının sıklığının artması nedeni ile riskli olacağı düşünülerek efor testi yapılmadan tedaviye başlandı.

Uzun QT sendromunda altın-standart tedavi, beta bloker tedavisidir. Hastaların büyük bir çoğunluğunda etkili olduğu, asemptomatik veya sadece senkopla gelen hastalarda beta bloker tedavinin mortaliteyi %71'den %6'ya kadar indirdiği ve hastaların %75-80'inde senkopun önlenildiği bildirilmiştir (3). Ancak beta bloker tedavisine rağmen hastamızda olduğu gibi %25'inde senkop tekrarlamaktadır. Kalıcı pace-maker implantasyonu veya hastamızda olduğu gibi kardiyak defibrilatör (ICD) takılması tavsiye edilmektedir.

Genotip, sendromun klinik tipini belirlemektedir. Ancak diğer genetik hastalıklarda olduğu gibi, penetrans değişken olabilmektedir. UQTS'ye yol açan UOTS2 genotipinde, nöbet benzeri klinik tablonun % 47 oranında görüldüğü ve diğer tiplere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Bunu ise UOTS2'ye neden olan KCNH2 gen bölgesinin aynı zamanda, hipokampüsteki potasyum kanallarının aktivasyonundan sorumlu olduğu ve muhtemel nöbet fenotipinin bu grupta daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (16,17). Yalnız EKG takibi ile olguların büyük bir kısmında tanı koyulduğu gibi genotip tayini yapmak da mümkündür.

Özellikle antiepileptik tedaviye dirençli nöbet öyküsü olan çocuklarda öyküsünün ayrıntılı alınması ve ailede nedeni bilinmeyen ani, genç yaşta ölüm öyküsü bulunmasında UQTS'nin akılda tutulmasının hayat kurtarıcı olacağı unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Moss AJ. Long QT syndrome. JAMA 2003; 289(16):2041-4.
2. Vincet GM. The molecular genetic of the long QT syndrome: Genes causing fainting and sudden death. Annu Rev Med 1998;49(1):263-74.
3. Vincent GM. Long QT syndrome. Cardiology Clinics 2000;18(2):309-25.
4. Gordon N. The long QT syndromes. Brain Dev 1994;16(2):153-5.
5. Schwartz AJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T syndromes. Am Heart J 1975;89(3):378-90.
6. Ballardie FW, Murphy RP, Davis J. Epilepsy a presentation of the Romano-Ward syndrome. Br Med J 1983;287(6396):896-7.
7. Akhtar MJ. All seizures are not epilepsy: Many have a cardiovascular cause. J Pak Med Assoc. 2002;52(3):116-20.
8. Yüksel H, Başkurt M, Çeliker C, Türkoğlu C, Yazıcıoğlu N. Bir olgu nedeni ile Konjenital Uzun QT sendromu. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30(1):49-53.
9. MacCormick JM, McAlister H, Crawford J, et al. Misdiagnosis of long QT syndrome as epilepsy at first presentation. Ann Emerg Med 2009;54(1):26-32.
10. Beyazıt Y, Güven GS, Alper B. Uzun QT sendromu. Hacettepe Tıp Derg 2005;36(1):43-8.
11. Hulhoven R, Rosillon D, Bridson WE, Meeus MA, Salas E, Stockis A. Effect of levetiracetam on cardiac repolarization in healthy subjects: A single-dose, randomized, placebo- and active-controlled, four-way crossover study. Clin Ther 2008;30(2):260-70.
12. Webster G, Berul CI. Congenital Long QT syndromes: A clinical and genetic update from infancy through adulthood. Trends Cardiovasc Med 2008;18(6):216-24.

13. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: An update. *Circulation* 1993;88(2):782-4.
14. Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, Keating M. The spectrum of symptoms and QT intervals in the carriers of the gene for the long QT syndrome. *N Engl J Med* 1992;327(12):846-52.
15. Allan WC, Timothy K, Vincent GM, Palomaki GE, Neveux LM, Haddow JE. Long QT syndrome in children: The value of rate corrected QT interval and DNA analysis as screening tests in the general population. *J Med Screen* 2001;8(4):173-4.
16. Johnson JN, Hofman N, Haglund CM, Cascino GD, Wilde AA, Ackerman MJ. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology* 2009;72(3):208-9.
17. Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell* 1995; 81(2):229-307.