

## Hipertrofik kardiyomiyopati ve Costello sendromu: Olgu sunumu eşliğinde literatürün gözden geçirilmesi

### Hypertrophic cardiomyopathy and Costello syndrome: review of recent related literature with case report

Dr. Osman Güvenç, Dr. Fatma Sevinç Şengül,<sup>#</sup> Dr. Murat Saygı,<sup>#</sup>  
Dr. Yakup Ergül,<sup>#</sup> Dr. Alper Güzeltaş<sup>#</sup>

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Konya;

<sup>#</sup>Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Bölümü, İstanbul

**Özet-** Costello sendromu büyüme gelişme geriliği, mental motor gerilik, tipik yüz görünümü, makrosefali, kısa boyun, el ve ayak çizgilerinde belirginleşme, yumuşak ve gevşek deri ile birlikte kıllanma artışı gibi bulgularla karşımıza çıkan, nadir görülen bir sendromdur. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde kalp tutulumu olduğu ve bunun prognozu belirlediği bildirilmektedir. En sık görülen kalp bozuklukları pulmoner kapak darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati, atriyal ve ventriküler septal defekt ile aritmilerdir. Bu olgu sunumunda, hipertrofik kardiyomiyopatisi olan, klinik ve genetik olarak Costello sendromu olduğu gösterilen 14 aylık kız hasta, son literatür bilgileriyle birlikte sunuldu.

**Summary-** Costello syndrome is a rare syndrome characterized by failure to thrive, short stature, mental motor retardation, characteristic facial features, macrocephaly, a short neck, loose soft skin with deep palmar and plantar creases, and hypertrichosis. Cardiac involvement is seen in almost two thirds of patients, and is a determinant for the prognosis of Costello syndrome. The most common cardiac anomalies are pulmonary stenosis, hypertrophic cardiomyopathy, atrial septal defect, ventricular septal defect and arrhythmia. In this report, we present a 14-month-old female pediatric patient with hypertrophic cardiomyopathy, clinically and genetically diagnosed with Costello syndrome. The report also contains a review of recent related literature.

Costello sendromu, 1971 yılında Costello tarafından

#### Kısaltmalar:

HKMP Hipertrofik kardiyomiyopati

tanımlanmış RASopati olarak da adlandırılan nörokardiyofasiyo-kutanöz sendromlardan biridir. Günümüzde Costello sendromunun özelliklerinin daha iyi tanımlanmasıyla, tanı konulan hasta sayısı artmaktadır. Hastalığın özellikleri arasında kaba yüz yapısı ile birlikte tipik yüz görünümü, büyüme gelişme geriliği, mental motor gerilik, deri elastikliğinde artış, el ve ayak çizgilerinde belirginlik bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, hastaların yaklaşık üçte ikisinde kalp tutulumunun da bulunduğu ve prognozu bunun belirlediği gösterilmiştir.<sup>[1-5]</sup>

Bu yazıda, Costello sendromu tanısıyla takip edilen ve hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) gelişen hasta, literatür bilgileriyle birlikte sunuldu.

#### OLGU SUNUMU

Sağlıklı 23 yaşındaki anneden, 34 haftalık ikiz eşi olarak 3400 gram ağırlığında doğan 14 aylık kız çocuğunda yüzde morfoloji bozukluğu bulguları, büyüme gelişme geriliği ve dilde papillomu saptanması üzerine Costello sendromu olabileceği düşünülmüş, periferik kanda bakılan DNA analizinde HRAS geninde ekzon 2 lokasyonunda heterozigot mutasyon saptanmış, klinik ve genetik özellikleriyle hastaya Costello sendromu tanısı konulmuştur. İkiz eşi normal olan, soy geçmişinde benzer hastalık öyküsü bulunmayan hastanın yedi aylık iken rutin kontrol amacıyla yapılan ekokardiyografik incelemesinde hafif derecede periferik pulmoner arter darlığı tespit edildiği, o dönemde HKMP bulunmadığı öğrenildi. Hastanın vücut ağırlığı 5 kg (< 3p), boyu 67 cm (< 3p), baş çevresi

Geliş tarihi: 27.08.2014 Kabul tarihi: 23.09.2014

Yazışma adresi: Dr. Osman Güvenç, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Konya.

Tel: +90 332 - 241 50 00 / 44510 e-posta: osmanguvenc1977@gmail.com

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği



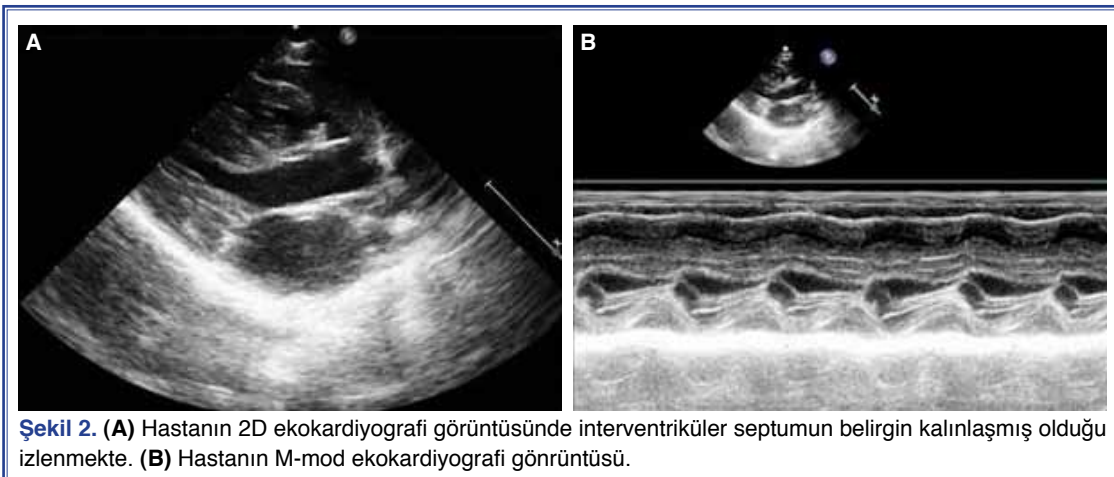


52 cm (> 97p) olarak ölçüldü. Yapılan fizik muayenesinde genel durumu iyi, yaşamsal bulguları stabil olan hastanın kardiyovasküler sistem muayenesinde patolojik üfürümü veya kalp yetersizliği bulguları yoktu, femoral nabızları iki taraflı olarak alınıyordu. Hastada kaba yüz görünümü, hiperteleorizm, basık burun kökü, sivri çene, düşük kulaklar, kısa boyun, kıllanma artışı, palmoplantar çizgilerde derinleşme, gevşek ve sarkık deri olduğu, yaşıtlarına göre motor ve bilişsel fonksiyonlarında gerilik bulunduğu tespit edildi (Şekil 1a, b). Elektrokardiyografik incelemede 150 atım/dakika hızında sinüs taşikardisi vardı, aritmi veya ileti bozukluğu görülmedi. Hastanın 24 saatlik Holter EKG monitorizasyonu normaldi. Ekokardiyografik değerlendirmede ise HKMP ve biküspit aorta olduğu görüldü. Sol ventrikül diyastol sonu çapı 17 mm, z skoru - 2.4, ventriküller arası septum sistolde 10 mm, z skoru + 3.4, diyastolde ise 8.6 mm, z skoru + 3.6 olarak ölçüldü. Mitral kapak yetersizliği yoktu (Şekil 2a, b). Sol ventrikül çıkış yolunda obstrüksiyon

bulunmayan hastaya ağız yoluyla propranolol tedavisi başlandı ve poliklinik takibine alındı.

### TARTIŞMA

Costello sendromu, HRAS geni mutasyonu ile ilişkili nadir görülen bir genetik hastalıktır. İlk defa 1971 yılında Costello tarafından büyüme gelişme geriliği, makrosefali ve kaba yüz görünümü olan bir hastada tanımlanmıştır. Literatürde şimdiye kadar yaklaşık 300 olgu bildirilmiştir. Costello sendromu genellikle, doğumdan sonraki ilk aylarda yüz görünümündeki biçimsel bozukluk, mental motor gelişimde ve büyümede gerilik ile fark edilir. Bu hastalıkla ilişkilendirilmiş tek gen HRAS genidir ve hastaların çoğunda yeni ve farklı mutasyonlar sonucunda oluşmaktadır. RASopati hastalık grubundan biri olan Costello sendromu, bu gruptaki Noonan sendromu, LEOPARD sendromu ve nörofibromatozis tip 1 gibi diğer hastalıklarla karışabilir. Bu hastalıkların ayırımı ve Costel-



lo sendromu tanısı klinik olarak konulur. HRAS gen mutasyonlarının tespit edilmesi ile genetik olarak doğrulanabilir. RASopatiler, otozomal dominant olarak geçer. Son yıllarda hastalığın fenotipik ve genotipik özelliklerinin daha iyi bilinmesiyle, tanı konulan hasta sayısında artış olmuştur.<sup>[1-9]</sup>

Hastaların çoğunda gebelikte polihidramnios ve iri doğum öyküsü vardır. Neonatal hipoglisemiye sık rastlanır. Bizim olgumuzda gebelikte polihidramnios öyküsü yoktu ama hasta, gebelik yaşına göre doğum tartısı normalden yüksek olarak doğmuştu. Normalden iri olarak doğan bu hastaların doğumdan sonra boy ve kiloları ağır beslenme güçlüğü, emme ve yutma bozukluğu nedeniyle belirgin olarak geri kalır. Birçok hastada nazogastrik yol veya gastrotomi ile beslenme gerekir. Costello sendromlu hastalarda psikomotor fonksiyonlarda da gerilik mevcut olup ayrıca hidrosefali ve yaygın hipotoni görülebilir.<sup>[3,4,6,8-10]</sup> Olgumuzda da büyüme gelişme geriliği, nörolojik muayenesinde yaşına göre bilişsel ve motor fonksiyonlarda gerilik vardı. Hastamız hidrosefali nedeniyle, girişim gerekmediği için klinik olarak takip edilmekteydi.

Bu hastalarda yüz görünümü çok tipiktir. Kraniofasial tutulumda kaba yüz görünümü, makrosefali, büyük ağız ve dil, dolgun dudaklar ve yanaklar, kalın kaşlar, sivri çene, basık burun kökü, epikantus, şaşılık, düşük kulaklar gibi bulgular olabilir. Hastalarda dişlere ait sorunlar da yaygındır; maloklüzyon, diş etlerinde hipertrofi, yüksek damak, mine mineralizasyonu azlığı, dişlerin gelişiminde gecikme olabilir. Hastalarda kutis laksaya benzeyen gevşek ve sarkık deri, el ve ayak çizgilerinde belirginleşme vardır ve parmaklar uzun süre suda kalmış gibidir. Saçlar genelde seyrek ve kıvrıkcık olurken vücuttaki kıllarda artış vardır. Yüzde ve perianal bölgede papillomlar oluşur. Hastalar genellikle, Costello sendromu tanısı konulmadan önce kaba yüz görünümünden dolayı depo hastalıkları gibi metabolik hastalıklar yönünden araştırılmaktadır.<sup>[4-6,8,9,11]</sup> Olgumuzda da kaba yüz görünümü, diğer tipik yüz bulguları, deri ve dişlere ait bozukluklar vardı. Daha önceden metabolik hastalıklar yönünden idrar kan aminoasitleri, idrar organik asitleri gibi birçok laboratuvar incelemesi yapılmış ve hepsi normal olarak bulunmuştu.

Costello sendromlu hastalarda HRAS mutasyonlarıyla ilişkili olarak kötüçül hastalık gelişimi açısından risk artışı vardır. En sık görülen kanser, pelvis ve ka-

rin bölgesinde oluşan embriyonel rabdomiyosarkomlardır. Mesanenin geçiş hücreli karsinomu ve nöroblastom sıklığı da artmıştır. Kötüçül hastalık gelişimi, mortaliteye neden olabilmektedir. Tanı konulan hastaların tümör oluşma ihtimalinden dolayı düzenli olarak batın ve pelvis ultrasonografisi, hematüri ve idrarda katekolamin düzeyleri ile izlenmesi gerekmektedir.<sup>[4,8,10,12-16]</sup> Olgumuzun bu açıdan yapılan incelemelerinde anormal bir sonuç saptamadık.

Bu sendromda prognozu esas olarak belirleyen, kötüçül hastalıklar ve kalp tutulumudur. Doksan dört hasta ile yapılan bir çalışmada kalp tutulumunun, hastaların %63'ünde olduğu görülmüştür. RASopatilerde benzer kalp tutulumu vardır. En sık görüleni pulmoner kapak darlığıdır. Bu hastalarda pulmoner kapağa balon valvüloplasti ve valvotomi yapmak gerekebilir. Görülebilen diğer kalple ilgili hastalıklar HKMP, ventriküler septal defekt ve atriyal septal defektir.

Hipertrofik kardiyomiyopati gelişen hastalarla ilgili yayımlar azdır, uygulanacak tedavi yaklaşımı konusundaki bilgiler de sınırlıdır. Hastaların yaklaşık %20-60'ında HKMP geliştiği ve hastaların doğumda kardiyomiyopatilerinin olmadığı bildirilmektedir. Bizim olgumuzda da ilk kontrollerde kardiyomiyopati yokken yaklaşık bir yaşında HKMP geliştiği görüldü. Bu sendromdaki HKMP, çok dinamik bir hipertrofidir. Kendiliğinden gerileme gösteren hastalar olduğu gibi sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonunda hızlı ve ciddi bir artış olabileceği de bildirilmektedir. Ağır hipertrofi ve sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak göğüs ağrısı, nefes darlığı, senkop, ölümcül olabilen aritmiler ve ani ölüm görülebilir. Hastalarda gerekli olan durumlarda tıbbi ve cerrahi tedavi seçenekleri düşünülmeli, riskli işlemlerde subakut bakteriyel endokardit profilaksisi unutulmamalıdır.

Hastaların yaklaşık üçte birinde atriyal ve ventriküler erken atımlar, supraventriküler taşikardi ve ventriküler taşikardi gibi ritim bozuklukları oluşabilmektedir. Bunların içinde özellikle multifokal atriyal taşikardi ve ektopik atriyal taşikardi gibi atriyum kaynaklı taşiaritmiler sıktır. Ritim bozuklukları, HKMP olmayan hastalarda da görülebilmektedir. Bizim olgumuzda elektrokardiyografik ve Holter incelemelerinde ritim açısından herhangi bir anormallik tespit edilmedi.<sup>[4,8-10,12,14]</sup>

Sonuç olarak, Costello sendromu nadir görülen, kalp tutulumunun sık olduğu genetik geçişli bir hasta-

lıktır. Hastalar, HKMP gelişimi, ilerleme göstermesi ve oluşabilecek aritmiler açısından, yapılan ilk değerlendirilmeleri normal olsa da düzenli aralıklarla takip edilmelidir.

**Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.**

### KAYNAKLAR

1. Costello JM. A new syndrome. NZ Med J 1971;74:397.
2. Costello JM. A new syndrome: mental subnormality and nasal papillomata. Aust Paediatr J 1977;13:114-8.
3. Ütine GE. RASopatiler: Nöro-Kardiyo-Fasiyo-Kutanöz Sendromlar. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2011;7:92-8.
4. Hennekam RC. Costello syndrome: an overview. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2003;117:42-8. [CrossRef](#)
5. Morice-Picard F1, Ezzedine K, Delrue MA, Arveiler B, Fergelot P, Taïeb A, et al. Cutaneous manifestations in Costello and cardiofaciocutaneous syndrome: report of 18 cases and literature review. Pediatr Dermatol 2013;30:665-73. [CrossRef](#)
6. Goodwin AF, Oberoi S, Landan M, Charles C, Massie JC, Fairley C, et al. Craniofacial and dental development in Costello syndrome. Am J Med Genet A 2014;164A:1425-30. [CrossRef](#)
7. Williams C. Anesthetic management of Costello syndrome: a case report. AANA J 2014;82:108-13.
8. Uysal F, Bostan ÖM, Semizel E, Akaltun F, Üner G, Çil E. Costello sendromunda kardiyak tutulum: Altı olgunun değerlendirilmesi. Güncel Pediatri 2013;11:63-7. [CrossRef](#)
9. Hakim K, Boussaada R, Hamdi I, Msaad H. Cardiac events in Costello syndrome: One case and a review of the literature. J Saudi Heart Assoc 2014;26:105-9. [CrossRef](#)
10. McCormick EM, Hopkins E, Conway L, Catalano S, Hossain J, Sol-Church K, et al. Assessing genotype-phenotype correlation in Costello syndrome using a severity score. Genet Med 2013;15:554-7. [CrossRef](#)
11. Siegel DH, Mann JA, Krol AL, Rauen KA. Dermatological phenotype in Costello syndrome: consequences of Ras dysregulation in development. Br J Dermatol 2012;166:601-7. [CrossRef](#)
12. Lin AE, Grossfeld PD, Hamilton RM, Smoot L, Gripp KW, Proud V, et al. Further delineation of cardiac abnormalities in Costello syndrome. Am J Med Genet 2002;111:115-29. [CrossRef](#)
13. Kratz CP, Rapisuwon S, Reed H, Hasle H, Rosenberg PS. Cancer in Noonan, Costello, cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2011;157:83-9. [CrossRef](#)
14. Gripp KW. Tumor predisposition in Costello syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2005;137:72-7. [CrossRef](#)
15. Beukers W, Hercegovic A, Zwarthoff EC. HRAS mutations in bladder cancer at an early age and the possible association with the Costello Syndrome. Eur J Hum Genet 2014;22:837-9. [CrossRef](#)
16. Sigaudy S, Vittu G, David A, Vigneron J, Lacombe D, Moncla A, et al. Costello syndrome: report of six patients including one with an embryonal rhabdomyosarcoma. Eur J Pediatr 2000;159:139-42. [CrossRef](#)

**Anahtar sözcükler:** Costello sendromu; çocuk; hipertrofik kardiyomiyopati.

**Key words:** Costello syndrome; child; hypertrophic cardiomyopathy.