

Molekylærgenetisk diagnostik af årsag til ventrikulær arythmi hos et barn

Anders Krogh Brøndberg¹, Jesper Vandborg Bjerre², Jens Cosedis Nielsen¹ & Henrik Kjærulf Jensen¹

KASUISTIK

1) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital
2) Børneafdelingen, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2015;177:V04150366

Ventrikulær arythmi forekommer sjældent hos børn. De hyppigste årsager er kongenit hjertesygdom, ionkanalsygdomme, f.eks. langt QT-syndrom (LQTS) og katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi (CPVT), samt kardiomyopati, f.eks. hypertrofisk kardiomyopati og arytmogen højre ventrikel-kardiomyopati (ARVC) [1]. Flere af disse alvorlige arvelige hjertesygdomme har en autosomal dominant arvegang, hvilket giver mulighed for molekylærgenetisk diagnostik [2].

SYGGEHISTORIE

En niårig pige blev indlagt med polymorf ventrikulær takykardi (VT) med en frekvens på 170 slag pr. minut og pludseligt indsættende utilpashed og hjertebanken. Hun havde i seks uger op til indlæggelsen haft gentagne anfald af hjertebanken og en enkelt nærsynkope. Hun havde ikke oplevet fysiske begrænsninger i hverdagen. På et elektrokardiogram (EKG) sås der prominent U-tak (Figur 1A) og intermitterende bigemini (Figur 1B og C). En telemetri, som blev foretaget under

indlæggelsen, viste polymorf VT (Figur 1D). En ekkokardiografi og en MR-skanning af hjertet viste et strukturelt normalt hjerte med normal biventrikulær funktion uden myokardiefibrose. En ergometertest viste ingen symptomer eller arythmi. Ved en elektrofysiologisk undersøgelse blev der fundet normale forhold, og arythmi kunne ikke induceres.

For at fastlægge arythmihyppigheden blev der udført to døgn Holter-monitorering. Denne viste hyppig ventrikulær ekstrasystoli (VES) (46.000 pr. døgn) i bigemini og *non-sustained* VT med længste varighed på 11 sekunder.

Patienten blev behandlet med verapamil (en calciumantagonist) 240 mg × 1 dagligt. Pga. tiltagende hjertebanken skiftede man til propafenon (en natriumkanalblokker) 150 mg × 2 dagligt. Herefter blev hun asymptomatisk.

Selv om der indledningsvist var mistanke om CPVT, LQTS eller ARVC, blev der ikke fundet sygdomsdisponerende mutationer i selekterede gener.

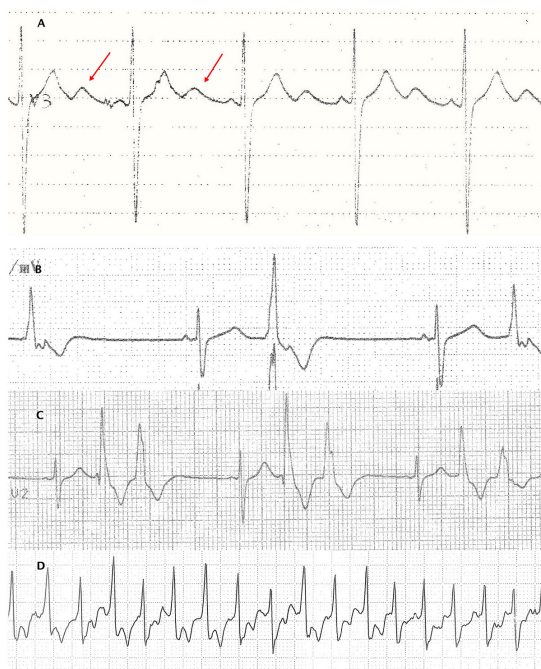
Seks år senere blev patienten molekylærgenetisk genundersøgt med et udvidet panel på 75 hjertegener (MOMA NGS Heart panel v1, <http://moma.dk/genetic-analysis>). Der blev påvist en patogen *missense*-mutation i *KCNJ2* (c.926C>T, p.Thr309Ile, NM_000891.2) [3]. Mutationen medfører hæmning af en kaliumkanal i cellen [4]. Ved supplerende anamneseoptagelse kunne patienten redegøre for periodevis paralys af ekstremiteterne og muskeltræthed. Ved en objektiv undersøgelse observeredes dysmorfe træk med kort statur, forøget øjenafstand og lille kæbe. Patienten opfyldte således de internationale kriterier for Andersen-Tawil's syndrom (ATS) (Tabel 1). Patientens mor, der var 42 år, var bærer af samme mutation, men asymptomatisk, selvom EKG og Holter-monitorering viste periodevis bigemini. Patientens mormor og morfar var ikke bærere af mutationen.

DISKUSSION

Patienten blev initialt grundigt udredt, uden at man kunne klarlægge en underliggende årsag til hendes hyppige tendens til at få VES/VT. Ved udvidet genetisk screening påviste man imidlertid en mutation i *KCNJ2*. Denne mutation er associeret med enten fænotypisk ATS eller CPVT [4]. Patientens havde ikke klassiske fænotypiske træk for CPVT i form af bidirektionel VT/VES

FIGUR 1

Elektrokardiogram fra patienten i sygehistorien, da hun blev indlagt som niårig. A. Prominente U-takker (røde pile). B + C. Bigemini. D. Telemetri. Der ses polymorf ventrikulær takykardi.



 **TABEL 1**

Diagnostiske kriterier for Andersen-Tawils syndrom [4].

Type	Kriterier
A	2 af følgende <ol style="list-style-type: none"> 1. Periodisk paralyse 2. Ventrikulære arytmier (hyppige ekstrasystoler, bigemini, ventrikulær takykardi), forlængelse af det hastighedskorrigerede QT- eller QU-interval, og/eller en prominent U-tak 3. ≥ 2 af følgende dysmorfe træk: <ol style="list-style-type: none"> a. Lavtsiddende ører b. Forøget øjenafstand c. Lille kæbe d. Klinodaktyli af 5. finger e. Syndaktyli
B	<ol style="list-style-type: none"> 1. 1 af ovenstående 2. ≥ 1 familiemedlem, som har 2 ud af 3 ovenstående

ved fysisk aktivitet eller emotionel stress. Derimod havde hun den klassiske triade af symptomer ved ATS: ventrikulær arythmi, periodisk paralyse og dysmorfe træk. De kardiale manifestationer var mest fremtrædende i form af prominent U-tak, VES som bigemini og polymorf VT. Der kunne ikke påvises forlænget QT- eller QU-interval på EKG'et [4]. Først efter det molekylærgenetiske fund blev man opmærksom på de øvrige klassiske træk, hvilket tyder på, at de har været mindre fremtrædende end de kardiale. Dette understøtter tidligere beskrivelse af en bred variation i sygdomsudtrykket selv inden for samme familie; ikke alle patienter med ATS har den fulde triade af symptomer [5].

ATS forekommer oftest sporadisk, men kan nedannes med autosomal dominant arvegang. Mutation i *KCNJ2* er den eneste kendte mutation, som kan give ATS, og 30% af tilfældene er de novo-mutationer. Den eksakte prævalens af ATS er ukendt, men den estimeres til at være ca. 1:1.000.000. Incidensen af pludselig uventet død er lav [4].

Ventrikulær arythmi er associeret med en forøget risiko for pludselig død. Hos børn kan ventrikulær arythmi være benign, men det kan først fastslås, om det er tilfældet, når alvorligere årsager til ventrikulær arythmi er udelukket. Derfor skal børn, som har ventrikulære arytmier, udredes grundigt, og den underliggende årsag skal eventuelt behandles. Ved manglende diagnostisk afklaring bør man overveje, om de hjertemæssige symptomer kunne indgå i et syndrom. Sygehistorien illustrerer, hvorledes den moderne molekylærgenetiske teknologi kan medvirke til en diagnostisk afklaring.

SUMMARY

Anders Krogh Brøndberg, Jesper Vandborg Bjerre, Jens Cosedis Nielsen & Henrik Kjærulf Jensen:

Molecular genetic diagnostics of the cause of ventricular arrhythmias in children

Ugeskr Læger 2015;177:V04150366

Andersen-Tawil syndrome (ATS) is a rare hereditary multi-system disorder consisting of a triad of symptoms, ventricular arrhythmias, periodic paralysis and dysmorphic features. The syndrome is associated with a loss of function mutation in the gene *KCNJ2*, which encodes the Kir2.1 inward rectifier potassium channel. We represent a case story of a 15-year-old girl who had unexplained arrhythmias for six years. Molecular genetic screening with a 75-heart-panel revealed a pathogenic *KCNJ2* missense mutation. The patient was diagnosed with ATS.

KORRESPONDANCE: Anders Krogh Brøndberg.

E-mail: anders.kragh@clin.au.dk

ANTAGET: 10. juni 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. september 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Crosson JE, Callans DJ, Bradley DJ et al. PACES/HRS expert consensus statement on the evaluation and management of ventricular arrhythmias in the child with a structurally normal heart. *Heart Rhythm* 2014;11:e55-e78.
2. Fata F, Vecoli C, Foffa I et al. Next generation sequencing in cardiovascular diseases. *World J Cardiol* 2012;4:288-95.
3. Bendahhou S, Fournier E, Sternberg D et al. In vivo and in vitro functional characterization of Andersen's syndrome mutations. *J Physiol* 2005;565:731-41.
4. Nguyen HL, Pieper GH, Wilders R. Andersen-Tawil syndrome: clinical and molecular aspects. *Int J Cardiol* 2013;170:1-16.
5. Donaldson M, Yoon G, Fu YH et al. Andersen-Tawil syndrome: a model of clinical variability, pleiotropy, and genetic heterogeneity. *Ann Med* 2004;36:92-7.