

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

Ιδιοπαθής Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση σε Νέο Ασθενή με Σύνδρομο CohenΦΙΛΙΠΠΟΣ Δ. ΚΟΚΚΙΝΟΣ, ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΓΚΟΥΖΙΟΥΤΑ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΑΡΑΒΟΛΙΑΣ,
ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΚΑΡΙΟΦΙΛΗΣ, ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΒΟΥΔΡΗΣ*Τομέας Καρδιολογίας, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο***Λέξεις ευρετηρίου:**
Σύνδρομο Cohen,
πνευμονική
υπέρταση.

Ασθενής 16 ετών με Σύνδρομο Cohen εισήχθη στην κλινική μας λόγω επιδεινούμενης δύσπνοιας. Από τον έλεγχο διαπιστώθηκε ιδιοπαθής πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Ετέθη σε Bosentan και αντιπηκτική αγωγή και παρακολουθείτο επί 7 χρόνια, κατά τη διάρκεια των οποίων υποβαλλόταν σε τακτικούς ελέγχους με δεξιό καθετηριασμό και δυναμικές δοκιμασίες καταγραφής της πνευμονικής πίεσεως. Παρά μια αρχική βελτίωση, ο ασθενής παρουσίασε επιδείνωση της κλινικής και αιμοδυναμικής του εικόνας και προστέθηκε Sildenafil στην αγωγή του. Η τελευταία εισαγωγή του στο Νοσοκομείο οφειλόταν σε επιδεινούμενη δύσπνοια και συγκοπτικά επεισόδια. Δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της πνευμονικής υπερτάσεως παρά την προσθήκη προστακυκλίνης. Ο ασθενής υπέστη καρδιακή ανακοπή και παρέμεινε διασωληνωμένος για 2 εβδομάδες, αναπτύσσοντας πνευμονία από *Klebsiella* και επιλοίμωξη από τον ιό χοίρειας γρίπης H1N1. Ο ασθενής κατέληξε από πολυοργανική ανεπάρκεια σχεδόν 7 χρόνια μετά την αρχική του διάγνωση. Το σύνδρομο Cohen, ο φαινότυπός του, τα κλινικά ευρήματα, η επίπτωσή του, καθώς και η θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης αναλύονται παρακάτω.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
29 Ιουλίου 2011·
Ημερ. αποδοχής:
22 Δεκεμβρίου 2011*Διεύθυνση*
Επικοινωνίας:
Φίλιππος Δ. Κόκκινος*Καρδιολογικός*
Τομέας Ωνάσειο
Καρδιοχειρουργικό
Κέντρο Α. Συγγρού 356,
176 74 Αθήνα
e-mail:
philipkokkinos@yahoo.com

Περιγράφουμε το σπάνιο περιστατικό νεαρού ασθενούς με σύνδρομο Cohen (αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή, MIM 216550)¹ και πνευμονική υπέρταση το οποίο διεγνώσθη στο Νοσοκομείο μας. Ο ασθενής παρακολουθείτο επί 7 χρόνια και κατέληξε λόγω επιδεινούμενης καρδιακής ανεπάρκειας που επεπλάκη με πνευμονία και επιλοίμωξη από τον ιό χοίρειας γρίπης H1N1. Αυτό είναι το πρώτο περιστατικό που έχει περιγραφεί έως τώρα.

Παρουσίαση Περιστατικού

Ένας 16χρονος ασθενής με σύνδρομο Cohen παραπέμφθηκε στο Νοσοκομείο μας για διερεύνηση επιδεινούμενης δύσπνοιας. Στους 12 μήνες πριν την εισαγωγή του είχε συχνά επεισόδια δύσπνοιας προσπάθειας. Ήταν ιδιαίτερα ανήσυχος και δεν μπορούσε να περπατήσει περισσότερο από 100 μέτρα. Κάποιες φορές η δύσπνοια του βελτιωνόταν σε οκλαδόν

θέση αλλά δεν παρατηρούνταν κνάνωση. Ελάμβανε αντιπηκτική αγωγή από την ηλικία των 2 ετών, αλλά δεν υπήρχαν πρόσφατα επεισόδια σπασμών ή συγκοπών. Οι γονείς του ασθενούς ήταν και οι 2 υγιείς και ζούσαν σε νησί του Αιγαίου. Η διάγνωση του συνδρόμου Cohen έγινε σε ηλικία 23 μηνών και η παρακολούθηση γινόταν από εξειδικευμένη κλινική παιδιατρικού Νοσοκομείου όπου και αναγνωρίστηκε η μετάλλαξη 8q21.2/8q21.3.

Η μεγαλύτερη αδελφή του, η οποία ίσως να είχε τον ίδιο φαινότυπο, είχε απεβιώσει σε παιδική ηλικία μετά από χορήγηση γενικής αναισθησίας, αλλά δεν πραγματοποιήθηκε νεκροτομική μελέτη.

Η κλινική εξέταση του ασθενούς ανέδειξε όλα τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου, τα οποία και επιβεβαιώθηκαν:

Μικροκεφαλία, μικρή βάση κρανίου, μικρογναθία με βραχύ φίλτρο, εκσεσημασμένοι κοπήρες, υψηλή υπερώα, μακροδακτυλία, παχυσαρκία με κατανομή στον κορμό,

ψαλιδοειδές βάδισμα, υποτονία, πλάγιος νυσταγμός, ήπια ατροφία του οπτικού νεύρου και κροταφική ετεροχρωμία ίριδος (Εικόνες 1,2). Ο ασθενής είχε νοητική στέρωση με καταγεγραμμένο IQ < 50 και ένα λεξιλόγιο με λιγότερες από 100 λέξεις σε ηλικία 16 ετών.

Η εξέταση του καρδιαγγειακού συστήματος ανέδειξε υψηλή σφαγιτιδική πίεση, προτεταμένη δεξιά καρδιακή ώση, συστολικό φύσημα έντασης 3/6 στην εσπία ακρόασης της πνευμονικής, φυσιολογική αρτηριακή πίεση στα 100/65 mmHg και χωρίς παθολογικά ευρήματα από την ακρόαση των πνευμόνων. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών κατέδειξε χαρακτηριστική υπερτροφία δεξιάς κοιλίας με strain και δεξιό άξονα (Εικόνα 3).

Η διαθωρακική και διοισοφάγειος υπερηχογραφήκη μελέτη ανέδειξε αριστερή κοιλία φυσιολογικών διαστάσεων, διατεταμένη δεξιά κοιλία με διατηρούμενη συστολική λειτουργία, μέτρια ανεπάρκεια τριγλώχινης με εκτιμώμενη συστολική πίεση δεξιάς κοιλίας στα 90 mmHg, χωρίς ενδοκαρδιακή επικοινωνία.

Από τον αριστερό και δεξιό καθετηριασμό παρατηρήθηκαν φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία και συστολική πνευμονική αρτηριακή πίεση (SPAP) 96 mmHg με πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις 6,9 μονάδων Wood.³ Δεν ανιχνεύθηκε ενδοκαρδιακή επικοινωνία ή συγγενής ανωμαλία.

Ο ασθενής διερευνήθηκε περαιτέρω με τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας θώρακος υψηλής ευκρίνειας και σπινθηρογράφημα πνευμόνων αε-



Εικόνα 1. Ο νεαρός ασθενής σε ηλικία 16 ετών. Η φωτογραφία ελήφθη με γονική άδεια.

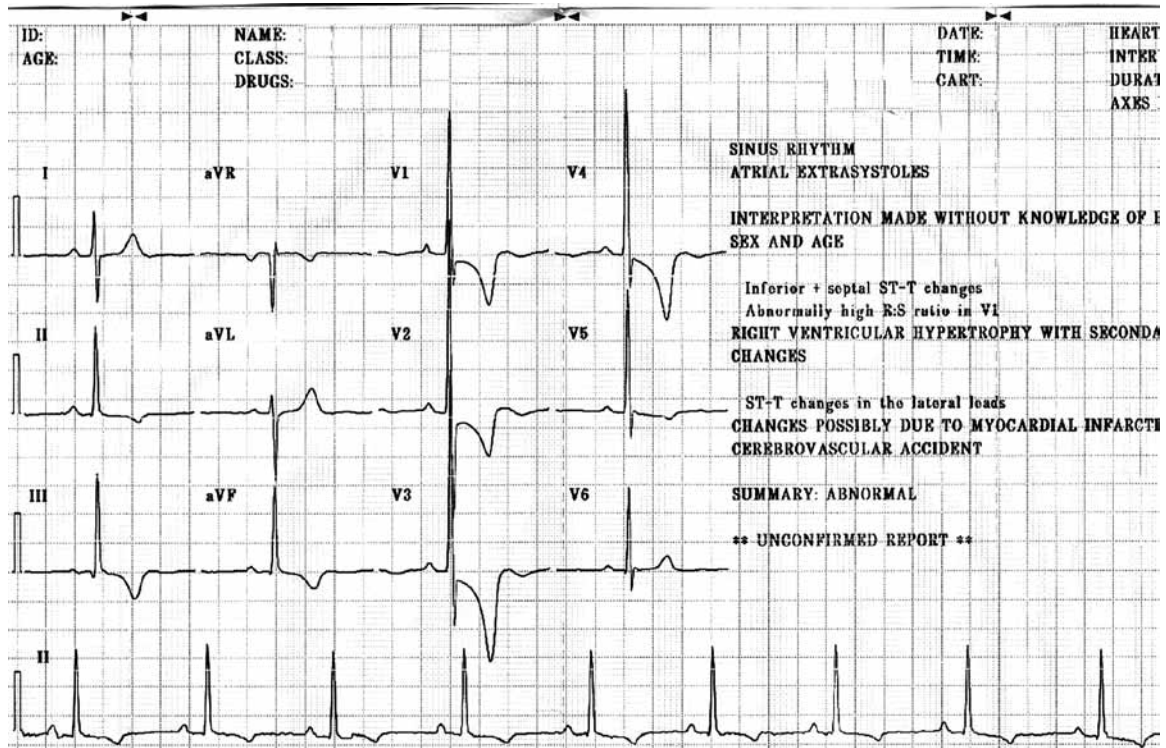


Εικόνα 2. Τα χαρακτηριστικά του προσώπου περιλαμβάνουν μικροκεφαλία, εκσεσημασμένους άνω κοπτήρες, και φαρυγιά ρινική βάση. Η φωτογραφία ελήφθη με γονική άδεια.

ρισμού/αιματώσεως, τα οποία ήταν και τα δύο αρνητικά για πνευμονική εμβολή. Οι πνευμονικές λειτουργίες ήταν φυσιολογικές και δεν παρατηρήθηκε περιοριστική αναπνευστική συνδρομή. Η μελέτη ύπνου δεν ανέδειξε επεισόδια άπνοιας. Ο έλεγχος για θρομβοφιλίες, διαταραχές πήξης και ανοσολογικές διαταραχές ήταν αρνητικός. Δεν παρατηρήθηκε ουδετεροπενία. Κατά την αρχική του νοσηλεία ένας καθετηριασμός κεντρικής φλέβας επεπλάκη με δεξιό πνευμόθωρακα και οι γονείς του αρνήθηκαν να προχωρήσουμε σε βιοψία πνεύμονος.

Ο νεαρός ασθενής έλαβε φαρμακευτική αγωγή με φουροσεμίδη, ένα β-αναστολέα, αντιπηκτική αγωγή και βαλπροϊκό νάτριο για την επιληψία του. Συμπεράναμε ότι πρόκειται για περίπτωση ιδιοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης και ξεκινήσαμε αγωγή με Bosentan (Tracleer), έναν αναστολέα υποδοχέων ενδοθηλίνης στην αρχική δόση των 62,5 mg δις ημερησίως (bd) με προοδευτική αύξηση στα 125 mg bd εφόσον η ηπατική βιοχημεία του ασθενούς παρέμεινε σταθερή.^{3,4} Προσπάθειες θεραπείας με εισπνεόμενη προστακυκλίνη απέτυχαν λόγω κακής συνεργασίας του ασθενούς, αν και αρχικά είχε ανταποκριθεί στη δυναμική χορήγησή της.

Το λειτουργικό στάδιο του ασθενούς, ο υπερηχογραφικός και ο αιμοδυναμικός έλεγχος που διενεργούνταν ανά 6μηνο παρουσίασαν βελτίωση (NYHA II) και η SPAP μειώθηκε στα 60 mmHg. Τέσσερα χρόνια μετά την αρχική διάγνωση, η δύσπνοια του ασθενούς επιδεινώθηκε εκ νέου σε NYHA III και η SPAP αυξήθηκε στα 90 mmHg. Προσθέσαμε Sildenafil (Viagra) 25 mg bd στην αγωγή, με άμεση κλινική και αιμοδυναμική βελτίω-



Εικόνα 3. Το ΗΚΓ 12 απαγωγών κατά την εισαγωγή του ασθενούς δείχνει υπερτροφία δεξιάς κοιλίας με εικόνα strain και δεξιό καρδιακό άξονα.

ση του ασθενούς.^{3,4} Ωστόσο, 2 χρόνια αργότερα (συνολικά 6,5 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση) και σε ηλικία 23 ετών, ο ασθενής μας επανεισήχθη εσπευσμένα λόγω έντονης δύσπνοιας (NYHA IV) και υποτροπιάζόντων συγκοπτικών επεισοδίων τα οποία δεν αποδόθηκαν σε επιληπτικές κρίσεις. Η υπερηχογραφική μελέτη ανέδειξε μια σημαντικά διατεταμένη δεξιά κοιλία. Ο ασθενής υπέστη καρδιακή ανακοπή με άσφυγη ηλεκτρική δραστηριότητα προτού μπορέσουμε να προχωρήσουμε σε παρηγορητική κολπική διαφοραματοτομία. Η ανάνηψη ήταν επιτυχής, αλλά εντός 24ώρου παρουσίασε ανθεκτικό ψηλό πυρετό. Ο δεξιός καθετηριασμός που διενεργήθηκε σε επείγουσα βάση ανέδειξε συστολική πνευμονική αρτηριακή πίεση στα 98 mmHg και πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις 6,5 μονάδων Wood. Παρέμεινε διασωληνωμένος για 2 εβδομάδες. Κατά τη νοσηλεία του στην Εντατική Μονάδα χορηγήθηκαν επίσης ενδοφλέβια προστακυκλίνη, ιντρόπα και μονοξειδίο του αζώτου (NO). Η κλινική του εικόνα επιδεινώθηκε περαιτέρω με πνευμονία από πολυανθεκτική *Klebsiella* και επιλοίμωξη από τον ιό χοίρειας γρίπης H1N1 (ανίχνευση με τη μέθοδο PCR σε φαρυγγικό επίχρισμα).⁵ Χορηγήθηκαν πολλαπλά σχήματα αντιβιοτικών καθώς και ειδική αντιϊκή αγωγή με Tamiflu (Oseltamivir)⁶ αλλά δυστυχώς εγκαταστάθηκε ανεξέλεγκτη σήψη και ο νεαρός ασθενής κατέληξε από πολυοργανική ανεπάρκεια την 16η ημέρα της

τελευταίας νοσηλείας του, σχεδόν 7 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση της ιδιοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης.

Συζήτηση

Παρουσιάζουμε τη σπάνια περίπτωση ενός νεαρού ασθενούς με ιδιοπαθή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και σύνδρομο Cohen. Αυτή είναι η πρώτη πλήρως περιγραφόμενη περίπτωση σε γνώση μας ασθενούς, ο οποίος μάλιστα επέζησε 7 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση.

Το σύνδρομο περιγράφηκε αρχικά από τον Dr Michael Cohen το 1973⁷. Πρόκειται για υπολειπόμενη αυτοσωμική διαταραχή (MIM 216550) η οποία υπερεκφράζεται στη Φινλανδία.⁸ Η τυπική κλινική εικόνα περιλαμβάνει ψυχοσωματική καθυστέρηση, μικροκεφαλία με ειδικά χαρακτηριστικά προσώπου, πρώιμη υποτονία και αμφιβληστρο-χοροειδική δυστροφία.^{8,9} Κοκκιοκυτταροπενία έχει επίσης καταγραφεί.¹⁰

Περισσότερες από μια γενετικές ανωμαλίες έχουν περιγραφεί και σε ορισμένες σειρές δεν έχουν περιγραφεί καν χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Αυτή που έχουν περισσότερο μελετηθεί αφορά μετάλλαξη του γονιδίου COH1¹¹ σε θέση του χρωμοσώματος 8q, το οποίο είναι συχνό στη Φινλανδία και ήταν ακριβώς το ίδιο και στον ασθενή μας.^{2,11} Υπάρχει κλινική και γονιδιακή ετερο-

γένεια στις σειρές ασθενών που έχουν περιγραφεί.

Το καρδιαγγειακό σύστημα μερικές φορές νοσει σε αυτούς τους ασθενείς, με αναφορές που αφορούν πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδος και επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας με την πάροδο των ετών.^{12,13}

Η εκδήλωση του συνδρόμου ποικίλλει και η διάγνωση παραμένει δύσκολη στη βρεφική ηλικία. Η πρόγνωση επίσης ποικίλλει και οι ασθενείς μπορούν να παραμείνουν σταθεροί και υγιείς ακόμη και σε προχωρημένη ηλικία.¹²

Αν και η πνευμονική υπέρταση έχει σχετισθεί με αυτό το σύνδρομο, κανένα περιστατικό δεν έχει περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία όπως με τη δική μας διερεύνηση και παρακολούθηση. Ο μηχανισμός της πνευμονικής υπέρτασης δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Αν και πηκτικολογικές διαταραχές, περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθεια και ασπληνία έχουν περιγραφεί σε ορισμένους ασθενείς, η πνευμονική υπέρταση φαίνεται να ήταν ιδιοπαθής στο δικό μας περιστατικό.

Αυτοί οι ασθενείς χρhζουν ειδικής αναισθησιολογικής προσέγγισης κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων λόγω ασυμμετρίας προσώπου και υποπλασίας της γνάθου που συνιστούν δύσκολη την ενδοτραχειακή διασωλήνωση.¹⁵

Η προτεινόμενη αγωγή στην πνευμονική υπέρταση περιλαμβάνει τη χορήγηση προστανοειδών είτε σε ενδοφλέβια μορφή είτε ως εισπνεύσιμη. Το Bosentan (Tracleer) είναι ένας πρόσφατα χρησιμοποιούμενος διπλός αναστολέας υποδοχέων ενδοθηλίνης ο οποίος αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών και την αγγειοσύσπαση του πνευμονικού αγγειακού δικτύου. Τυχαίοποιημένες μελέτες απέδειξαν βελτίωση των συμπτωμάτων και του λειτουργικού σταδίου όπως φαίνεται από τη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών, μειώνοντας ταυτόχρονα τη μέση πνευμονική πίεση και τις αγγειακές αντιστάσεις και αυξάνοντας την καρδιακή παροχή. Έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ζετή επιβίωση σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με epoprostenol.^{3,4,16} Το φάρμακο συνδέεται στην αλβουμίνη, μεταβολίζεται στο ήπαρ και εκκρίνεται με τη χολή. Η στενή παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων είναι απαραίτητη.

Το Sildenafil (Viagra), εκλεκτικός αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης-5, βελτιώνει την ικανότητα των ασθενών προς άσκηση, τις αιμοδυναμικές παραμέτρους και το λειτουργικό τους στάδιο.^{3,4} Πολλοί ασθενείς λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία.

Η παρακολούθηση ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα

κέντρα.¹⁷ Η επιβίωση σπανίως ξεπερνά τα 5 χρόνια. Στο δικό μας περιστατικό, το πρώτο πλήρως περιγραφόμενο περιστατικό πνευμονικής υπέρτασης στο σύνδρομο Cohen, η επιβίωση μετά την αρχική διάγνωση έφτασε σχεδόν τα 7 χρόνια. Δυστυχώς, η αμείλικτη πορεία της νόσου, η εγκατάσταση πολυανθεκτικής πνευμονίας και η επιλοίμωξη με τον ιό της χοίρειας γρίπης H1N1 προκάλεσαν τη δραματική επιδείνωση και τελικά το θάνατο στο νεαρό ασθενή μας.

Συμπερασματικά, κάθε νέα διάγνωση του συνδρόμου Cohen σε νεαρούς ασθενείς πρέπει να περιλαμβάνει ενδελεχή καρδιολογική διερεύνηση ώστε να αποκλεισθεί η παρουσία της πνευμονικής υπέρτασης, η οποία επιφέρει δυσμενή πρόγνωση.

Βιβλιογραφία

1. Kivitic-Kallio S, Norio R. Cohen syndrome: essential features, natural history, and heterogeneity. *Am J Med Genet* 2001; 102: 125-135.
2. Tahvanainen E, Norio R, Karila E, et al. Cohen syndrome gene assigned to the long arm of chromosome 8 by linkage analysis. *Nat Genet* 1994; 7: 201-204.
3. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009; 30: 2493-2537.
4. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of Bosentan with Epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004; 24: 353-359.
5. Higgins AD, Shaw CJ, Johnson JG, et al. Monoclonal antibody kit for identification of the novel 2009 H1N1 influenza A virus. *J Clin Microbiol*. 2010; 48: 2677-2682.
6. Smith SM, Gums JG. Antivirals for influenza: strategies for use in pediatrics. *Pediatr Drugs*. 2010; 12: 285-299.
7. Cohen M, Hall BD, Smith D, Graham B, Lamoert K. A new syndrome with hypotonia, obesity, mental deficiency, and facial, oral, ocular and limb abnormalities. *J Pediatr*. 1973; 83: 280-284.
8. Hurmerinta K, Pirinen S, Kovero O, Kivitic-Kallio S. Craniofacial features in Cohen syndrome: an anthropometric and cephalometric analysis of 14 patients. *Clin Genet*. 2002; 62: 157-164.
9. Thomaidis L, Fryssira H, Katsarou E, Metaxotou C. Cohen syndrome: two new cases in siblings. *Eur J Pediatr*. 1999; 158: 838-841.
10. Olivieri O, Lombardi S, Russo C, Corrocher R. Increased neutrophil adhesive capability in Cohen syndrome, an autosomal recessive disorder associated with granulocytopenia. *Haematologica*. 1998; 83: 778-782.
11. Douzou S, Petersen MB. Clinical variability of genetic isolates of Cohen syndrome. *Clin Genet*. 2011; 79: 501-506.
12. Kivitic-Kallio S, Eronen M, Lipsanen-Nyman M, Marttinen E, Norio R. Cohen syndrome: evaluation of its cardiac, endocrine and radiological features. *Clin Genet*. 1999; 56: 41-50.
13. Sack J, Friedman E. Cardiac involvement in the Cohen syndrome: a case report. *Clin Genet*. 1980; 17: 317-319.
14. Schlichtemeier TL, Tomlinson GE, Kamen BA, Waber LJ, Wilson GN. Multiple coagulation defects and the Cohen syndrome. *Clin Genet*. 1994; 45: 212-216.
15. Mehta Y, Schou H. The anaesthetic management of an infant with frontometaphyseal dysplasia (Gorlin-Cohen syndrome). *Acta Anaesthesiol Scand*. 1988; 32: 505-507.
16. Valerio CJ, Coghlan JG. Bosentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension with the focus on the mildly symptomatic patient. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5: 607-619.
17. Parcharidis G. Pulmonary hypertension. *Hellenic J Cardiol* 2011; 52: 381.