

# 13 Yaşında Dilate Kardiyomiopati ile Başvuran Alström Sendromu Olgusu

## A CASE OF ALSTROM SYNDROME PRESENTING WITH DILATED CARDIOMYOPATHY AT 13 YEARS OF AGE

Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ,<sup>a</sup> Dr. Zübeyir KILIÇ,<sup>b</sup> Dr. Nesrin DOĞRUEL,<sup>c</sup>  
Dr. Birsen UÇAR,<sup>b</sup> Dr. Bahar KIZILTAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, <sup>b</sup>Pediyatrik Kardiyoloji BD, <sup>c</sup>Pediyatrik Endokrinoloji BD, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ESKİŞEHİR

### Özet

Alström sendromu erken başlangıçlı abdominal obezite, tip 2 diyabet, akantozis nigrikans, hiperlipidemi, progresif retinal dejenerasyon, sensorinöral işitme kaybı, dilate kardiyomiopati ile seyreden otozomal resesif geçişli nadir bir sendromdur. Dilate kardiyomiopati; Alström sendromunda süt çocukluğu döneminde görülebileceği gibi, adölesan ya da erişkin dönemde de ortaya çıkabilmektedir.

Onüç yaşında erkek hasta 15 gündür devam eden öksürük, nefes darlığı, el ve ayaklarında şişlik şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 105 kg, boya göre vücut ağırlığı standardın %238'i, vücut kitle indeksi 44 kg/m<sup>2</sup>, kan basıncı 140/100 mm Hg idi. Trunkal obezite, pretibial ödem, akantozis nigrikans mevcuttu. Kalp ritmik, taşikardik, apikal bölgede 2.derece sistolik üfürüm mevcut idi. Telekardiyogramda kardiyomegali, elektrokardiyogramında sol aks sapması ve biventriküler hipertrofi bulguları, ekokardiyografik incelemesinde dilate kardiyomiopati ve mitral yetmezliği bulguları saptandı, ejeksiyon fraksiyonu %28 ve LVIDd 73 mm (normali 42-53 mm) olarak ölçüldü. Hastaya obezite, hiperinsülinizm, tip 2 diyabet, sensorinöral işitme kaybı ve dilate kardiyomiopatisi olması nedeniyle Alström sendromu tanısı kondu. Dilate kardiyomiopatisi için anti-konjestif tedavi başlanmasına rağmen yatışının ikinci ayında eksitus oldu.

Dilate kardiyomiopati genellikle infant döneminin ilk başvuru bulgusu olmakla birlikte burada 13 yaşında dilate kardiyomiopatiye bağlı ağır kalp yetersizliği ile kliniğimize başvuran bir Alström sendromu olgusu sunulmaktadır, dilate kardiyomiopatisi olan obez olgularda Alström sendromunun ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekliliği vurgulanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Dilate kardiyomiopati, alström syndrome, ALMS1 protein; çocuk

**Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007, 16:118-121**

**Geliş Tarihi/Received:** 08.05.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.11.2006

Bu çalışma 2005 yılında Antalya'da yapılan 6. Ulusal Pediyatrik Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk sağlığı ve Hastalıkları AD, ESKİŞEHİR  
timboothtr@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

### Abstract

Alstrom syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized by early onset abdominal obesity, type 2 diabetes, acanthosis nigricans, hyperlipidemia, progressive retinal degeneration, sensorineural hearing impairment, and dilated cardiomyopathy. Although dilated cardiomyopathy has been often described in infants with Alstrom syndrome, it may be seen during adolescence or adulthood period.

A thirteen year-old boy was admitted to our hospital with the complaint of cough, dyspnea and edema with a 15 days duration. On physical examination, his weight was 105 kg, weight for height was 238%, BMI was 44 kg/m<sup>2</sup>, blood pressure was 140/100 mm Hg. He had truncal obesity, pretibial edema and acanthosis nigricans. Cardiac auscultation revealed tachycardia and second degree systolic murmur at the apex. A telecardiogram showed cardiomegaly and electrocardiogram showed left axis deviation with biventricular hypertrophy. Transthoracic echocardiography demonstrated dilated cardiomyopathy and mitral regurgitation. Left ventricular ejection fraction was 28% and LVIDd was 73 mm (normal range 42-53 mm). The diagnosis of Alstrom syndrome was established according to the clinical features including obesity, hyperinsulinism, type 2 diabetes, sensorineural deafness and dilated cardiomyopathy. Although anticongestive treatment was administered for dilated cardiomyopathy, he died at the second month of his admission.

While the patients with Alstrom syndrome generally present with dilated cardiomyopathy during infancy, our case was admitted to our hospital with congestive heart failure due to dilated cardiomyopathy at 13 years of age. For this reason, Alstrom syndrome should be kept on mind in the differential diagnosis of the patients with obesity associated with dilated cardiomyopathy.

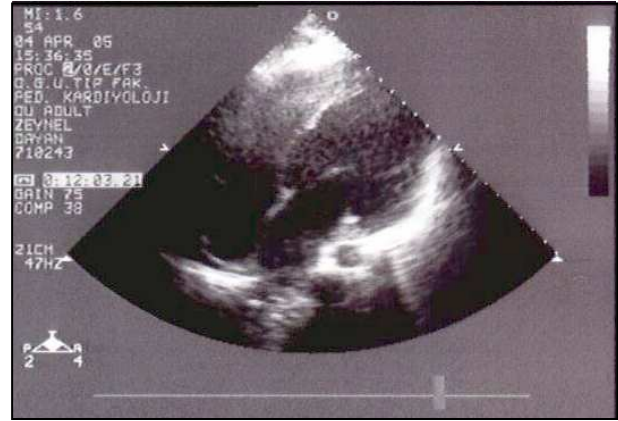
**Key Words:** Cardiomyopathy, dilated, Alstrom syndrome; ALMS1 protein, human, child

**A**lström sendromu (OMIM 203800) erken başlangıçlı abdominal obezite, bozulmuş glukoz toleransı ya da insülin rezistansı ile birlikte tip 2 diyabet, akantozis nigrikans, hiperlipidemi, progresif retinal dejenerasyon ya da re-tinitis pigmentosa, sensorinöral işitme kaybı,

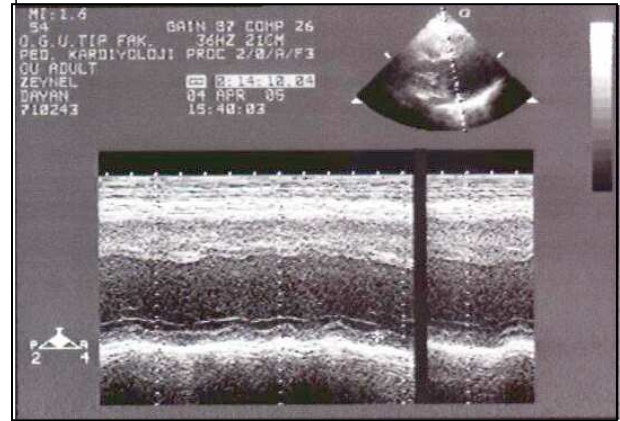
kar-diyomiopati, böbrek yetersizliği ve endokrin bozukluklar ile karakterize otozomal resesif geçişli nadir bir sendromdur. İlk kez 1959 yılında İsveç'te geniş bir ailede tanımlanmış, günümüze kadar yaklaşık 300 Alström sendromu olgusu rapor edilmiş ve literatürde 100 olgu sunulmuştur. Olguların uzun dönem prognozu kötü olup, 2. ve 3. dekatta hepatik ve renal disfonksiyon tanımlanmıştır.<sup>1-4</sup> Alström sendromunda tanımlanan bulguların görülme sıklıkları ve zamanı aile içi bireyler de dahil olmak üzere farklılıklar göstermektedir.<sup>5</sup> Dilate kardiyomiopati ile Alström sendromu birlikteliği ilk kez 1987 yılında tanımlanmıştır.<sup>6</sup> Dilate kardiyomiopati; Alström sendromunda infant döneminde görülebileceği gibi, adolesan ya da erişkin dönemde de ortaya çıkabilmektedir.<sup>2-8</sup> Burada dilate kardiyomiopati kliniği ile başvuran 13 yaşındaki Alström sendromu olan erkek hasta literatür bulguları eşliğinde tartışılmıştır.

### Olgu Sunumu

13 yaşında erkek hasta 15 gündür devam eden öksürük, nefes darlığı, el ve ayaklarında şişlik şikayetleri ile başvurdu. Hastanın öyküsünden aralarında ikinci derece akrabalık bulunan anne ve babanın ilk çocuğu olduğu, süt çocukluğu döneminden itibaren çok yemek yediği ve kilolu olduğu öğrenildi. Soygeçmişinde ailede obezite veya diabetes mellitus bulunan birey olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde boy 145 cm (5. persentil), vücut ağırlığı 105 kg (> 95. persentil), boya göre vücut ağırlığı standardın %238'i, vücut kitle indeksi 44 kg/m<sup>2</sup>, nabız 132/dk, kan basıncı 140/100 mm Hg, trunkal obezite, (+++) pretibial ödem, dispne ve ortopne, periferik siyanoz, ense ve boyun bölgesinde akantozis nigrikans mevcuttu. Kardiyovasküler sistem muayenesinde kalp ritmik, taşikardik, apikal bölgede 2/6 derece sistolik üfürüm mevcut idi. Genital muayenesi Tanner Evre 1 olarak değerlendirildi. Telekardiyogramda kardiyomegali (kardiyotorasik oran %78) ve staz bulguları, elektrokardiyogramda sol aks sapması ve biventriküler hipertrofi bulguları, ekokardiyografik incelemesinde dilate kardiyomiopati ve mitral yetmezliği bulguları saptandı (Resim 1,2). Ejeksiyon fraksiyonu %28 ve LVIDd 73 mm (normali



**Resim 1.** İki-boyutlu ekokardiyografik incelemede apikal dört boşluk pozisyonunda biventriküler dilatasyon görülmektedir.



**Resim 2.** Hastanın M-mod ekokardiyografisinde sistolik fonksiyon bozukluğu ve sol ventrikül dilatasyonu görülmektedir.

42-53 mm) olarak ölçüldü. Trigliserit ve kolesterol düzeyleri, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda olan hastanın HOMA (Homeostasis Model Assessment) değeri yüksek, HbA1c değeri %8 idi. Odyolojik incelemede bilateral sensorinöral işitme kaybı saptandı. Hastaya obezite, hiperinsülinizm, tip 2 diabetes mellitus, sensorinöral işitme kaybı ve dilate kardiyomiopatisi olması nedeniyle Alström sendromu tanısı kondu. Göz muayenesi normaldi. Obeziteye yönelik diyeti düzenlenen hastaya dilate kardiyomiopatisi nedeniyle antikonjestif tedavi (digoksin, kaptopril, furosemid ve spironolakton) başlandı. Başlangıçta 4 kg kaybı ve klinik bulgularında düzelme olmakla birlikte yatışının 2. ayında eksitus oldu.

## Tartışma

Alström sendromu obezite, insülin rezistansı, diabetes mellitus bulguları ile birlikte progresif görme ve işitme bozuklukları ile karakterize nadir bir hastalıktır. Olguların %92'sinde hiperinsülinizm, %82'sinde 16 yaşından önce tip 2 diyabet tanımlanmıştır.<sup>4</sup> Hastamızda hiperinsülinizm ile birlikte akantozis nigrikans mevcut olup diyet tedavisi ile birlikte metformin tedavisi başlanmıştır. Hipertrigliseridemi vakaların %54'ünde tanımlanmış olup, kolesterol düzeyleri normal sınırlardadır.<sup>4,9</sup> Hastamızın serum trigliserit ve total kolesterol düzeyleri normal sınırlarda idi. Olguların %48'de ürolojik bulgular, %35'inde gastrointestinal bulgular, %33'ünde pulmoner semptomlar, %20 olguda ise nörolojik problemler tanımlanmış olup olgumuzda bu bulgular yoktu.<sup>4</sup>

Dilate kardiyomiyopati Alström sendromu olgularının %60'ında tanımlanmış olup, sıklıkla süt çocukluğu döneminde saptanmaktadır. Dilate kardiyomiyopati erken yaşlarda, özellikle süt çocukluğu döneminde başlamışsa, ağır bir seyir göstermekte, daha geç yaşlarda başlayan olgularda ise hafif seyretmekte ya da kısmi düzelme gözlemlenmektedir.<sup>4,8</sup> Alström sendromunda dilate kardiyomiyopati varlığı ilk kez 1987 yılında Warren ve ark.<sup>6</sup> tarafından 2 erişkin Alström sendromu olan hastada tanımlanmıştır. Russell-Eggitt ve ark.<sup>4</sup> 22 Alström sendromlu olgunun 18'inde dilate kardiyomiyopati saptamışlardır. Olgular 2 hafta ile 7 ay arasında kalp yetersizliği tablosunda başvurmuş, 5 olgu kalp yetersizliği nedeni ile kaybedilmiştir. Beş olguda ise anti-konjestif tedavi ile semptomlarda ve ekokardiyografik bulgularda düzelme gözlemlenmişlerdir. Hastamız konjestif kalp yetersizliği bulguları ile başvurmuş olup, ekokardiyografide dilate kardiyomiyopati saptandı. Hastamızda dilate kardiyomiyopati tanısı 13 yaşında konulmuş olup, ailesi tarafından bu döneme kadar herhangi bir semptom tanımlanmamıştı. Her ne kadar Alström sendromunda ağır kardiyak bulgular infant döneminde tanımlansa da, hastamızda dilate kardiyomiyopatiye bağlı kalp yetersizliği tablosu geç dönemde tanımlanmıştır. Bununla birlikte dilate kardiyomiyopati olan hastalarda klinik bulguların

şiddeti aile içi bireylerde bile farklılıklar gösterebilmektedir. Hoffman ve ark.<sup>5</sup> Alström sendromu olan 4 kardeşte, kardiyomiyopati şiddetinin farklılık gösterdiğini, kardeşlerden birinde erken dönemde kardiyak transplantasyon gereksinimi olurken diğer kardeşlerde kardiyomiyopatinin yavaş seyirli olduğunu bildirmişlerdir. Hastamızda göz bulguları bulunmamakla birlikte dilate kardiyomiyopatinin ortaya çıkmasından sonra görülebileceğinden hastanın periyodik olarak göz bulguları değerlendirilmesi planlanmıştır. Hastalarda dilate kardiyomiyopati tedavisinde hastamızda da uyguladığımız klasik tedavi yaklaşımları (digoksin, ACE inhibitörü, furosemid) önerilmektedir.<sup>7</sup> Alström sendromlu olgularda kalp histopatolojik incelemesinde miyositlerde fokal hipertrofi, vaküoler dejenerasyon, interstisiyel fibrozis saptanırken inflamatuvar ya da lipid depolanmasına ait bulgu tespit edilmemiştir.<sup>3-6</sup>

Alström sendromunun ayırıcı tanısında obezite ile giden Laurence-Moon-Biedl, Bardet-Biedl, Us-her sendromu gibi hastalıklar bulunmakta bunlardan ekstremitte anomalilerinin olmaması ve tip 2 diabetes eşlik etmesi nedeni ile ayrılmaktadır. Benzer şekilde kardiyomiyopati diğer sendromlarda sık tanımlanmış bir bulgu değildir.

Alström sendromuna neden olan gen (ALMS1 geni) 2p13'de tanımlanmış olup bu gendeki "frameshift" ya da "missense" mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır.<sup>10</sup> Hastamızın ailesinde benzer bulguları olan birey olmamakla birlikte anne ve babasının ikinci derece akraba olmaları nedeniyle otozomal resesif kalıtıma uyabileceği ya da "de novo" bir mutasyonla ortaya çıkabileceği düşünüldü.

Dilate kardiyomiyopati genellikle süt çocukluğu döneminde ilk başvuru bulgusu olmakla birlikte burada, 13 yaşında dilate kardiyomiyopatiye bağlı ciddi kalp yetersizliği ile kliniğimize başvuran bir Alström sendromu olgusu sunularak dilate kardiyomiyopatisi olan obez olgularda Alström sendromunun ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekliliği vurgulandı.

**KAYNAKLAR**

1. Alström CH, Hallgren B, Nilsson LB, Asander H. Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness: a specific syndrome (not hitherto described) distinct from the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome: a clinical, endocrinological and genetic examination based on a large pedigree. *Acta Psychiar Neurol Scand* 1959;34:1-35.
2. Marshall JD, Bronson RT, Collin GB, et al. New Alstrom syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. *Arch Intern Med* 2005;165:675-83.
3. Michaud JL, Heon E, Guilbert F, et al. Natural history of Alstrom syndrome in early childhood: onset with dilated cardiomyopathy. *J Pediatr* 1996;128:225-9.
4. Russell-Eggitt IM, Clayton PT, Coffey R, et al. Alstrom syndrome. Report of 22 cases and literature review. *Ophthalmology* 1998;105:1274-80.
5. Hoffman JD, Jacobson Z, Young TL, Marshall JD, Kaplan P. Familial variable expression of dilated cardiomyopathy in Alstrom syndrome: a report of four sibs. *Am J Med Genet A* 2005;135:96-8.
6. Warren SE, Schnitt SJ, Bauman AJ, et al. Late onset dilated cardiomyopathy in a unique familial syndrome of hypogonadism and metabolic abnormalities. *Am Heart J* 1987;114:1522-4.
7. Makaryus AN, Popowski B, Kort S, Paris Y, Mangion J. A rare case of Alstrom syndrome presenting with rapidly progressive severe dilated cardiomyopathy diagnosed by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:194-6.
8. Worthley MI, Zeitz CJ. Case of Alstrom syndrome with late presentation dilated cardiomyopathy. *Intern Med J* 2001;31:569-70.
9. Paisey RB, Carey CM, Bower L, et al. Hypertriglyceridaemia in Alstrom's syndrome: causes and associations in 37 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:228-31.
10. Collin GB, Marshall JD, Ikeda A, et al. Mutations in ALMS1 cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alström syndrome. *Nat Genet* 2002;31:74-8.