

Erken Koroner Aterosklerozu Nedeniyle Bypass Yapılan Homozigot Ailevi Hiperkolesterolemili Bir Olgu*

A CASE WITH HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA PERFORMED CORONARY BYPASS DUE TO PREMATURE CORONARY ARTERIOSCLEROSIS

Nurettin ÜNAL*, Mustafa KÖSECİK*, Gül SAĞIN SAYLAM*, Mustafa KIR*, Şebnem PAYTONCU*, Soner KUMTEPE*, Adnan AKÇORAL*, Yeşim ÖZTÜRK**, Nur ARSLAN**, Benal BÜYÜKGEBİZ**, Ömer KOZAN***, Öztekin OTO****

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji-Metabolizma Bilim Dalı**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı***

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı****

ÖZET

Düz deri ksantomaları ile belirti veren homozigot ailevi hiperkolesteroleminin en korkulan komplikasyonu erken koroner aterosklerozdur. Dokuz yıllık klinik izleminde diyet ve ilaçla plazma total kolesterol ve LDL düzeyleri düşürülemeyen, rutin kardiyolojik kontrolde efor testinin pozitif olması nedeni ile yapılan selektif koroner anjiyografide sağ ve sol ana koroner arterlerde darlık tespit edilen ve koroner bypass operasyonu yapılan ailevi hiperkolesterolemili 14 yaşındaki kız olgu sunuldu.

Anahtar sözcükler: Homozigot ailevi hiperkolesterolemi, erken koroner ateroskleroz, koroner bypass

SUMMARY

The most important complication of homozygous familial hypercholesterolemia that presents with plain skin xanthomas is premature coronary arteriosclerosis. We present a fourteen-year-old girl with familial hypercholesterolemia whose plasma total cholesterol and LDL levels remained high despite diet and antihyperlipidemic therapy during 9 years of following. She was asymptomatic, but her late routine exercise test positive, therefore selective coronary angiography was performed, which revealed atherosclerotic occlusion in the right and left main coronary artery. Then, the case was performed coronary bypass.

Key words: Homozygous familial hypercholesterolemia, premature coronary arteriosclerosis, coronary bypass

Nurettin ÜNAL

DEÜ Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı

35250, Inciraltı-İZMİR

Tel: 0 232 2595959/3617

Fax: 0 232 2599723

e-mail: unaln@deu.edu.tr

Çocukluk çağında koroner arter hastalığı nadirdir. Sıklıkla da konjenital koroner arter anomalileri, Kawasaki hastalığının komplikasyonu veya ailevi hiperkolesterolemiye bağlıdır. Ailevi Hiperkolesterolemi (AH), çocuklardaki kalıtsal hiperlipidemiler arasında en sık görülen otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Hastaların çoğu heterozigottur ve

doğumdan itibaren plazma total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyinde belirgin yükselme vardır. Oldukça nadir görülen homozigot AH'nin toplumdaki sıklığı 1/1.000.000'dir. Bu hastaların plazma kolesterol düzeyleri genellikle çok yüksektir (>600 mg/dl). Düz deri ksantomaları ile klinik belirti veren homozigot AH'nin en önemli ve korkulan komplikasyonu, sıklıkla

* Bu çalışma 3-6 Mayıs 2001 tarihinde Nevşehir'de Ulusal Pediatrik Kardiyoloji ve Kardiyak Cerrahi Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunuldu.

10 yaşından önce başlayan erken ve genellikle ikinci on yılda klinik bulgu veren koroner aterosklerozdur (1,2). Literatürde homozigot AH tedavisinde diyet, antihiperlipidemik ilaçlar, plazmaferezis, lipid aferezis, ileal by-pass ve portakaval şant gibi yöntemler denenmiş, ancak hastalığın klinik seyri üzerinde belirgin etkisi olmadığı görülmüştür (3-5).

OLGU

14 yaşındaki kız olgu, ilk kez beş yaşında iken iki yıl önce kalçasında başlayan ve giderek vücudun çeşitli yerlerine yayılan sarımsı noduler ve düz şişlikler nedeni ile kliniğimize getirilmişti. Hastanın fizik muayenesinde nodüler ve düz deri ksantomaları saptanmış, laboratuvar tetkiklerinde total kolesterol 772 mg/dl, LDL 571 mg/dl, lipid elektroforezinde β -lipoprotein %85.4 bulunmuş ve hasta Tip IIa Ailevi Hiperkolesterolemi tanısıyla diyet ve ilaç tedavisi başlanarak klinik izleme alınmıştı. Soygeçmişinde annenin trafik kazasından öldüğü; babanın sağ ve sağlıklı olduğu ve aralarında akrabalık olmadığı; iki ağabeyin sağ ve sağlıklı; dedenin amcalarından birinin benzer yakınmaları olduğu ve 16-17 yaşlarında öldüğü öğrenildi. Baba ve iki ağabeyin plazma lipid düzeyleri normaldi.

Klinik izlemin sekizinci yılında yakınması olmayan hastanın fizik muayenesinde ağırlık 54 kg (50-75 p), boy 157 cm (25-50 p), nabız 62/dk, kan basıncı 130/70 mmHg, femoral nabızlar +/+ , diz, dirsek, el ve ayakta daha belirgin olmak üzere vücudun çeşitli yerlerinde yaygın nodüler şişlik tarzında tendon ve düz deri ksantomaları (Şekil 1-3), dinlemekle sol 4.IKA'da erken diastolik üfürüm mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 13.5 gr/dl, hematokrit %42, total kolesterol 494 mg/dl, LDL-Kolesterol 445 mg/dl, HDL-Kolesterol 39 mg/dl ve trigliserid 51 mg/dl idi. Ekokardiyografide 1° aort yetersizliği saptandı. İstirahat EKG'si normaldi. Hiperkolesterolemisi nedeni ile yapılan yıllık rutin eforlu EKG kontrolünde belirgin ST çökmesi saptanması üzerine yapılan selektif koroner anjiyografilerinde sol ana koroner arterde %50 darlık (Şekil 4), aort kökü enjeksiyonlarında hafif aort yetersizliği saptandı. Darlık sol ana koroner arterde orifise çok yakın olduğu için koroner bypass kararı

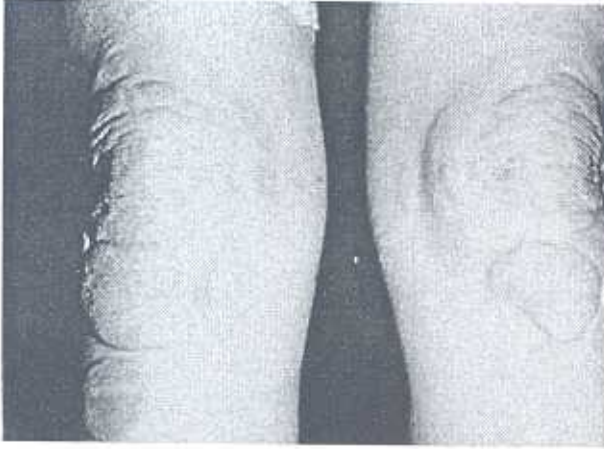
alındı, ancak ailenin ameliyatı kabul etmemesi nedeni ile yakın klinik izlem, tıbbi tedavi ve acil durumda kullanılmak üzere sublingual izosorbit dinitrate tedavisi önerildi. Önerilere rağmen kontrole gelmeyen, tanıdan dokuz ay sonra günlük aktivitelerle ortaya çıkan göğüs ağrıları ve bayılma yakınmaları başlayan hastaya ilk anjiodan 18 ay sonraki başvurusunda yapılan ikinci selektif koroner anjiyografilerinde sol ana koroner arterde ki %50 darlığa ek olarak, sağ koroner arter orifiste de %70-80 darlık saptandı (Şekil 5). Acilen koroner bypass ameliyatı yapıldı. Bypass sonrası yakınmaları kaybolan, eforlu EKG bulguları normal olan hasta hiperkolesterolemisi için tıbbi tedavi ile izlemde olup, lipid aferezisi yapılması planlandı.



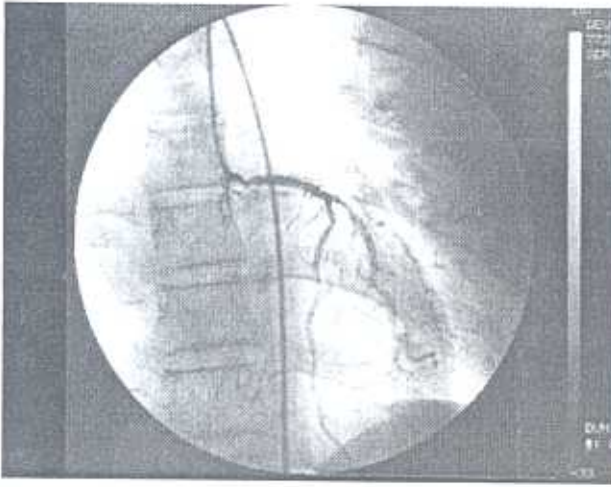
Şekil 1. Elde nodüler şişlik tarzında tendon ksantomaları



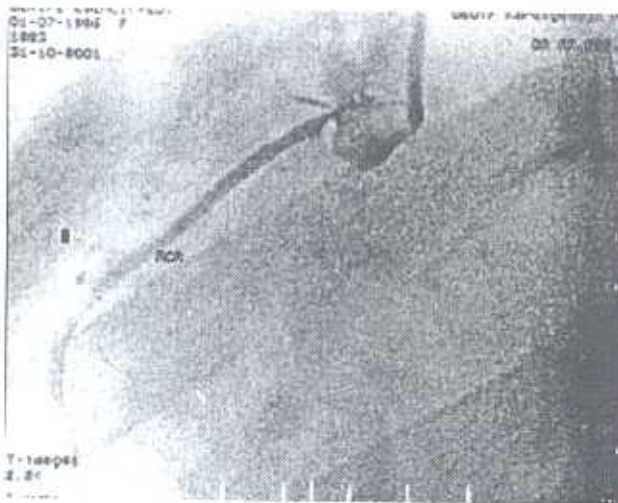
Şekil 2. Ayakta nodüler şişlik tarzında tendon ksantomaları



Şekil 3. Diz etrafında düz deri ksantomaları



Şekil 4. Selektif sol koroner anjiyografi



Şekil 5. Selektif sağ koroner anjiyografi

TARTIŞMA

Çocuklarda nadir tanımlanan koroner ateroskleroz, yüksek plazma LDL-kolesterol düzeyleriyle yakından ilişkilidir. En önemli nedeni ise AH'dir (1). Heterozigot AH'li erişkinlerde sık görülen nodüler tendon ksantomaları, ksantolesma ve arkus kornea homozigot AH'li çocuklarda oldukça nadir görülür. Homozigot AH'li hastalarda ise genellikle altı yaşa kadar ortaya çıkan düz deri ksantomaları tipiktir. Koroner ateroskleroz, heterozigot AH'li olgularda genellikle 4 veya 5. on yılda klinik bulgu verirken, homozigot AH'li olgularda ilk on yılda oluşmaya başlamakta, ikinci on yılda klinik bulgu vermektedir. Homozigot AH'li hastaların çoğu 30 yaşından önce miyokard enfarktüsü nedeni ile ölmektedir (1,2). Olgumuz ise ilk kez üç yaşında iken başlayan düz ksantomalar nedeni ile 5 yaşında yapılan tetkikler sonucu AH tanısı konulması, ikinci on yılda selektif koroner anjiyografi ile de doğrulanan klinik olarak erken koroner ateroskleroz bulgusu vermesi ile homozigot AH için tipiktir.

Heterozigot AH, diyet (I. aşama ile başlanıp II. aşama ile devam edilir) ve antihiperlipidemik ajanların (safra asidi bağlayıcılar, statinler) birlikte kullanımıyla başarılı şekilde tedavi edilebilmekte iken homozigot AH' de ise diyet ve ilaçların hastalığın klinik seyri üzerinde belirgin etkisi yoktur. Bu hastalarda plazmaferez, lipid aferezisi, ileal bypass ve portakaval şant gibi tedaviler önerilmektedir (3-8). Karaciğer transplantasyonu ise birkaç olguda başarılı olmuştur (2). Barbagallo ve arkadaşlarının çalışmasında homozigot AH'li iki hastada lipid aferezisinin etkili olduğu ileri sürülmüştür (6). Türkiye'de Yüksel ve arkadaşları homozigot AH'li iki olguda uyguladıkları plazma değişimi yönteminde başarılı olamadıklarını bildirmişlerdir (7). Olgumuzun dokuz yıllık klinik izleminde, diyet (II. aşama) ve antihiperlipidemik ilaçlar (kolestramin, lovostatin, provostatin) kullanıldı, ancak hastanın kolesterol düzeylerinde belirgin iyileşme gözlenmedi. Bu nedenle Türkiye'de çok az merkezde uygulanmakta olan lipid aferezisinin bu hastamızda uygulanması Çocuk Gastroenteroloji ve Metabolizma bölümünce planlandı.

Homozigot AH'li hastaların aortik kapak disfonksiyonu, hiperkolesterolemiminin koroner arterler yanında aort kapağını da etkilediğini göstermektedir. Kawaguchi ve arkadaşlarının çalışmasında AH'e erken aterosklerozisin aort kökünü etkilediği ve bu "hiperkolesterolemik valvülopati"nin özellikle homozigot formda hastalığın ön bulgusu olduğu bildirilmiştir (9). Olgumuzda, ekokardiyografide saptanan ve kalp kateterizasyonu ile de doğrulanan aort kapak yetersizliği hastalığının bir bulgusudur.

Kliniğimizde izlenmekte olan beş homozigot AH olgu altı ayda bir lipid profili yanında EKG, telekardiyografi, ekokardiyografik değerlendirmeler, yılda bir rutin eforlu EKG ile takip edilmektedir. Rutin eforlu EKG'si klinik yakınması yokken pozitif bulunan olgumuzun yapılan ilk selektif koroner anjiyografisinde sol ana koroner arterde %50 ve klinik yakınmaları ortaya çıktığında yapılan ikinci selektif koroner anjiyografisinde sol koroner darlığa ek olarak sağ koroner arterde de %70-80 darlık tespit edildi. Koroner arter darlıklarının çok proksimalde olması ve anjio esnasında bile ST değişikliklerinin olması nedeni ile koroner bypass kararı alındı ve yapıldı. Olgumuz literatürde çocukluk yaş grubunda koroner ateroskleroz nedeni ile cerrahi koroner bypass yapılan çok az sayıda olgudan biridir.

Koroner aterosklerotik darlıklar cerrahi bypass, perkütan transkateter koroner anjiyoplasti (PTCA) ve /veya stent uygulaması ile tedavi edilebilmektedir (10). McCauley ve arkadaşları akut antero-lateral miyokard enfarktüsü geçiren AH'li 16 yaşındaki bir erkek hastada sol anterior desendan koroner arter tıkanıklığını PTCA ve stent uygulaması ile düzeltmişlerdir (11). Windhagen-Mahnert ve arkadaşları ise göğüs ağrısı ile gelen ve sağ koroner arter proksimalinde %90 darlık tespit edilen homozigot ailevi hiperkolesterolemili 15 yaşındaki bir kız hastada balon dilatasyonu ve stent uygulaması ile komplikasyon olmadığını ve bu uygulamanın çocuklarda başarılı olduğunu göstermişlerdir (12). Bonnet ve arkadaşları ise çeşitli nedenlerle ana koroner arterleri tıkalı olan çocuklarda cerrahi koroner bypassın emniyetli ve etkin

olduğunu orta süreli izlemde bildirmişlerdir (13).

Sonuç olarak, klinik seyrinde diyet ve ilaçların etkisiz olduğu homozigot AH, erken dönemde koroner ateroskleroza ve miyokard enfarktüsünden ölüme neden olabilmektedir. Bu hastaların izleminde biyokimyasal tetkikler kadar, EKG, telekardiyografi, ekokardiyografi ve eforlu EKG yapılması yararlıdır. Eforlu EKG pozitif olgularda ise selektif koroner anjiyografi ile koroner arterlerin değerlendirilmesi gereklidir. Aterosklerotik darlıklar için koroner bypass, PTCA ve stent alternatiflerinden biri tedavi olarak uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Gidding SS. Preventive pediatric cardiology. Tobacco, cholesterol, obesity, and physical activity. *Pediatric Clinics of North America* 1999;46:253-262.
2. Tereshakovec AM, Cootes PM, Cortner JA. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin MA (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia, WB. Saunders; 1996;p:1319-1320.
3. Kwiterovich PO. Identification and treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *Am J Cardiol* 1993;72:30-37.
4. Shamir R, Fisher EA. Dietary therapy for children with hypercholesterolemia. *Am Fam Physician* 2000;6:675-682.
5. Duplaga BA. Treatment of childhood hypercholesterolemia with HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 1999;33:1224-1227.
6. Barbagallo CM, Averna MR, Dimarco T, et al. Effectiveness of cascade filtration plasmapheresis in two patients affected by familial hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Apheresis* 1995;10:96-100.
7. Yüksel B, Karademir M, Yılmaz M ve ark. Ailevi homozigot hiperkolesterolemili iki olgu ve tedavide plazma değişimi yönteminin uygulanması. *İst Çocuk Klin Derg* 1994;29:123-126.
8. Ülgen MS, Gürkan F, Toprak N. Familial homozigot hiperkolesterolemili olgular ve kardiyovasküler değerlendirme. *Medikal Network Kardiyoloji* 2001;8: 214-217.

9. Kawaguchi A, Miyatake K, Yutani C, et al. Characteristic cardiovascular manifestation in homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1999;137:410-418.
10. Pihkala J, Nykanen D, Freedom RM, et al. Intervantional cardiac catheterization. *Pediatric Clinics of North America* 1999;46:441-463.
11. McCauley KM, Schanne LC, Wilensky RL. Case study: analysis of an acute anterior-lateral myocardial infarction in a 16-year-old patient with familial hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Nurs* 1999;13:114-118.
12. Windhagen-Mahnert B, Paul T, Offner G, et al. Severe stenosis of the right coronary artery in a 15-year-old girl with type IIa hypercholesterolemia: successful treatment with stent implantation. *Z. Kardiol* 1997;86:727-731.
13. Bonnet D, Bonhoeffer P, Sidi D, et al. Surgical angioplasty of the main coronary arteries in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:352-357.