

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(2):178-187

doi: 10.26559/mersinsbd.1012120

Uzun QT Sendromu ile takip edilen çocuk hastalar – yakın zaman takip ve sonuçları – tek merkezli bir çalışma

 Derya Duman¹,  Derya Karpuz¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Uzun QT Sendromu (UQTS) çocuklarda hayatı tehdit eden aritmilere ve ani kardiyak ölüme neden olabilen, genetik olarak geçen veya edinilmiş kardiyak bir kanalopati bozukluğudur. Klinik özellikler değişken olabilir. Bu çalışmada kliniğimizde takip ettiğimiz doğumsal (konjenital) ve edinilmiş UQTS olan hastaların verilerini inceleyerek literatürle karşılaştırmayı amaçladık. **Yöntem:** 2018 Ocak – 2021 Ağustos tarihleri arasında kliniğimizde UQTS tanısı alarak takip edilen hastaların verilerini bilgisayar ve dosya sistemi üzerinden geriye dönük olarak taradık. **Bulgular:** UQTS tanısı alan 26 hasta tespit edildi. Bunların 21'i (10 erkek) doğumsal, beşi (dört erkek) edinilmiş UQTS idi. Doğumsal UQTS'de ortalama yaş 9.83 ± 4.24 yıl iken edinilmişte 12.6 ± 4.87 yıldır. Doğumsal tipte en sık asemptomatik vakalar vardı (10/21). Bunu dört vakada nöbet/epilepsi, iki vakada ise stresle bayılma takip etmekteydi. İki hasta ise kardiyak arrest ile acile gelmişti. Ortalama Schwartz skoru 4.69 ± 2.19 (1-8) idi. 11 hastada patojenik mutasyon tespit edildi. Semptomatik olan ve QTC 470 msn olan her hastaya beta blokör tedavi başlandı. İzlemede bir hastaya implante kardiyoverter-defibrilatör (ICD) takıldı. Edinilmiş UQTS'de en sık semptom bradikardi idi (5/5). Torsades de Pointes (TdP) olup tedavi gerektiren bir hasta oldu. En sık neden ilaçlar ve hipokalemi idi. Tüm hastalar ortalama 18.45 ± 14.52 ay (3-36 ay) takip edildiler ve bu süreçte ölen hasta olmadı. Major kardiyak olaylar ve semptomlar göz önüne alındığında T dalga alternansı, QTC>500 msn olması, kız cinsiyet ve Jervell Lange-Nielsen Sendromu ile hipokalemi önemli risk faktörleri olarak sayıldılar. **Sonuç:** UQTS'nin ayırıcı tanıda akılda tutulması ve hastalığın erken tanısıyla ani kardiyak ölüm önlenabilir. Hastaların semptom, risk durumları ve doğumsal veya edinsel UQTS olmasına göre tedavi planı değişecektir.

Anahtar Kelimeler: Uzun QT Sendromu, çocuklar, aritmi, genetik

Yazının geliş tarihi: 19.10.2021

Yazının kabul tarihi: 21.12.2021

Sorumlu yazar: Derya Duman, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi, Çiftlikköy Kampüsü, 33343, Mersin. Tel: 0324 2410000, E-posta: drderyaduman@gmail.com

Pediatric patients with Long QT Syndrome – contemporary follow-up results – a single-center experience

Abstract

Aim: Long QT Syndrome (LQTS) is a genetically transmitted or acquired cardiac channelopathy that can lead to lethal arrhythmia and sudden cardiac death (SCD) in children. The clinical characteristics of LQTS are variable. We aimed to analyse the data of congenital and acquired LQTS patients that we follow and compare the results with the literature. **Method:** The data of LQTS patients were reviewed retrospectively via our recording system from January 2018 to August 2021. **Results:** There were 26 patients, of whom 21 (10 male) were congenital and five (four male) were acquired. The mean age in congenital patients was 9.83 ± 4.24 years and it was 12.6 ± 4.87 years in acquired ones. The most common presentation for congenital ones was asymptomatic patients (10/21). Others were seizures/epilepsy in four patients, stress induced syncope in two patients and cardiac arrest in two patients. The mean Schwartz score was 4.69 ± 2.19 (1-8). Pathogenic mutations were detected in 11 cases. Patients with a QTC duration longer than 470 ms and symptoms had been given beta blocker therapy. One patient had been inserted implantable cardioverter-defibrillator. The most common symptom was bradycardia in acquired LQTS (5/5). The most common related causes were drugs and hypokalemia. Median follow-up time was 18.45 ± 14.52 months (3-36). No patients died during the follow-up. Risk factors for major cardiac events were QTC value as >500 ms, T wave alternans, female gender, Jervell and Lange-Nielsen syndrome and hypokalemia. **Conclusion:** LQTS related SCD could be prevented by early evaluation if it's come to mind in differential diagnosis. Treatment plan would be due to symptoms, risk factors and the type whether it was congenital or acquired.

Keywords: Long QT Syndrome, children, arrhythmia, genetic

Giriş

Uzun QT Sendromu (UQTS, LQTS) ventriküler miyokardiyal repolarizasyon bozukluğuna bağlı elektrokardiyografide (EKG) QT intervalinin uzaması ile malign ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölümle karşımıza çıkabilecek önemli bir kardiyak hastalıktır. Sıklıkla kalıtsal bir paterni vardır ve kardiyak aksiyon potansiyelin repolarizasyon kanalını ilgilendiren kardiyak iyon kanallarındaki gen mutasyonu ile açıklanabilir. Semptomlar bayılmadan, nöbet, epilepsi benzeri durumlara kadar değişik şekillerde karşımıza çıkabilir. Hayatı tehdit eden ölümcül, hastalığa spesifik torsades de pointes (TdP) veya “dalgaların dansı” olarak bilinen kardiyak ventriküler aritmi görülme riski belirgin artmıştır.

Uzun QT sendromu kalıtsal veya edinilmiş olabilir.¹⁻⁴ UQTS prevalansının 1/2500 kadar yüksek olduğu bilinmektedir.⁵ Edinilmiş UQTS'nin ise doğumsal (konjenital) tipe göre daha sık olduğu düşünülmektedir.⁶

Doğumsal UQTS'de şimdiye kadar 17 patojenik gen mutasyonu tespit edilmiştir. Bu gen mutasyonlarından 15'i otozomal dominant geçmektedir: LQT1-15. Üç önemli ve sık görülen genetik alt tipleri KCNQ1- ile kodlanmış Kv7.1(LQT1), KCNH2-kodlu Kv11.1 (LQT2), veya SCN5A-kodlu Nav1.5 (LQT3) içermektedir.⁴

Edinilmiş UQTS'de ise en sık neden; ilaçların etkilerine ve/veya elektrolit bozukluklarına sekonderdir. Etiyolojide KCNH2 geni tarafından regüle edilerek hızlı aktive olan, potasyum kanalının işlevi (I_{Kr}), eşlik eden hipokalemi ve/veya ilaçlarla etkilenebilir. Bu kanalın işlevinin inhibisyonu sonucu QT uzaması ve TdP görülebilir.^{6,7} Bazı çalışmalarda da geç sodyum kanallarındaki akımın aktivasyonuna yol açan ilaçların aritmik etkilerinin olabileceği belirtilmiştir.⁸

Çocuklarda görülen ani kardiyak ölümün en önemli nedenlerinden biri olan UQTS, nedeni ne olursa olsun risk değerlendirmesi ve tedavi planı yapılması

gereken acil bir klinik durumdur. Genetik pozitif olan hastalarda klinik, asemptomatik vakalardan, ölümcül kardiyak olaylara kadar farklı şekillerde görülebilir. Bu klinik çeşitliliğin nedeni değişken penetrans, yaş, cinsiyet, eşlik eden ek hastalıklar, çevresel faktörler ve diğer modifiye edici genlerle ilgilidir.⁹

Hastanın kliniğine, genetiğine, laboratuvar değerlerine, çevresel faktörlere göre risk değerlendirmesi yapılarak, UQTS tedavi tipine karar verilmelidir. Tedavide beta blokörler, ICD, sol kardiyak sempatik denervasyon(SKSD), QT'yi uzatan ilaçlardan ve ani kardiyak aritmileri uyarabilecek olaylardan yaşam değişiklikleri ile kaçınılması gibi birçok seçenek vardır.¹⁰

Kliniğimizde belli bir süre içinde takip ettiğimiz UQTS 'lu hastaların demografik dahil tüm verilerini ele alarak, bu vakaları incelemeyi amaçladık. Ayrıca hem doğumsal hem de edinilmiş UQTS olan hastaların verilerini de karşılaştırmaya çalıştık. Bu retrospektif çalışma ile belli bir bölgede UQTS olan hastaların tanı, takip sonuçlarını ve tedavi yöntemlerini inceleyip, risk faktörlerini belirleyerek literatüre katkıda bulunmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem

2018 Ocak-2021 Ağustos tarihleri arasında kliniğimizde UQTS tanısı olarak takip edilen hastaların verilerini bilgisayar ve dosya sistemi üzerinden geriye dönük olarak taradık.

Uzun QT sendromu tanısı klinikle beraber 2013 Heart Rhythm Society, European Heart Rhythm Association, and Asia Pacific Heart Rhythm Society (HRS/EHRA/APHRS) rehberleri baz alınarak konuldu¹¹. Doğumsal ve edinilmiş UQTS ayrımı klinik, laboratuvar ve kullanılan ilaçlar değerlendirilerek takip, tedavi sonuçlarına göre yapıldı. Edinilmiş olan vakalarda yine de genetik analiz gönderilmeye çalışıldı. Takiplere gelmeyen, başka merkezlerde tanısı konulmuş hastalar çalışmaya dahil edilmediler.

QT intervali öncelikle T dalgalarının net olarak görüldüğü derivasyonlarda hesaplanmaya çalışıldı ve özellikle D2 ve V5

derivasyonları tercih edildi. Kalp hızına göre düzeltilmiş QT süresi (QTC), Bazett formülüne göre hesaplandı.¹²

Tüm hastalarda yaş, cinsiyet gibi demografik veriler, ilaç öyküsü, eşlik eden hastalıklar, aile hikayesi, laboratuvar-elektrolit bulguları, elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografik inceleme, 24 saat holter bulguları ve/veya sınırda vakalarda provokasyon amaçlı efor testi gibi kardiyolojik tetkikler, bazı hastalarda genetik analizi yapılarak, hastaların tedavi ve takip sonuçları kaydedildi. Doğumsal UQTS düşünülen hastalarda ilk değerlendirmeyi takiben Schwartz skorlaması yapıldı ve genetik analiz gönderilmesi planlandı.

QTC 'deki uzama ile birlikte Schwartz skoru ≥ 3.5 olan ve QT uzamasına neden olabilecek sekonder nedenler görülmeyen hastalar veya tek başına patojenik UQTS mutasyonu saptanan olgular doğumsal UQTS olarak tanımlandılar⁹. Sekonder nedenlere bağlı (elektrolit bozuklukları / ilaçlar gibi) QT'si uzayan hastalar, altta yatan nedenlerin tedavisi sonrası QTC düzelenler de edinilmiş UQTS tanısı aldılar. Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komite Kurulundan gerekli izin alındı.

Genetik testler, risk değerlendirmesi ve tedavi kararı

Düzeltilmiş QT uzamış olan hastalarda öncelikle major uzun QT genleri (LQT1, LQT2 ve LQT3 ilişkili KCNQ1, KCNH2, ve SCN5A genleri) çalışıldı. Diğer daha nadir görülen varyantlara gerek görülürse bakıldı. Bazı asemptomatik vakalarda ise başka nedenle istenilen whole exome sequencing (WES) gen panelinde pozitif sonuç çıkması üzerine hasta tarafımıza yönlendirilmişti. Edinilmiş UQTS olan vakalarda da kabul eden ailelerden gen paneli gönderildi. Pozitif sonuç gelen hastaların aile üyeleri de (anne baba kardeşler) tarama için yönlendirildiler.

Hastaların tedavi planı risk değerlendirmesine, semptomlara ve bireysel durumlara göre düzenlendi. Risk değerlendirmesinde 2013 Heart Rhythm Society, European Heart Rhythm Association, and Asia Pacific Heart Rhythm Society (HRS/EHRA/APHRS) rehberleri kullanıldı¹¹. Öncelikle genetik alt tiplere ve kliniğe göre düşünülen UQTS çeşidine göre

stresten, ani kokutma hareketlerinden ve/veya yüzme ve diğer sporlar gibi aşırı sempatik aktivitenin tetiklenebileceği durumlardan kaçınılarak yaşam düzeninde değişiklik yapılması aileye anlatıldı. Semptomatik olan, QTC>470 msn olan ve riski yüksek çıkan her hastada beta blokör tedavi (öncelikle propranolol; bazı vakalarda nadolol) uygun dozda başlandı. Medikal tedavi ve diğer önlemlere karşın semptomları devam eden hastalar ICD takılması, SKSD gibi ileri tedavi yöntemleri açısından aritmi merkezlerine yönlendirildiler. Asemptomatik olup, genetik pozitif olan ancak ölçülen QTC değeri 99 persentili aşmayan, görece riski az olan bir hasta grubu ise tedavi almadan sıkı kontrol ile takip edildiler.

Edinilmiş UQTS 'de aritmisi ve TdP'si olan özellikli hastalarda akut semptomatik tedaviyi takiben sekonder nedenlerin tedavisi ve eliminasyonu sağlandıktan sonra, QTC değeri normalleşen hastalar ilaçsız izlendiler.

İstatiksel Analiz

Çalışmada toplanan verilerin analizi, istatistiksel yazılım paketi SSPS 23 (Statistical Package for the Social Sciences-IBM®, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Bu çalışmada verileri analiz edebilmek için tanımlayıcı istatistik yöntemleri kullanılmış olup veriler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir.

Bulgular

Ocak 2018-Ağustos 2021 tarihleri arasında kliniğimizde doğumsal veya edinilmiş UQTS tanısı konulan 26 hasta tespit edildi. Bu hastaların beşi edinilmiş UQTS, diğer 21'i doğumsal UQTS tanısı almıştı. Tüm hastaların özeti Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir.

Doğumsal UQTS

Doğumsal UQTS tanısı alan hastaların 11/21'i kız (%52.3), 10/21'u (%47.6) erkekti. Yaş ortalaması 9.83±4.24 yıl idi (2.5-16 yıl, median: 13.5 yıl). Ortalama kilo 38.71±24.14 kg (11-103 kg, median 34 kg) idi.

Hastaların en sık başvuru nedeni, 10 hastada (%47.6) tarama amaçlı yapılan kontrollerde EKG'de QTC uzaması tespit edilmesiydi. Bu asemptomatik hastaların beşine spor taraması esnasında tanı konulmuştu. Hastalardan ikisi ise 1. derece yakınlarında UQTS olması nedeni ile yönlendirilmişlerdi. Kronik granüloamatöz hastalığı olan bir hasta ise WES gen taramasında pozitif bulgu saptanması üzerine yönlendirilmişti. Bu 10 hastada herhangi bir kardiyak semptom yoktu ve kontrol amaçlı merkezimize başvurmuşlardı.

Semptomatik olan hastalardan dört hasta nöbet/epilepsi nedeni ile nörolojide takip edilmekteydi ve tedaviye rağmen nöbetlerinin devam etmesi nedeni ile tarafımıza başvurmuşlardı. Bir hasta status epileptikus tanısı ile tedavi edilirken QTC'nin uzun olduğu fark edilmişti. İki hasta stres, korku olayı sonrası bayılma nedeni ile başvurmuştu. İki hasta çarpıntı, yorgunluk şikayeti ile başvururken, iki hasta ise kardiyak arrest ile acil servise getirilmişlerdi.

Uzun QT tanısı konulan 21 hastada aile öyküsü (1.derece akrabalarda UQTS olması) olan beş hasta mevcuttu. Üç hastada ise sağırılık mevcuttu.

Eşlik eden hastalıklara bakıldığında dört hastada epilepsi, bir hastada geçirilmiş dilate kardiyomiyopati (DKMP), bir hastada ise kronik granüloamatöz hastalık ve Crohn hastalığı birlikteliği mevcuttu.

EKG bulguları değerlendirildiğinde hastalarda sinuzal ritm izlenmekle beraber, QTC ortalaması 489.04±38.58 msn idi (410-570 msn, median 480 msn). EKG'de ek olarak yedi hastada T dalga alternansı izlendi. T dalga alternansı olan bu hastalarda QTC daha uzundu ve bayılma, aritmi, kardiyak arrest görülmesi diğer vakalara göre daha fazlaydı (Tablo 1 ve Tablo 2).

Ekokardiyografide en sık görülen pozitif bulgu mitral kapak prolapsusu ve eser mitral yetmezlik (3/21) idi; bir hastada ise azalmış sınırdaki sistolik fonksiyonlar, non-compaction ile dilate kardiyomiyopati izlenmişti. Schwartz skoru hastalarda ortalama 4.69±2.19 idi (1-8, median 4).

Tablo 1. Doğumsal Uzun QT Sendromu olan hastaların özellikleri

Olgular	Cinsiyet	Yaş	İlk başvuru/Klinik	EKG/QTc	Genetik Analiz	Aile öyküsü	T dalga alternansı	Schwartz skoru	Tedavi	ICD
1	Kız	11	Çarpıntı	470		Yok		3.5	Propranolol	
2	Kız	8	Asemptomatik	460		Yok		3	Yok	
3	Erkek	7	Asemptomatik	460	KCNQ1	Baba		3.5	Propranolol'den Nadolol	
4	Erkek	8	Asemptomatik	470	KCNH2	Yok		3.5	Propranolol'den Nadolol	
5	Kız	3	Status epileptikus	570	JLN-KCNQ1	Yok	Var	7.5	Propranolol	Karar
6	Kız	15	Bayılma	540	JLN-KCNQ1	Yok	Var	7.5	Propranolol	Karar
7	Kız	3	Nöbet epilepsi	570	JLN-KCNQ1	Yok	Var	8	Propranolol	Karar
8	Kız	2.5	Nöbet epilepsi	540		Yok	Var	8	Propranolol	
9	Kız	15	Kardiyak arrest	510	KCNE1	Yok	Var	8	Propranolol	Evet
10	Kız	15	Kardiyak arrest	480	SCN5A	Yok		7	Propranolol ve mexiletin	Karar
11	Kız	9	Yorgunluk, çarpıntı	480	PKP2	Yok		3.5	Propranolol	
12	Erkek	15	Dirençli epilepsi	470	RNF207	Yok		3	Yok	
13	Erkek	6	Asemptomatik	410	KCNQ1	Yok		1	Yok	
14	Kız	13	Asemptomatik	460	CACNA1C	Yok		2.5	Yok	
15	Erkek	11	Asemptomatik	490		Yok	Var	5	Propranolol	
16	Erkek	9	Asemptomatik	480		Yok		4	Propranolol	
17	Erkek	6	Stresle bayılma	500		Teyze	Var	6	Propranolol	
18	Erkek	16	Asemptomatik	480		Anne Baba Kardeş		4	Propranolol	
19	Erkek	12	Asemptomatik	470	TRPM4	Anne Kız Kardeş		3	Propranolol	
20	Kız	12	Nöbet epilepsi	490		Erkek Kardeş		5	Propranolol	
21	Erkek	10	Asemptomatik	470	KCNH2	Yok		2	Propranolol	

ICD: İmplante kardiyak defibrilatör

Tablo 2. Edinilmiş Uzun QT Sendromu olan hastaların özellikleri

Olgular	Cinsiyet	Yaş	İlk başvuru/Klinik	Eşlik eden Hastalık/ilâç	EKG/QTC	TdP	Genetik	Aile öyküsü	T dalga alternansı	Schwartz skoru
1	Erkek	4	Asemptomatik	AML, steroid, bactrim	460	Yok		Yok	Yok	2.5
2	Erkek	15	Eforla bayılma	ABY	570	Yok		Yok	Yok	4
3	Erkek	14	Asemptomatik	KBY	480	Yok	Yok	Yok	Yok	4
4	Erkek	16	Asemptomatik	Akut pankreatit, octreotid	540	Yok	Yok	Yok	Yok	4.5
5	Kız	14	TdP/Yoğun bakım	Konjenital kas hastalığı	560	Evet		Yok	Var	7.5

TdP: Torsades de Pointes, AML: Akut miyeloid lösemi, ABY: Akut böbrek yetmezliği, KBY: Kronik böbrek yetmezliği

24 saat Holter monitorizasyonu tüm hastalara yapıldı; ortalama kalp hızı 79.78 ± 14.26 atım/dk (58-111 atım/dk, median 77.5 atım/dk) idi ve eşlik eden ritm problemleri sadece bir hastada polimorfik ventriküler taşikardi, idioventriküler ritm, ventriküler extrasistol (VES) idi. Holter monitorizasyonunda ek olarak bazı hastalarda klinik olarak önemi olmayan supraventriküler ekstrasistoller görüldü. Doğumsal UQTS olan 11/26 hastada genetik mutasyon da mevcuttu ve en sık rastlanan kalıtsal bozukluklar sırasıyla; LQT1 alt tipinde görülen KCNQ1 mutasyonu (sayı:5), LQT2 alt tipinde görülen KCNH2 mutasyonu (sayı:2) ve LQT3 tipinde görülen SCN5A mutasyonu (sayı:1) idi. KCNQ1 pozitif olanların üçünde sağırılık eşlik ediyordu ve Jervell Lange Nielsen Sendromu (JLNS) tanısı konuldu. Diğer nadir görülen mutasyonlar ise bir hastada TRMP4 geninde, birinde CACNA1C geninde, bir hastada da KCNE1 geninde pozitiflik saptanmıştı. Bu 11 hastanın dışındaki iki hastada tam olarak UQTS ile direkt ilişkilendirilemese de RNF 207 geninde ve PKP2 aritmi panelinde RBM20 geninde pozitiflik saptandı. Bu hastalarda UQTS açısından ikinci genetik tarama yapılması planlandı. QTC sınırda olan ancak genetik testi pozitif olan dört vakada, provokasyon amaçlı efor testi yapıldı. Efor testi öncesi ve sonrası QTC değerlerinde belirgin uzama olmadı.

Edinilmiş UQTS

Edinilmiş UQTS olan beş hasta mevcuttu. Bu hastaların yaş ortalaması 12.6 ± 4.87 yıl (median:14 yıl, min-max: 4-16 yıl) idi. Ortalama kilo 47.4 ± 29.7 kg (19-88 kg, median 39 kg). Hastaların 4/5'ü (%80)

erkek, 1/5'i (%20) kız idi. Bu beş hastanın özeti Tablo 2'de verilmiştir. Üç hastada hipokalemi ve hipokalsemi nedeni ile QTC uzarken; İki hastada ilaca sekonder(makrolid ve octerotid) QTC uzamıştı. Bu hastalardan uzun süredir yoğun bakımda solunumsal sıkıntı, sepsis nedeni ile takip edilen, kas hastalığı olan kız hastada, belirgin hipokalemi sonrası polimorfik ventriküler ekstrasistoller, ventriküler taşikardi ile TdP görülmüştü. Diğerlerinde Holter veya EKG'de TdP izlenmedi. Şok verilmesi gereken bir durum hiçbir hastada olmadı. EKG'de ortalama QTC 522 ± 49.1 msn idi ($460-570$ msn, median 540 msn). EKG'de eşlik eden bulgular dört hastada T dalga alternansı, bir hastada ise polimorfik VT atağı görüldü. Ekokardiyografide ek özellik yoktu, kalp fonksiyonları normaldi. Holterde de en sık görülen bulgu, hepsinde belirgin sinuzal bradikardi mevcuttu (ortalama kalp hızı 62 ± 22.6 atım/dk ($46-78$ atım/dk) idi).

Tedavi

Doğumsal UQTS tedavisinde, semptomatik olan ve asemptomatik olup Schwartz skoru 3.5 ve üzeri olan toplamda 17 hastaya, uygun yüksek dozda beta blokör tedavi başlandı. 14 hastaya propranolol (3-4 mg/kg/gün) verilirken; genetik ve klinik olarak UQT2 düşünülen iki hastada ise nadolol tedavisi verildi. Uykuda arrest olan ve UQTS3 düşünülen bir hastaya ise mexiletin ve propranolol tedavisi birlikte verildi.

Takip Sonuçları

Hastalar ortalama 18.45 ± 14.52 ay (3-36 ay) takip edildiler. Takip süresince kaybedilen hasta olmadı. Jervell ve Lange-

Nielsen sendromu tanısı olan üç hastaya, ilaç tedavisine (propranolol) rağmen bayılmaları olması nedeni ile SKDS ve ICD implantasyonuna karar verildi. Doğumsal UQTS tanısına ek olarak katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardisi olan bir hastada da ICD implantasyonu yapıldı. Uykuda arrest olan ve genetik sonucu ile de desteklenerek UQTS 3 tanısı konulan ancak hipoksik etkilenmesi nedeni ile palyatif bakım ve ev tipi ventilatörde izlenen hastaya da ICD kararı ve SKDS kararı alınmasına karşın aile tedaviyi şimdilik kabul etmedi. Hastanın sedanter yaşamı nedeni ile şimdiye kadar olan izleminde ek bir sorun görülmedi. İlaç tedavisi altında ek sorunu olmayan, risk skorlaması düşük olan ve asemptomatik olup ilaç tedavisi almayan ve QTC değerlerinde belirgin uzama olmayan hastalar rehberlere de uygun şekilde ICD takılmadan takip edildiler. Yaşam değişiklikleri, korku, stres gibi sempatik sistemi aktive edebilecek hareketlerden kaçınılması, yüzme sporu yapmaması konusunda aileler bilgilendirildi.

Tartışma

Doğumsal ve edinilmiş UQTS'ler ölümcül kardiyak olayların görülebildiği, tedavi ve takip yönetimi farklı olan iki klinik durumdur. Her iki nedene de bağlı UQTS olgularının dahil edildiği ve hasta verilerinin geriye yönelik analiz edildiği bu çalışmada, UQTS hastalarının kısa-orta dönem tanı ve tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Her ne kadar örneklem sayısı istatistiksel değerlendirme açısından yetersiz olsa da; bu çalışmada 13 yaş üstü kız cinsiyet, JLNS, T dalga alternansı, ilaca rağmen bayılma, hipokalemi, böbrek yetmezliği gibi faktörlerin bulunduğu hastalarda, UQTS semptomlarının ve prognozunun daha kötü seyrettiği görüldü.

UQTS olan bireylerin yakın aile üyelerinin de taranmasıyla ve genetik tahlil gönderilmesiyle presemptomatik hastalarda erken tanı ve tedavi planı yapılabilir. Nadir görülen bu aritmi açısından, ülkemizde belli bir bölgedeki sonuçların inceleme fırsatı yakalanarak, literatürdeki verilerle karşılaştırma olanağı sağlandı.

Edinilmiş UQTS doğumsal olana göre daha sık görülse de⁶, çalışmamızda doğumsal UQTS (21/5) sayısı daha fazlaydı. Edinilmiş UQTS hastalarından sadece hastanede monitorize takip edilenlerin ve belirgin semptomatik hastaların çalışmaya dahil edilmesi gerçek prevalansa göre daha az oranda vaka sayısı olmasına yol açmış olabilir.

QT uzatan ilaçların uzun süre kullanımında veya yoğun bakımda takip edilen ve elektrolit bozukluklarına yatkın olan hastalarda EKG kontrolü ve QTC hesaplanması önemli gözükmektedir. Daha önce herhangi bir şikayeti yokken, izlemde polimorfik ventriküler extrasistoller, ventriküler aritmi atakları olan hastalarda ikincil UQTS olabileceği akla gelmeli ve yaygın kullanılan antiaritmiklerin (amiodaron gibi), bu gibi durumlarda kontrendike olacağı akılda tutulmalıdır.

Literatürdeki çalışmalarla da uyumlu olacak şekilde^{13,14}, konjenital UQTS vakalarının çoğu asemptomatikti (10/21). Asemptomatik olan vakalarda, Schwartz skorlamasının da düşük olduğunu göz önüne alarak, tanı ile risk değerlendirmesi ve tedavi yönetimi açısından genetik testi ile provokasyon testlerinin yapılması önerilmektedir.^{14,15} Risk skorlamasının düşük olduğu, QTC değerinin 470 msn altında olan hastalarda genetik sonuçtan bağımsız, uzun dönemde yaşam tarzı değişiklikleri ile beraber ilaçsız izlemin de uygun olabileceği bildirilmiştir.¹⁵ Çalışmamızda EKG'de QT değeri sınırdan uzamış olan hastalara, genetik test ve efor testi ile provokasyon yapılmıştır. Bütün bulgular değerlendirilerek düşük risk grubunda bulunan üç asemptomatik hastaya herhangi bir tedavi başlanmadan hastalar takip edildiler. Şu ana kadar ki takiplerinde de herhangi bir sorun yaşanmadı. Diğer 7/10 hasta ise aile öyküsü ve QTC değerlerinin 470 msn üzerinde olması nedeni ile beta blokör tedavi ile takip edildiler ve ek semptomları olmaması nedeni ile şimdilik ICD veya ek bir işlem bu hastalara yapılmadı.

Ekokardiyografik değerlendirme ile pozitif bulgu saptanan beş hasta vardı. Dört hastada mitral kapak prolapsusu (MVP) ve eser mitral yetmezliği (MY) mevcuttu. Ek

olarak sadece bir hastada dilate kardiyomiopati vardı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %45 'ti (alt normal sınırı %55). Kardiyomiopati olan hastalarda uzun QT sendromuna yol açabilecek genetik mutasyonlar da görülebilir ve UQTS'nin de eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır.¹⁶

Diğer başvuru semptomları değerlendirildiğinde, dirençli epilepsi ve/veya status epileptikus tanıları ile başvuran olgularda eşlik eden nörolojik problem dışında aritmik sendromların, özellikle UQTS'nin de olabileceği ayırıcı tanıda düşünülmelidir.¹⁷ Bu çalışmada da bir vaka status epileptikus ön tanısı ile dış merkezden gönderilerek, çoklu antiepileptik tedavi başlanmıştı. Hastanın nöbetinin devam etmesi üzerine, öyküde de heyecanlanma sonrası bayılma olması da eklenince çekilen EKG ile UQTS tanısı hastaya konuldu.

Bayılma semptomu ile başvuran hastalarda eşlik eden UQTS oranı yapılan çalışmalarda az bir oranda bulunmuştur.¹⁸ Ancak spesifik bir öykü eşlik etmesi ve bulguların sık görülen vazovagal senkopa benzememesi durumunda ayırıcı tanıda EKG muhakkak çekilmelidir. Bu çalışmada ise bayılması olan iki hastada stres ve korkuyla semptomların tetiklenmesi eşlik eden aritmi açısından uyarıcı olmuş ve çekilen EKG ile de hastalara UQTS tanısı konmuştur.

UQTS'de Genetik Değerlendirme

Uzun QT sendromunda en çok görülen gen grubu LQTS 1, 2 ve 3 genleridir. Bu çalışmada da literatürle uyumlu olacak şekilde en sık görülen mutasyonlar bu üç gende görülmüştür. Diğer nadir görülen varyantlar da üç hastada izlenmiştir. Genetik pozitifliği özellikle asemptomatik hastalarda bir ikileme neden olabilir. Böyle durumlarda genetik pozitifliği tek başına tanı koydurabilmekle beraber, hastanın kliniği olmaması durumunda, hasta tedavisiz de takip edilebilir. Aile bireylerini de genetik açıdan taramak önemlidir. İlk genetik taramayı bu en sık pozitiflik oranı olan üç gende yapıp, negatif sonuçlar olması durumunda daha detaylı inceleme yaparak nadir genlere de kademeli olarak bakmak yararlı olabilir. Özellikle kardiyomiopatinin

eşlik ettiği durumlarda KMP genlerine de bakılmalıdır. Bu çalışmada da görüldüğü üzere genetik negatif çıkıp, UQTS tanısı klinik ve EKG bulguları ile alan vakalar da bulunmaktadır, genetik çeşitliliğin fazlalığı ve tanımlanmayan genetik mutasyonlar da göz önünde alınarak bu vakalarda da UQTS tanısı konulabilir.¹⁹

Edinilmiş UQTS'de yapılan genetik çalışmalarla doğumsal UQTS'de tespit edilen genlerde de mutasyon olabileceği bildirilmiştir.²⁰ Çalışmamızda sayı az olmakla beraber bu hastalar da genetik çalışma için yönlendirilmiştir. 3/5 hastada gen çalışması negatif sonuçlanmıştır. Diğer iki hasta ise genetik çalışmayı yaptırmamışlardır. Hastaların şimdiye kadar ki takiplerinde ek bir sorun çıkmamıştır, aritmi görülmemiştir.

Tedavi

Beta blokör tedavi özellikle QTC değerinin 470 msn üzerinde olduğu veya semptomatik ve aile öyküsü olan hastalarda ilk seçenek ilaçlardır. LQT1 ve LQT2'de beta blokörlerin etkinliği daha belirgin iken, LQT3'de ise QT'yi kısaltıcı özellikte olan mexiletin gibi Na⁺ kanal blokörleri beta blokör tedaviye eklenebilir.¹¹ Nadolol özellikle LQT2 vakalarında etkilidir.²¹ Bu çalışmada da, semptomatik, QTC değeri belirgin uzun olan hastalarda ilk seçenek tedavi propranolol idi. UQT2 ön planda düşünülen iki hastada nadolol tedavisi tercih edildi. Klinik ve genetik olarak LQT3 tanısı alan bir hasta ise önce fenitoin, sonrasında mexiletin tedavisi ile takip edildi.

Fenitoin tedavisi günümüzde yaygın kullanılmamakta, ön planda antiepileptik bir ilaç olarak bilinmektedir. Ancak diğer sık kullanılan QT kısaltıcı ilaçların bulunamadığı, özellikle LQT3 vakalarında akılda tutulmadır ve hayat kurtarıcı olabilir.²² Ventriküler fibrilasyon fırtınasına giren ve çoklu şok alan LQT3 olan hastamızda, fenitoin tedavisi ile QTC'de belirgin kısalma görülerek TdP fırtınası kesilebilmiş ve dramatik bir yanıt alınmıştır.

Daha önce kardiyak arrest öyküsü olan riskin yüksek olduğu ve ilaca rağmen semptomatik olan hastalarda rehberler ICD takılmasını önermektedirler.¹¹ Diğer

çalışmalara göre takip süremiz kısa olduğu için izlemde ICD kararı alınan hasta sayısı dört iken, bir hastaya ICD takıldı.

Sol kardiyak sempatik denervasyon, monoterapi veya ICD'ye ek olarak uygulanabilecek yeni tarzda bir tedavi yöntemidir.²³ Sempatik sinir sisteminin kalp iletim sistemi üzerindeki etkilerini bloke ederek, abartılı ICD şoklarını engelleyebilir. Jervell ve Lange-Nielsen sendromu tanısı alan, ilaca rağmen bayılması olan iki hastada ek olarak SKSD de önerildi. Bu iki olgu dışında herhangi bir hastaya SKSD uygulanmadı.

Edinilmiş UQTS olgularında ise tedavide en önemli basamak ilaç ve/veya elektrolit bozukluklarının ortadan kaldırılmasıdır. Bunun dışında aritmilerin görüldüğü hastalarda magnezyum tedavisi, yine beta blokörler ve pace tedavisi, intravenöz izoproterenol yapılabilir. Asemptomatik olgularda yakın monitorize takip çoğu hastamızda yeterli olmuştur. Bu hastalarda dikkat edilmesi gerekli en önemli nokta, ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılan ve QTC'yi daha da uzatabilecek amiodaron tedavisinden kaçınılmalıdır.

Kaynaklar

1. Schwartz PJ, Ackerman MJ. The long QT syndrome: a transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. *Eur Heart J*. 2013;34(40):3109-16.
2. Khan IA. Clinical and therapeutic aspects of congenital and acquired long QT syndrome. *Am J Med*. 2002;112(1):58-66.
3. Camm AJ, Janse MJ, Roden DM, Rosen MR, Cinca J, Cobbe SM. Congenital and acquired long QT syndrome. *Eur Heart J*. 2000;21(15):1232-37.
4. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL, Jr., Wilde AAM. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(3):169-80.
5. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital

Sonuç

Uzun QT sendromu asemptomatik vakalarda da görülebilir. Tanıda genetik değerlendirme yapılmalıdır. Bu çalışma, popülasyon sayısının az olmasına karşın, belli bir bölgedeki verileri literatürle karşılaştırmak açısından önemlidir. Genetik pozitif vakaları tek başına risk değerlendirmesine katmak uygun gözükmemektedir, bazı genetik pozitif olan hastalar, asemptomatik seyir göstermeleri nedeni ile ilaçsız takip edilmişlerdir.

Yazar Katkıları: DD: Fikir/Kavram, Tasarım, Veri Girişi, Analiz/Yorum, Literatür İnceleme, Makalenin Yazımı; DK: Analiz/Yorum.

Çıkar Çatışması: Yazarların bu makalenin yazılması ve/veya yayınlamasıyla ilgili bir çıkar çatışmaları yoktur.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışmanın yapılması ve makalenin yazılması süresince herhangi bir finansal destek almamışlardır.

- long-QT syndrome. *Circulation*. 2009;120(18):1761-7.
6. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired long QT syndrome and torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(4):414-21.
7. Yang T, Roden DM. Extracellular potassium modulation of drug block of IKr. Implications for torsade de pointes and reverse use-dependence. *Circulation*. 1996;93(3):407-11.
8. Yang T, Chun YW, Stroud DM, et al. Screening for acute IKr block is insufficient to detect torsades de pointes liability: role of late sodium current. *Circulation*. 2014;130(3):224-34.
9. Ergül Y, Tunca Şahin G, Kafalı HC, et al. Clinical and genetic characteristics and course of congenital long QT syndrome in children: A nine-year single-center

- experience. *Anatol J Cardiol.* 2021;25(4):250-7.
10. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(14):e91-e220.
 11. 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(12):1932-63.
 12. Qiu H, Bird G, Qu L, Vetter V, White P. Evaluation of QT interval correction methods in normal pediatric resting ECGs. Paper presented at: 2007 Computers in Cardiology 2007.
 13. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation.* 1991;84(3):1136-44.
 14. Garson A, Jr., Dick M, 2nd, Fournier A, et al. The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. *Circulation.* 1993;87(6):1866-72.
 15. MacIntyre CJ, Rohatgi RK, Sugrue AM, Bos JM, Ackerman MJ. Intentional nontherapy in long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2020;17(7):1147-50.
 16. Kulan K, Ural D, Komsuoğlu B, Ağaçdiken A, Gödeli O, Komsuoğlu SS. Significance of QTc prolongation on ventricular arrhythmias in patients with left ventricular hypertrophy secondary to essential hypertension. *Int J Cardiol.* 1998;64(2):179-84.
 17. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia.* 2012;53(2):227-33.
 18. Müller MJ, Paul T. [Syncope in children and adolescents]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2018;29(2):204-7.
 19. Lee YS, Kwon BS, Kim GB, et al. Long QT syndrome: a Korean single center study. *J Korean Med Sci.* 2013;28(10):1454-60.
 20. Yang P, Kanki H, Drolet B, et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation.* 2002;105(16):1943-8.
 21. Han L, Liu F, Li Q, et al. The Efficacy of Beta-Blockers in Patients With Long QT Syndrome 1-3 According to Individuals' Gender, Age, and QTc Intervals: A Network Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2020;11:579525.
 22. Tan RB, Chakravarti S, Busovsky-McNeal M, Walsh A, Cecchin F. Complexity of ranolazine and phenytoin use in an infant with long QT syndrome type 3. *HeartRhythm Case Rep.* 2017;3(1):104-8.
 23. Niaz T, Bos JM, Sorensen KB, Moir C, Ackerman MJ. Left Cardiac Sympathetic Denervation Monotherapy in Patients With Congenital Long QT Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(12):e008830.