



# Ani kalp durmasının nadir bir nedeni: Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi

A rare cause of sudden cardiac arrest: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia

Sezen Ugan Atik<sup>1</sup>, Firuze Erbek Alp<sup>2</sup>, Reyhan Dedeoğlu<sup>1</sup>, Aida Koka<sup>1</sup>, Funda Öztunç<sup>1</sup>, Ayşe Güler Eroğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Cite this article as:** Ugan Atik S, Erbek Alp F, Dedeoğlu R, Koka A, Öztunç F, Güler Eroğlu A. A rare cause of sudden cardiac arrest: catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Turk Pediatri Ars* 2018; 53: 124-8.

## Öz

Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi yapısal kalp hastalığı olmaksızın, genetik nedenlere bağlı olarak gelişen bir ritim bozukluğudur. Efor ve duygusal stres gibi sempatik uyarıyı arttıran nedenlerle tetiklenen ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, ani kalp durması ve ölüm gelişebilir. İki yaşındaki olgu Acil Servis'e ani kalp durması tablosunda getirildi. Öyküsünden ağabeyi ile oynadıktan sonra bayılmaları olduğu, bu nedenle başka bir merkezin çocuk nöroloji ve çocuk kardiyoloji polikliniklerinden izlendiği öğrenildi. Kalp ve akciğer canlandırması uygulanarak entübe edildi ve Yoğun Bakım Birimi'ne yatırıldı. Kan basıncı düşük seyrettiği için dobutamin ve noradrenalin başlandı. Tedavinin başlanması ile ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon ve ani kalp durması oldu. Dobutamin ve noradrenalin kesildi, amiodaron başlandı. Olgumuzun genetik çalışmasında katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi ile uyumlu olarak RyR2 geni ekzon 64'te heterozigot c.9110G>A(p.Gly3037Asp) yanlış anlamlı mutasyonu saptandı. Bu mutasyon dizinde ilk kez bildirilmektedir. Bu olgu efor ile bayılan hastalarda, nadir görülen katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardiye dikkat çekmek ve ilk kez tanımlanan gen mutasyonunu bildirmek amacı ile sunulmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Ani kalp durması, katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi, RyR2

## Abstract

Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia is a rhythm disorder that develops due to genetic reasons in the absence of structural cardiac abnormalities. Ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, cardiac arrest, and death may occur. Two-year-old patient presented to the Emergency Department with sudden cardiac arrest. He had syncope attacks after playing with his brother and he was followed up by the pediatric neurology and cardiology clinics. Cardiopulmonary resuscitation was performed, and he was then transferred to the Intensive Care Unit because of hypotension; dobutamine and norepinephrine treatment was started. After treatment, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, and cardiac arrest developed. Dobutamine and noradrenaline was stopped immediately and amiodarone was started. A genetic test revealed heterozygote missense mutation (c.9110G>A(p.Gly3037Asp)) in exon 64 of the RYR2 gene, which is compatible with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. This mutation has been reported in the literature for the first time. This case is presented with the purpose of highlighting catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.

**Keywords:** Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, RyR2, sudden cardiac arrest

## Giriş

Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi yapısal kalp hastalığı olmaksızın, genetik nedenlere bağlı olarak gelişen bir ritim bozukluğudur. Küçük yaşlardan itibaren sempatik uyarıyı arttıran nedenlerle tetiklenen

ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, ani kalp durması ve ölüm gelişebilir (1, 2). Bu hastalık en ölümcül iyon kanal bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (3). Genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür (1). Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardili hastalarda ventriküler taşikardi atakları sonucu sersemlik,

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Sezen Ugan Atik E-posta / E-mail: sezenugan@hotmail.com

**Geliş Tarihi / Received:** 15.01.2016 **Kabul Tarihi / Accepted:** 20.09.2016

©Telif Hakkı 2018 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com) web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Turkish Pediatric Association - Available online at [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com)

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.3899

baş dönmesi ve bayılma gibi belirtiler görülebilir (1, 2). Ancak yakınmaların nedeni başka hastalıklara bağlandığından bu olgular genellikle geç tanı almaktadırlar.

Çoğunlukla kalpteki ryanodin reseptörünü kodlayan RyR2 geni üzerinden otozomal baskın olarak kalıtılır. Daha az sıklıkla kalsequestrin genini kodlayan CASQ2 mutasyonu ile ya da sporadik olarak da oluşabilir (1-4). Bu genler hücre içi kalsiyum salınımı ve kasılma ile ilgili işlev göstermektedirler. Bu olgu efor ile bayılan hastalarda, nadir görülen katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardiye dikkat çekmek ve ilk kez tanımlanan gen mutasyonunu bildirmek amacı ile sunulmuştur.

### Olgu

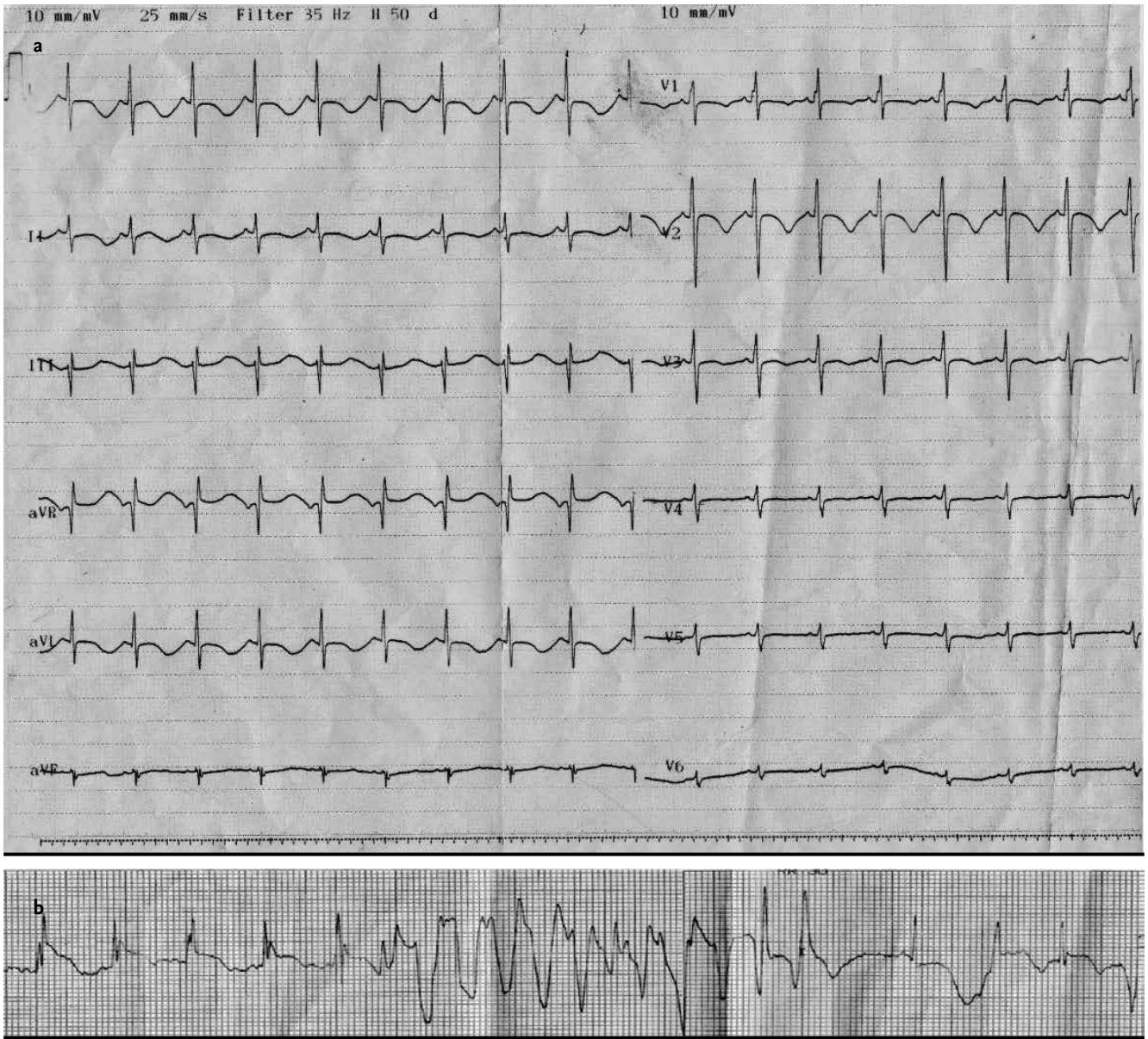
İki yaşında erkek olgu, acil servisimize ambulans ile ani kalp durması tablosunda getirildi. Ambulans olgu bayıldıktan sonra yaklaşık 15 dak. içinde eve ulaşmış ve hastayı yaklaşık 30 dak. içinde Acil Servis'e getirmişti. Evde ağabeyi ile oynarken bayıldığı ve sonrasında kalbinin durduğu öğrenildi. Getirildiğinde nabızı alınamıyordu ve solunum çabası yoktu. Olguya kalp ve akciğer canlandırması uygulanarak entübe edildi. Kalp ve akciğer canlandırması sonrası nabızı zayıf olarak alınabilen ve periferik dolaşımı bozuk olan olgu Çocuk Yoğun Bakım Birimi'ne yatırıldı. Öyküsünde olgunun efor ile ortaya çıkan ve tekrarlayan bayılma atakları nedeni ile başka bir merkezin çocuk nöroloji polikliniğinden izlendiği ve nöromotor gelişiminin yaşı ile uyumlu olduğu öğrenildi. Bayılmaları nedeni ile epilepsi düşünülerek fenobarbital başlanmıştı. Ancak buna rağmen bayılmalarının devam etmesi üzerine çocuk kardiyoloji polikliniğinde muayene, elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi yapılarak normal olarak değerlendirildiği öğrenildi. Annesi tarafından bayılma ataklarının genellikle ağabeyi ile oynadıktan hemen sonra geliştiği ifade edildi. Kalp tepe atımı 120/dak, kan basıncı 80/40 mmHg, nabızları zayıf, periferik dolaşımı kötü idi. Serum fizyolojik 20 cc/kg dozunda iki kez yüklendi ve pozitif inotropik ilaçlardan dobutamin ve noradrenalin başlandı. Dobutamin ve noradrenalin başlandıktan sonra ventriküler taşikardi ve hemen sonrasında ventriküler fibrilasyon gelişerek tekrar ani kalp durması oldu (Resim 1a, b). Dobutamin ve noradrenalin tedavisi kesildi. Amiodaron tedavisi 5 mg/kg/gün yükleme dozunda 30 dak. içinde verildi. Olgunun aritmileri amiodaron ile kontrol altına alındı. Amiodarona 24 saat 10 mg/kg/gün infüzyon şeklinde devam edildi. İnfüzyon dozu kademeli olarak azaltılarak kesildi ve 5 mg/kg/gün ağızdan tablet olarak idame tedavisine başlandı. Yapısal kalp sorunu açısın-

dan yapılan ekokardiyografide bir bozukluk saptanmadı. Amiodaronun yan etkileri açısından hasta yakından izlendi. İki kez ani kalp durması gelişen ve canlandırma uygulanan olguda hipoksiye bağlı ciddi nörolojik hasar ve motor mental gerilik oluştu. Olgu yatışının 31. gününde, normal sinüs ritminde amiodaron kullanmak üzere taburcu edildi.

Bu bilgiler ışığında olguda ön planda katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardiden şüphelenildi. Daha önce başvurduğu Çocuk Kardiyoloji Bölümü ile iletişime geçildi. Olgunun poliklinik başvurusu sırasında çekilen EKG'sinin sinüs ritminde olduğu ve düzeltilmiş QT mesafesinin normal bulunduğu bilgisi alındı. Efor sonrası gelişen bayılma ataklarının, katekolamin salınımına ikincil gelişen olası kalp aritmilerinden kaynaklandığı ve katekolaminerjik ilaçlar sonrası ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, ani kalp durması gelişmesinin, yapısal kalp sorunu saptanmamış olmasının, düzeltilmiş QT mesafesinin normal bulunmasının da bu tanıyı destekler nitelikte olduğu düşünüldü. Hastanın genetik çalışmasında, katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi tanısı ile uyumlu olarak RyR2 geni ekzon 64'te heterozigot c.9110G>A(p.Gly3037Asp) yanlış anlamlı mutasyon saptandı. Anne ise taşıyıcı olarak bulundu. Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi tanısı konulduğu için amiodaron tedavisi kesilerek, beta bloker olarak propranolol başlandı. Aile ile diğer tedavi seçenekleri konuşuldu, sol kardiyak sempatik denervasyon ve yerleştirilebilen kardiyak defibrilatör tedavisi bir seçenek olarak sunuldu. Fakat olguda ciddi nörolojik hasar ve motor mental gerilik gelişmiş olması nedeni ile aile bu tedavileri kabul etmedi. Olgu halen katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi tanısı ile propranolol kullanmakta ve Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'nden 20 aydır kalp açısından sorunsuz bir şekilde izlenmektedir. Hastanın ebeveynlerinden sözlü onam alınmıştır.

### Tartışma

Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi, yapısal kalp hastalığı olmaksızın, genetik nedenlere bağlı olarak gelişen, efor ve duygusal stresle tetiklenen katekolamin salınımına bağlı ventriküler taşikardi olarak tanımlanır (1, 2). Olguların ilk başvuru şekli ani kalp durması olabilir. Dizinde hastaların yaklaşık %30'unun ani kalp durması tablosunda başvurduğu ve yarısından fazlasında da yaşamın ilk otuz yılında ani kalp durması geliştiği bildirilmiştir (1, 2). Doktora başvuruların bir diğer sebebi ise bayılma ataklarıdır. Olgular tekrarlayan bayılma ve bilinç kaybı atakları nedeni ile yanlış



Resim 1. a, b. Olgunun Yoğun Bakım Birimi'ndeki izleminde kaydedilen normal sinüs ritmi (a). Olgunun Yoğun Bakım Birimi'ndeki izleminde kaydedilen ventriküler taşikardisi (b)

tanı olarak epilepsi ya da vazovagal senkop tanuları ile izlenebilmektedir. Piori ve ark. (5) çalışmalarında 26 olgunun 16'sının ilk olarak bayılma yakınması ile başvurduğunu; bu olgularda bayılmanın, vazovagal senkop ve nörolojik nedenlere bağlandığından tanının ancak  $2\pm 0,8$  yıl sonra koyulabildiğini bildirmişlerdir. Özellikle küçük çocuklarda tanı koymak son derece güçtür. Efor ve stresin olmadığı durumlarda, bizim olgumuzdaki gibi EKG ve 24 saatlik ritim kaydı tamamen normal olabilir. Ekokardiyografide yapısal kalp bozukluğu saptanmaz. Egzersiz testi ya da isoproterenol infüzyonu ile ventriküler taşikardinin uyarılması ile tanı konulabilir (1). Bizim olgumuzda olduğu gibi küçük çocuklarda egzersiz testi yapılamaması, tanı koymayı güçleştirir.

Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardili hastaların yaklaşık %60'ında RyR2 geninde mutasyon vardır (1). Piori ve ark. (6), ilk kez 2001 yılında katekolaminerjik ventriküler taşikardili hastalarda kardiyak ryanodin reseptör genindeki mutasyonları tanımlamışlardır. Son 10 yıl içinde RyR2 geninde, katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi ile ilişkili olan 100'den fazla mutasyon saptanmıştır (1, 2, 4, 5). Bizim hastamızda saptanan ekzon 64'te heterozigot c.9110G>A(p.Gly3037Asp) yanlış anlamlı mutasyonu dizinde ilk kez bildirilmektedir. Kalsequestrin 2 (CASQ2) genindeki mutasyonlar da katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardilerin %1-2'sinden sorumludur (1). Bunların dışında kalmodulin 1 (CALM1), triadin (TRDN) ve SCN5A genlerin-

deki mutasyonlar da bildirilmiştir (1). Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi otozomal baskın ya da otozomal çekinik olarak kalıtlıdır. Sporadik de olabilir. Ani kalp durması ya da egzersizle tetiklenen çift yönlü ventriküler taşikardi olan hastalar, otozomal baskın kalıtım şekli gösteriyor ise RyR2 geninde dizi analizi önerilir. Eğer kalıtım şekli otozomal çekinik ise CASQ2 geni incelenmelidir (1). Henüz insanlarda uygulanan bir genetik tedavi yoktur; ancak yakın geçmişte CASQ2 geni taşıyan viral vektörler verilerek yapılan başarılı hayvan çalışmaları yayınlanmıştır (1).

Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi yönetiminin temelini, orta ve yüksek yoğunluklu efor kısıtlaması ve yüksek doz beta bloker (propranolol, nadolol) ilaç uygulaması oluşturur. Tedavide son zamanlarda propranolol yerine nadolol önerilmektedir (7). Beta bloker ilaçlar altında gelişen aritmilerde flekainid etkili bir tercihtir. Flekainid çeşitli mekanizmalar üzerinden etkili bir antiaritmik ajandır. Direkt RyR2 blokajı da bu mekanizmalardan biridir. Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi tedavisinde amiodaron kullanımı ile ilgili yeterli bilgi yoktur. İlk kez Sioros ve ark. (8) katekolaminerjik ventriküler taşikardi tanılı bir hastada 28 ay boyunca amiodaron tedavisi ile aritmi gelişmediğini bildirmişlerdir. Bizim olgumuzda da genetik sonuç öğrenilene kadar amiodaron tedavisi kullanılmıştır. Bu süreç içinde olgumuzda aritmi saptanmamıştır. Ancak genetik sonuç öğrenildikten sonra beta bloker tedavisine geçilmiştir. Beta bloker ilaç kullanılmasına rağmen aritmisi kontrol altına alınamamış hastalarda, sol kardiyak sempatik denervasyon uzun süreli ritim kontrolü sağlayabilir. De Ferrari ve ark. (9) altmış üç hasta üzerinde yaptıkları çalışmanın sonucunda; uygun ilaç tedavisine rağmen bayılma atakları olan hastalarda ikinci basamak tedavisi olarak yerleştirilebilen kardiyak defibrilatörden önce sempatik denervasyonun denenmesini önermişlerdir. İki bin on üç yılında yayınlanan kalıtsal aritmi sendromlarının tanı ve tedavisi konusundaki önerilerde ise, ilaç tedavisine rağmen devam eden aritmilerde ve kalp, akciğer canlandırması uygulanmış bir olay yaşayan hastalarda yerleştirilebilen kardiyak defibrilatör kullanılması vurgulanmıştır (10). Fakat yerleştirilebilen kardiyak defibrilatörün de olumsuz yanları vardır. Verilen uygunsuz şoklar ile gelişen adrenerjik deşarja bağlı ciddi aritmi ve ölüm en önemli sorundur.

Sonuç olarak; efor ile tekrarlayan bayılma atakları olan olgularda ritim bozuklukları akla gelmelidir. Öyküde bayılma ataklarının eforla başlayıp başlamadığı mutlaka sorgulanmalıdır. Yanlış tanı alarak epilepsi ya da vazovagal senkop tanısı ile izlenen hastalar, adrenerjik

uyaranlar sonucu, bizim olgumuzda olduğu gibi ani kalp durması ile karşımıza gelebilirler. Bu nedenle efor ile tekrarlayan bayılma ataklarında katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi nadir görülse de ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

**Hasta Onamı:** Sözlü hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - S.U.A.; Tasarım - F.E.A.; Denetleme - A.G.E.; Kaynaklar - R.D.; Malzemeler - F.Ö.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - F.E.A.; Analiz ve/veya Yorum - F.Ö., Literatür Taraması - A.K.; Yazıyı Yazan - F.E.A., S.U.A.; Eleştirel İnceleme - A.G.E.; Diğer - A.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Mali Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Informed Consent:** Verbal informed consent was obtained from patients' parents who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - S.U.A.; Design - F.E.A.; Supervision - A.G.E.; Resources - R.D.; Materials - F.Ö.; Data Collection and/or Processing - F.E.A.; Analysis and/or Interpretation - F.Ö., Literature Search - A.K.; Writing Manuscript - F.E.A., S.U.A.; Critical Review - A.G.E.; Other - A.K.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

- Spears DA, Gollob MH. Genetics of inherited primary arrhythmia disorders. *Appl Clin Genet* 2015; 8: 215-33.
- Kron J, Ellebogen K, Abbate A. Recurrent ventricular fibrillation in a young female carrying a previously unidentified RyR2 gene mutation. *Int J Cardiol* 2015; 201: 222-4. [CrossRef]
- Napolitano C, Priori SG. Diagnosis and treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2007; 4: 675-8. [CrossRef]
- Lahat H, Pras E, Olender T, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1378-84. [CrossRef]

5. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002; 106: 69-74. [\[CrossRef\]](#)
6. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004; 292: 1341-4. [\[CrossRef\]](#)
7. Leren IS, Saberniak J, Majid E, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH. Nadolol decreases the incidence and severity of ventricular arrhythmias during exercise stress testing compared with  $\beta$ 1-selective  $\beta$ -blockers in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2016; 13: 433-40. [\[CrossRef\]](#)
8. Sioros L, Baltogiannis GG, Lysitsas DN, Kolettis TM. Treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: lessons from one case. *Hosp Chron* 2014, 9: 27-32.
9. De Ferrari GM, Dusi V, Spazzolini C, et al. Clinical management of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: the role of left cardiac sympathetic denervation. *Circulation* 2015; 131: 2185-93. [\[CrossRef\]](#)
10. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1932-63. [\[CrossRef\]](#)