

Hipoalfalipoproteinemiye Bağlı Sol Ana Koroner Arter Tam Tıkanıklığı Saptanan 17 Yaşındaki Bayan Olgusu Sunumu

Y. Doç. Dr. M. Kemal EROL, Y. Doç. Dr. Engin BOZKURT, Y. Doç. Dr. Mahmut AÇIKEL,
Prof. Dr. Sebahattin ATEŞAL

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

ÖZET

Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-K) düzeyi düşüklüğü ile koroner arter hastalığı (KAH) riski arasında ters yönlü ilişki mevcuttur. Aşırı derecede düşük HDL-K düzeyleri ile karakterize olan bazı hipoalfalipoproteinemi formları erken KAH gelişimi ile ilişkilidir. Bu makalede 17 yaşında akut miyokard infarktüsü geçiren ve sol ana koroner arter (LMCA) tam tıkanıklığı saptanan bayan olgu sunulmuştur. Başarılı koroner anjiyoplasti ve stent uygulaması ile akım sağlanan hasta, kalp yetersizliğinden 4üncü ayda kaybedildi. Ateroskleroz dışında hiçbir KAH sebebi saptanmadı. Hasta oldukça düşük HDL-K düzeyine sahipti, LDL-K ve trigliserid düzeyleri normaldi (HDL-K 2 mg/dL, LDL-K 92 mg/dL, total kolesterol 130 mg/dL, trigliserid 180 mg/dL). Ailesinde düşük HDL-K düzeyi saptanmaması olguda primer hipoalfalipoproteinemi olduğunu düşündürmektedir. Kromozomal analiz yapılamamasına rağmen hipoalfalipoproteinemilerin diğer formlarında KAH görülmediği için, bu olguda apo A₁ gen düzenlenme bozukluğu, Apo-A₁IZAVALLA (Leu₁₅₉→Pro) and Apo-A₁PISA (Leu₁₄₁→Arg) gibi spesifik bir nokta mutasyonu veya frameshift mutasyona bağlı primer hipoalfalipoproteinemi olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Koroner ateroskleroz, hipoalfalipoproteinemi

Yapılan birçok araştırmada yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-K) düzeyi ile koroner arter hastalığı (KAH) arasında zıt yönlü ilişki saptanmıştır. National Cholesterol Education programına göre 35 mg/dL' nin altındaki HDL-K düzeyleri düşük kabul edilmiştir. Framingham çalışmasında 35 mg/dL'nin altında HDL-K düzeyine sahip bireylerde 65 mg/dL'nin üzerinde HDL-K düzeyine sahip kişilere göre koroner arter hastalığı gelişme riskinin 8 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. HDL-K düzeyindeki her 1 mg/dL artışın koroner arter hastalığı riskini erkeklerde %2, kadınlarda %3 azalttığı gösterilmiştir (1-4).

Bu makalede akut miyokard infarktüsü nedeni ile yatırılan ve sol ana koroner arter (LMCA) total tıkanıklığı saptanan 17 yaşında hipoalfalipoproteinemili bir bayan olguyu sunmayı amaçladık.

OLGUNUN BİLDİRİMİ

Onyediy yaşında bayan hasta acil polikliniğe tipik göğüs ağrısı, nefes darlığı ve kollarında uyuşma şikayeti ile başvurdu. Başvurmadan yaklaşık iki hafta önce 3-5 dakika sürüp geçen benzer özellikte bir ağrısı olduğu öğrenildi. Acil polikliniğe başvurduğunda yaklaşık 15 saatir ağrısı devam etmekteydi ve son 5 saatir de nefes darlığı başlamıştı.

Sigara kullanmıyor, hipertansiyon, diabetes mellitus, ailede prematür KAH anamnezi yok, menstrüal siklusları düzenli, başka bir hastalık öyküsü yoktu.

Fizik muayenesinde tansiyon arteriyel 80/50 mmHg, nabız 115/dk, S₃ galo ve her iki akciğerde orta zonlara kadar yaygın kreptan raller mevcuttu.

Elektrokardiyografide Ritm sinüzal, hız 115/dk, Aks+110° D₁ derivasyonunda 1 mm, aVL'de 3 mm ST segment yüksekliği, V₁-V₄ patolojik Q dalgası ve 1 mm ST segment yüksekliği, D₂,D₃,aVF'de resiprokal ST segment çökmesi mevcuttu (Şekil 1). Transtorasik ekokardiyografide; kalp boşlukları normal genişlikte, apeks akinetik, septum ileri derecede hipokinetik, ejeksiyon fraksiyonu 0.38 bulundu. Göğüs röntgenogramında kardiyotorasik oran normal, pulmoner vasküler diskrepensi ve her iki akciğerde buzlu cam görüntüsü mevcuttu. Serum kreatin kinaz (CK): 632 IU/L, CK-MB: 67 IU/L, MB/CK:11, aspartat amino transferaz (AST): 54U/L, laktik dehidrogenaz (LDH): 282 U/L, beyaz küre sayısı:13500/mm³,total kolesterol:130 mg/dL, trigliserid: 180 mg/dL, HDL-K: 2 mg/dL, LDL-K: 92 mg/dL idi.

Klinik ve laboratuvar bulgularına göre akut miyokard infarktüsü tanısı konan hastaya acilen koroner anjiyografi yapıldı ve sol ana koroner arterin ostiyumdan 1 cm sonrasında tam tıkalı olduğu, sol ön inen arter ve sirkumfleks arterin opak madde ile dolmadığı,sağ koroner arterin normal olduğu saptandı (Şekil 1a). Sağ koroner anjiyografi esnasında sol ön inen arter retrograd TIMI II akımla dolmakta idi, sirkumfleks arterde retrograd doluş yoktu. Koroner anjiyoplastiye geçildi. Kılavuz tel total oklüzyondan sol ön inen artere yönlendirildiğinde sol ön inen arter ve sirkumfleks arterin anterograd TIMI I akım ile dolmaya başladığı saptandı. Ana koroner arter içinde balon şişiril-

Alındığı tarih: 11 Temmuz, revizyon 29 Ağustos 2000
Yazışma adresi: Y. Doç. Dr. M.Kemal Erol, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 25050 Erzurum
Tif: (0 442) 233 1122-2105 E-Mail: mkerol@superonline.com

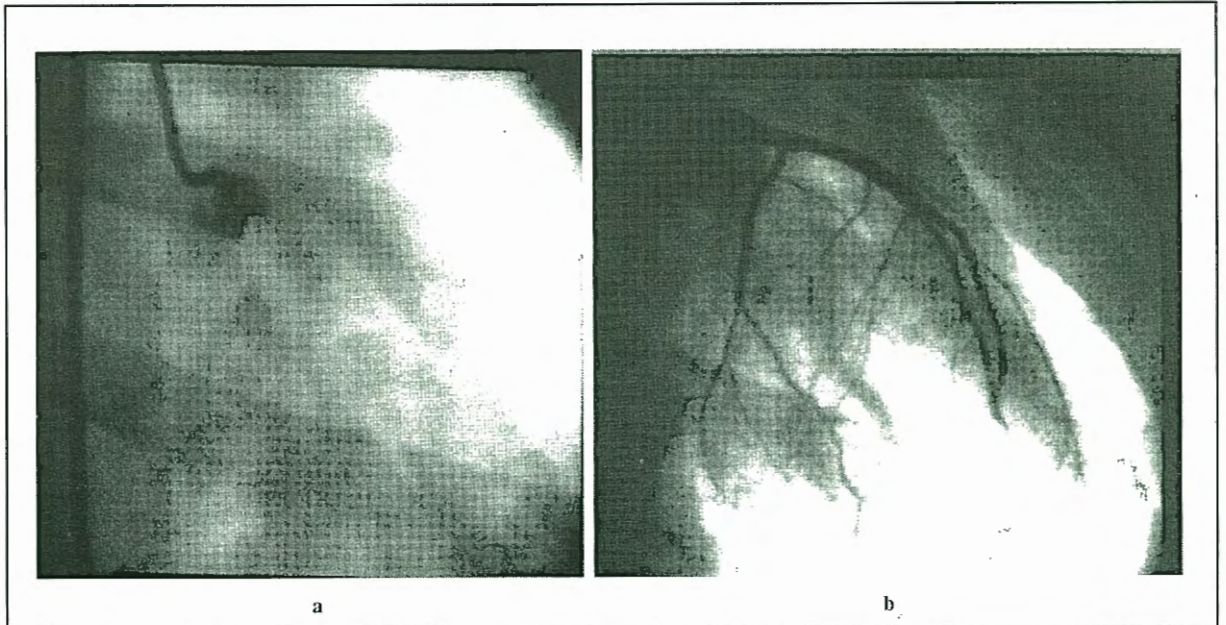
mesini takiben sirkumfleks arterde TIMI III, sol ön inen arterde TIMI I akım ve sol ön inen arter başlangıcında % 90 darlık gözlemlendi. Sol ön inen arter proksimaline anjiyoplasti ve sirkumfleks arter ağzını etkilemeyecek şekilde stent yerleştirildi (Şekil 1b). İşlem sonrası 48 saat süre ile intraaortik balon pompası uygulandı. 4. günde S₃, 5. günde pulmoner raller tamamen kayboldu. Onikinci günde yapılan anjiyografik kontrolde damarlar açıldı ancak sol ventrikül apeksi anevrizmatik, septum ve anterolateral segment akinetik, diyastol sonu basıncı 30 mmHg bulundu, 13. günde taburcu edildi. İki ay sonra NYHA grup IV kalp yetersizliği ile yatırıldı, ekokardiyografide sol ventrikül normalden geniş ejeksiyon fraksiyonu %25 bulundu. Medikal tedavi ile rahatlatılarak taburcu edildi. Dördüncü ayda terminal kalp yetersizliği ile kaybedildi.

TARTIŞMA

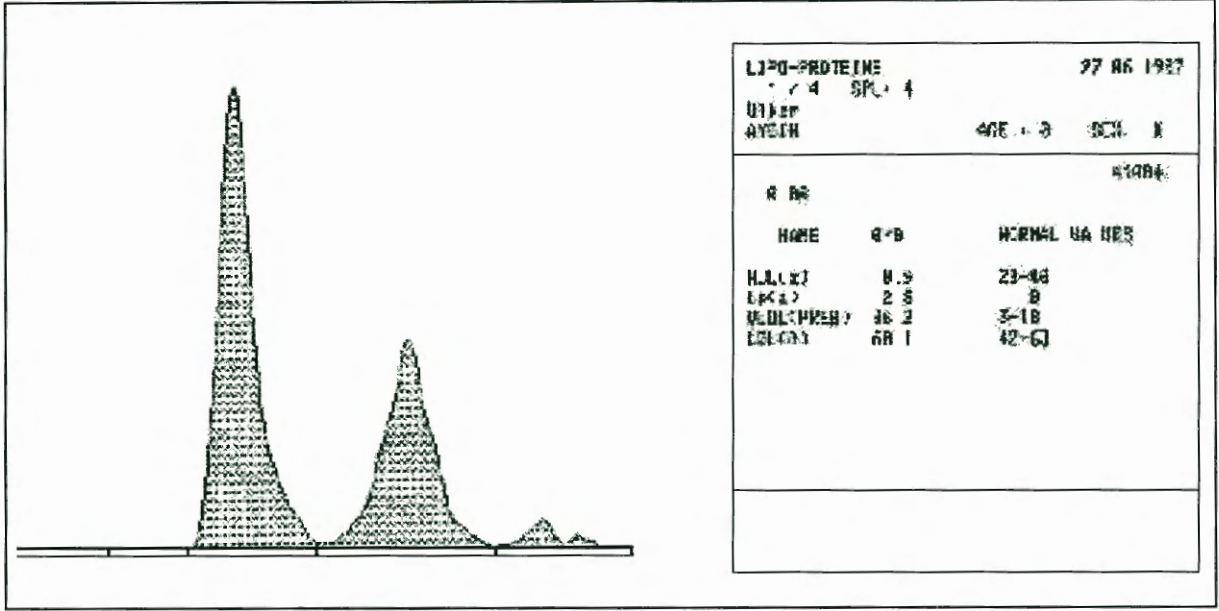
Kadınlarda menoz öncesi dönemde KAH erkeklerle göre belirgin olarak daha düşüktür. Kadınlarda koroner morbidite ve mortalite erkekleri on yıl geriden izlemektedir (5). Bu farklılık östrojenin koruyucu etkisine bağlıdır ve postmenopozal dönemde de hormon replasman tedavisi ile yararlı sonuçlar bildirilmiştir (6,7). Onyediy yaşında koroner risk faktörü olmayan bayan hastada gelişen akut miyokard infarktüsü öncelikle ateroskleroz dışı infarktüs sebeplerini düşündürmektedir. Olguda fizik muayene ve laboratuvar incelemelerinde koroner arterleri tutan emboliler, konjenital koroner anomaliler, uzun süren spazmlar, in situ tromboza sebep olan hastalıklar, koroner arterit gibi ateroskleroz dışı hiçbir sebep

tespit edilmedi. Plazma koagülasyon faktörleri, protein-C ve protein-S düzeyleri normal idi. Trombositoz yoktu. Kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı normal bulundu. Tüm bunlar hastanın trombüs eğilimine artış yapan bir nedene bağlı akut miyokard infarktüsü olmadığını göstermektedir. Ayrıca olaydan iki hafta önce de benzer karakterde bir ağrısının olması koronerleri tutan akut emboliye bağlı infarktüs tanısından uzaklaştırmaktadır. HDL-K düzeyinin normalden çok düşük olması, lipoprotein elektroforesinin de bunu desteklemesi (Şekil 2) familial hipoalfalipoproteinemiye bağlı bir ateroskleroz gelişimini akla getirmiştir. Hastanın anne, baba ve 5 kardeşinden alınan kan örneklerinde normal düzeylerde HDL-K saptanması (35 mg/dL ile 52 mg/dL arası) familial hipoalfalipoproteinemi olmadığını göstermektedir.

Sigara içimi, anabolik steroidlerin kullanımı, beta bloker ilaç kullanımı ve diyetle aşırı çoklu doymuş yağ bulunması serum HDL-K düzeyini düşürebilir. Bunun dışında HDL-K'ün yapısal proteini apo-A₁ veya kolesterol ester formasyonundan sorumlu enzim lesitin-kolesterol asil transferaz'ın yapı ve fonksiyonundaki genetik bozukluklar düşük HDL-K düzeyine sebep olabilir (8,9). Tangier hastalığı, balık gözü hastalığı ve LCAT eksikliğinde düşük HDL-K düzeyleri mevcuttur ancak koroner arter hastalığı riskinde artma yoktur (8,10). Korneal ve tonsiller li-



Şekil 1. Koroner anjiyografide sol ana koroner arterde tam tıkanıklık (a) ve anjiyoplasti sonrası (b)



Şekil 2. Olgunun lipoprotein elektroforezi görülmektedir

pid depolanması, buğulu kornea gibi klinik durumların olgumuzda olmaması da bu tanılardan uzaklaştırmıştır. Apo-A₁ geninde Arg₁₇₃→Cys(Milano), Pro₁₆₅→Arg, Pro₁₄₃→Arg şeklinde nokta mutasyonlara bağlı HDL-K düzeyi düşüklüğü bildirilmiştir ancak bu mutasyonlarda da kişilerin hızlanmış ateroskleroz riski olmadığı bilinmektedir (8,10). Apo-A₁ frameshift mutasyonu ve Apo-A₁/C_{III} inversiyon bozukluğu, Apo-A₁/C_{III}/A_{IV} yokluğu şeklindeki Apo-A₁ gen düzenlemelerinde koroner kalp hastalığı riskinde artma bildirilmiştir (8,11,12). Apo-A₁ ZAVALLA (Leu₁₅₉→Pro) ve Apo-A₁ PISA (Leu₁₄₁→Arg)'nın homozigot formlarında prematür koroner arter hastalığı rapor edilmiştir (13,14). Bu olguda genetik kromozomal analiz yapılamamasına karşın; ailede prematür koroner arter hastalığı anamnezinin olmaması, anne, baba ve kardeşlerinin normal HDL-K düzeylerine sahip olması Apo-A₁ gen mutasyonuna bağlı benzer bir durumun varlığını düşündürmektedir. Hipoalfalipoproteinemiye bağlı KAH gelişimi ile ilgili literatürde tek veya birkaç olguluk vaka sunumları mevcuttur (13-14). Sistemik bir lipid metabolizma bozukluğunda yaygın ateroskleroz gelişimi beklenebilir. Ancak bizim olgumuzda tek damarda ciddi lezyon saptanmıştır. Bunun hastanın çok genç olmasına bağlı olabileceğini, muhtemelen stabil olmayan bir plağın yırtılmasına bağlı çok erken klinik bulgu verdiği için tek damar lezyonu saptandığını düşünmekteyiz.

Sol ana koroner arter tam tıkanıklığı seyrek görülen bir durumdur ve kötü prognoza sahiptir. Çok iyi bir kolateral varlığında kronik total oklüzyonda sol ventrikül fonksiyonları korunabilir. Akut tıkanmalarda akut miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok veya sıklıkla ani kardiyak ölüm görülür. Zamanında hastaneye ulaşan olgularda koroner bypass veya koroner anjiyoplasti ile yaşam mümkün olmaktadır. Bizim olgunun anjiyografik bulguları sol ön inen arter proksimalinde rüptüre olan plak üzerine oturan trombüsün proksimale doğru ilerlemesi ile LMCA ve sirkumfleks arterlerin de tıkanıldığını göstermekte idi. TIMI-2 kollateral akım olması ani kardiyak ölümlü önlemiştir, ancak başarılı koroner revaskülarizasyona rağmen hasta oldukça geç dönemde geldiği için ventrikül fonksiyonlarında ileri derecede bozulma ve neticesinde kalp yetmezliği gelişmiştir.

KAYNAKLAR

1. Farmer AJ, Gotto AM: Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease. Braunwald E (ed). Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, WB Saunders, 1997;1126-59
2. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham Study. Am J Med 1977;62:707-14
3. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al: High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Circulation 1989;79:8-15

4. **Vega GL, Grundy SM:** Hypoalphalipoproteinemia (low high density lipoprotein) as a risk factor for coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:209-16
5. **Douglas FS:** Coronary Artery Disease in Women. In: Braunwald E. eds. *Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: W.B.Saunders 1997;1704-14
6. **Dallongeville J, Marecaux N, Isores D, Zylbergberg G, Fruchart JC, Amouyel P:** Multiple coronary heart disease risk factors are associated with menopause and influenced by substitutive hormonal therapy in a cohort of French women. *Atherosclerosis* 1995;118:123-33
7. **Bruckert E, Turpin G:** Estrogens and progestins in postmenopausal women: influence on lipid parameters and cardiovascular risk. *Horm Res* 1995;43:100-3
8. **Mahley RW:** Aterogenezin hücresel ve moleküler biyolojisi kolesterol taşınması ve lipoprotein metabolizması. İstanbul, Merck&Co 1993;154
9. **Mahley RW, Bersot TP:** Low levels of high-density lipoproteins in the Turkish population: a risk factors for coronary heart disease. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999;27:37-43
10. **Davignon J, Genest J:** Genetics of lipoprotein disorders. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 1998; (27):521-50
11. **Peacock RE, Hamsten A, Johansson J, Nilson-Ehle P, Humphreys SE:** Association of genotypes at the apolipoprotein AI-CIII-AIV, apolipoprotein B lipase gene loci with coronary atherosclerosis and high density lipoprotein subclasses. *Clin Genet* 1994;46:273-82
12. **Ordovas JM, Schaefer EJ, Salem D, et al:** Apolipoprotein A-I gene polymorphism associated with premature coronary artery disease and familial hypoalphalipoproteinemia. *N Engl J Med* 1986;314:671-7
13. **Miller M, Aiello D, Pritchard H, Friel G, Zeller K:** Apolipoprotein A-I (Zavalla)(Leu159→Pro): HDL cholesterol deficiency in a kindred associated with premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1247-7
14. **Miccoli R, Zhu YH, Daum U, et al:** A natural apolipoprotein A-I variant, apoA-I(L141R)Pisa, interferes with the formation of high density lipoproteins (HDL) but not with the formation of pre beta 1 -HDL and influences efflux of cholesterol into plasma. *J Lipid Res* 1997;38:1242-53