

Tromboz ve kanama riski birlikteliği olan ağır tip hemofili A ve ALCAPA sendromu

Ayşegül Ünüvar¹, Ömer Devocioğlu², Aygün Dindar², Emin Tireli³, Selim Gökçe⁴, Nevin Yalman⁵, Sema Anak², Enver Dayıoğlu⁶

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Profesörü,

³Kalp ve Damar Cerrahisi Doçenti, ⁴Pediyatri Araştırma Görevlisi, ⁵Pediyatri Doçenti, ⁶Kalp ve Damar Cerrahisi Profesörü

SUMMARY: Ünüvar A, Devocioğlu Ö, Dindar A, Tireli E, Gökçe S, Yalman N, Anak S, Dayıoğlu E. (Department of Pediatrics, Istanbul University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey). Risk of thrombosis and hemorrhage in a patient with severe hemophilia A and ALCAPA syndrome: a case report. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002; 45: 237-241.

Angiography was planned to confirm the diagnosis in a 13-month-old boy with the presumptive diagnosis of ALCAPA syndrome (anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery). In laboratory tests before the procedure, aPTT test was measured extremely long, and severe hemophilia A was diagnosed. With the factor VIII support, coronary angiography was done, and ALCAPA syndrome was confirmed. After the procedure, a thrombosis developed in the femoral artery but it resolved the next day following IV heparin infusion. With the Factor VIII infusion, "Takeuchi operation (intrapulmonary re-rotting)" was applied, and Factor VIII was used for the next 23 days after the operation. No complication developed during the postoperative period. In the 11 months since the operation, clinical and echocardiographical findings of the patient improved successfully. The rare association of ALCAPA syndrome and hemophilia A is emphasized.

Key words: ALCAPA, hemophilia, cardiomyopathy, bleeding diathesis, coronary.

ÖZET: Kalp yetersizliği ile başvuran, ekokardiografisinde dilate kardiyomiyopati ve sol koroner arter çıkış anomali saptanan ve ALCAPA sendromu (anormal yerleşimli sol koroner arterin pulmoner arterden çıkışı) ön tanısı konan 13 aylık erkek çocuğa kesin tanı için anjiyografi yapılması planlandı. Bu inceleme öncesi yapılan incelemelerinde aPTT'de belirgin uzama tespit edilen hastaya ağır tip hemofili A tanısı kondu. Faktör VIII desteği ile anjiyografisi yapılan ve ALCAPA sendromu tanısı kesinleşen hastada, anjiyografi sonrası femoral arterde tromboz gelişti. İntravenöz heparin tedavisi ile ikinci gün trombozu kaybolan hastanın tromboz etiyolojisinde bir neden belirlenemedi. Yaklaşık iki hafta sonra hastaya "Takeuchi ameliyatı" (intrapulmoner "re-rotting") yapıldı. Faktör VIII desteği toplam 23 gün uygulandı ve bu tedavi ile herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Ameliyat sonrası 11. ayında olan hastanın klinik ve ekokardiografik bulguları belirgin olarak düzeldi. ALCAPA sendromu ve hemofili A'nın seyrek görülen birlikteliği yanında dilate kardiyomiyopati tanısı konulan vakalarda ALCAPA sendromunun unutulmaması gereği vurgulandı. Ayrıca tromboz gelişmiş ağır tip hemofili hastasının hemostazını normal sınırlarda sürdürmenin zorlukları anlatıldı.

Anahtar kelimeler: ALCAPA sendromu, hemofili, kardiyomiyopati, kanama diyatezi, koroner.

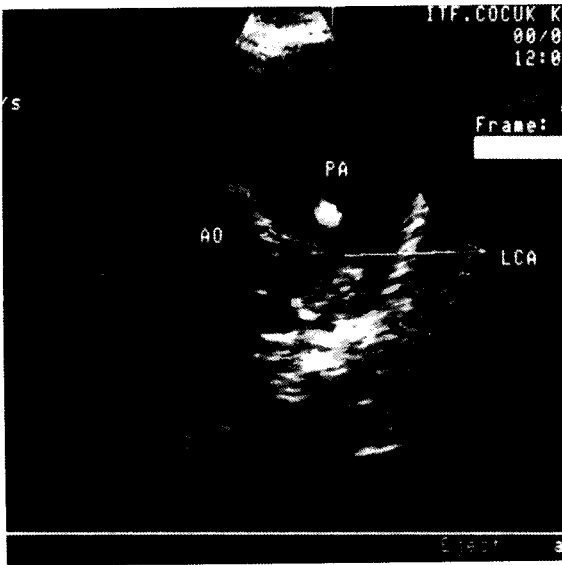
ALCAPA (Anomalous origin of the Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery) sendromu anormal yerleşimli sol koroner arterin pulmoner arterden çıkışı ile karakterize, konjenital kalp hastalıklarının %0.5'ini oluşturan, seyrek görülen bir tipidir¹. Bland-White-Garland sendromu olarak da bilinen bu sendroma her 300.000 canlı doğumda bir rastlanır. İnfantil ve erişkin tip olmak üzere iki ayrı alt tipi vardır. Erişkinde prevalans 1-5/10.000 oranında bildirilmektedir². İnfantil tipte prognoz genellikle kötüdür, erken dönemde cerrahi girişim hayat kurtarıcı olabilir³. Bu yazıda kalp yetersizliği tablosunda başvuran, ALCAPA sendromu ve ağır tip hemofili A tanısı konan 13 aylık erkek hasta sunulmaktadır.

Vaka Takdimi

Doğumundan beri inlemeli solunum, terleme ve öksürük şikayetleri olan hastanın öyküsünden 5.5 aylık iken yapılan ekokardiografisinde dilate kardiyomiyopati, triküspid yetersizliği ve patent foramen ovale saptanarak ve digoksin, kaptopril, furosemid ve karnitin tedavisi başlandığı öğrenildi. Bir yaşında tekrarlanan ekokardiografisinde sol koroner arter çıkış anomalisi düşünülüp fakültemiz Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'na anjiyografi için gönderilen 13 aylık erkek hastaya ekokardiyografi yapıldı, dilate kardiyomiyopati ve sol koroner arterden pulmoner artere

retrograd akım saptandı ve ALCAPA sendromu ön tanısı konuldu (Şekil 1). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %40 olarak ölçüldü. Kesin tanı için anjiyografisi planlanan hastanın anjiyografi öncesi yapılan incelemelerinde aPTT uzunluğu saptandı ve iki kez tekrarlanan faktör VIII (FVIII) düzeyinin %1'in altında saptanması üzerine hastaya "ağır tip hemofili A" tanısı konuldu. Ayrıca, edinsel hemofili tanısını ayırt etmek için faktör VIII inhibitör taraması da yapıldı ve negatif bulundu. Soy geçmişinde hemofili veya başka bir hemostaz bozukluğu olan kişiler tanımlanmıyordu. Faktör VIII replasmanı ile anjiyografi yapılan hastada anormal yerleşimli sol koroner arterin pulmoner arterden çıktığı görülüp ALCAPA sendromu tanısı kesinleştirildi ve sol ventrikül dilatasyonu ile beraber mitral kapakta hafif yetersizlik saptandı. Sağ ve sol koroner arter arasında orta derecede kollaterallerin gelişmiş olduğu görüldü. Ancak anjiyografik inceleme sonunda giriş yeri olan sağ bacakta dolaşım bozukluğu ortaya çıktı ve Doppler ultrasonografide sağ femoral arterde tromboz geliştiği belirlendi. Tromboz oluşumu nedeniyle FVIII, protein C, protein S, antitrombin III (ATIII), fibrinojen, homosistein, antikardiyolipin IgM ve IgG düzeyleri, trombin zamanı ve faktör V Leiden mutasyonu için kan örnekleri alındı ve heparin tedavisi (50 Ü/kg intravenöz yüklemeyi izleyerek 20 Ü/kg/saat) başlandı. Sağ bacak dolaşımı düzelen ve trombozu kaybolan hastanın heparin tedavisi yaklaşık 36 saat sonra kesildi, bu sırada herhangi bir kanama sorunu gelişmedi. Tromboza neden olabilecek durumlar değerlendirildiğinde; FVIII %54 (FVIII intravenöz yüklemesinden yaklaşık iki saat sonra alınan düzey), protein C %88, protein S %73, ATIII %112.5, antikardiyolipin IgM 6.1 pIU/ml (normali <13.3 pIU/ml), IgG 6.3 pIU/ml (normali <9.3 pIU/ml), trombin zamanı, fibrinojen ve homosistein düzeylerinin tümü normaldi. Faktör V Leiden mutasyonu saptanmadı.

Kalp fonksiyonları oldukça bozuk olan, tromboz ve kanama riskinin çok yüksek olduğu bu hastaya açık kalp ameliyatı ile acil düzeltici operasyon planlandı. FVIII düzeyinin ameliyat sırasında ve ameliyattan sonra bir hafta süreyle %100 düzeyinde tutulması planlanan hastaya ameliyat sabahı 50 Ü/kg, yüksek saflıkta, intravenöz FVIII bolus tedavisi başlandı, bu



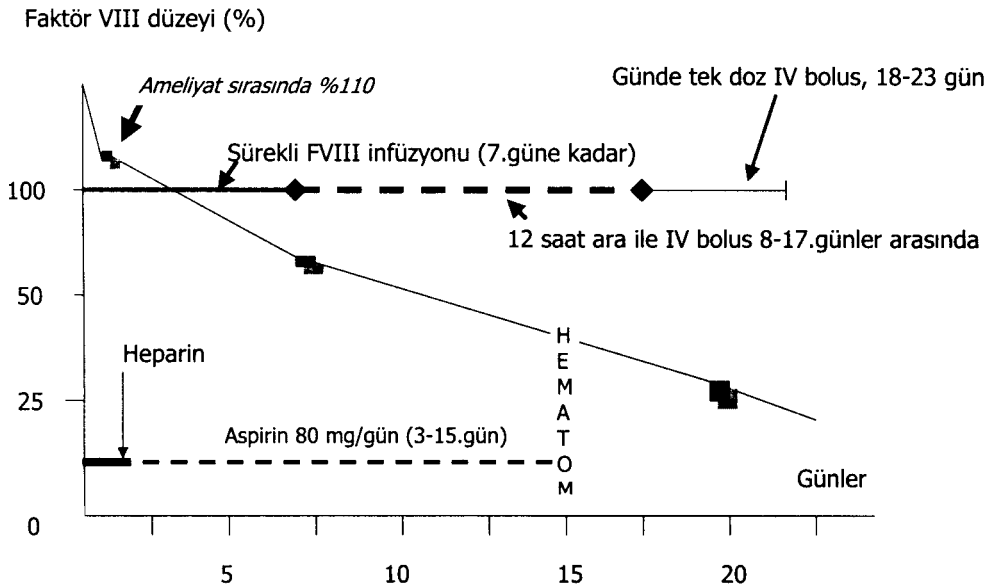
Şekil 1. Ekokardiyografide pulmoner arter kaynaklı, sol koroner arterin çıkış bölgesi. PA: pulmoner arter, AO: aort, LCA: sol koroner arter.

dozu takiben 4 Ü/kg/saat hızında sürekli FVIII infüzyonuna geçildi. İki saat sonra FVIII düzeyi ölçüldü ve %264 saptanması üzerine infüzyon hızı 0.5 Ü/kg/saate inildi, iki saat sonra yeniden ölçülen FVIII düzeyinin %110 gelmesi üzerine hasta ameliyata alındı. Ekstrakorporeal dolaşım altında "Takeuchi ameliyatı" (intrapulmoner "re-rooting") yapılarak pulmoner arterden çıkan sol koroner arter tünel oluşturularak aortaya implante edildi. Bu sırada sürekli FVIII infüzyonu ve heparin tedavisi alan hastanın ameliyat sırasında kanama veya başka bir problemi gelişmedi. Ameliyat bitiminde yeniden FVIII düzeyi ölçülerek infüzyon hızı günde iki kez ölçülen FVIII düzeyine göre ayarlandı ve her sekiz saatte bir yeni FVIII solüsyonu hazırlandı. Ayrıca bu infüzyona paralel olarak damar yolunda tromboflebit oluşumunu önleme amacıyla üçlü musluktan 15 ml/saat hızında gidecek şekilde %0.9 NaCl infüzyonu da verildi. Sürekli FVIII infüzyonu yedinci gün sonunda kesilip, 12 saat ara ile 25 Ü/kg/doz FVIII tedavisine geçildi. Bu ikinci dönemde tedavide amaçlanan 14 gün süreyle FVIII düzeyinin %50'lerde tutulmasıydı. Hastaya FVIII tedavisi yanında ameliyat sonrası ilk iki gün intravenöz heparin tedavisi (aPTT değerleri 36.9 ve 39.4 saniye arasında idi, kanama riski nedeniyle heparin dozu değiştirilmedi) ve ameliyat sonrası üçüncü günden itibaren 80 mg/gün asetil

salisilik asid (ASA) tedavisi de uygulandı. Toplam üç hafta FVIII tedavisi verilmesi planlanan hastanın ASA tedavisi ASA'nın kesilme sonrası etki süresi de dikkate alınarak 14. günde kesildi. Ancak ASA'nın kesildiği gün hastanın sol meme başı altında yaklaşık 2x2 cm'lik hematoma gelişti. Bu sırada 25 Ü/kg/doz, 12 saat arayla verilen FVIII tedavisi 12 saatte bir sabah 50 Ü/kg/doz, akşam 25 Ü/kg/doz olacak şekilde arttırıldı. Ekokardiografide koroner arter anastomoz yeri açıktı ve kalp fonksiyonlarında belirgin bir düzelme vardı (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %64). Hematomun üçüncü günü FVIII 25 Ü/kg/gün, tek doz şeklinde verilerek FVIII replasman tedavisi 23. günde kesildi. Hastaya ait tedavi şeması Şekil 2'de görülmektedir. Başka herhangi bir kanama veya tromboz komplikasyonu gelişmeyen hasta yakın izlem altında tutulmak koşulu ile yatışının 23. günü taburcu edildi. Ameliyat sonrası 11. ayında olan hastanın klinik ve ekokardiografik bulguları belirgin olarak düzeldi.

Tartışma

ALCAPA sendromunda semptomların gelişimi hem pulmoner arteriyel basınç, hem de sağ ve sol koroner arter arasındaki kollateral dolaşımın derecesine bağlıdır³. Kollateral damarların



Şekil 2. Hastamıza ait tedavi şeması. Yüksek saflıkta Faktör VIII konsantrasyonu kullanıldı.

yeterince gelişmemesi miyokard iskemisi oluşumunda çok önemlidir^{1,3,4}. Genellikle izole lezyon şeklinde olup, bazen patent duktus arteriosus veya ventriküler septal defekt ile birliktedir. İnfantil ve erişkin tipi bilinmektedir. Vakaların çoğunu infantil tip oluşturur. Küçük bir grup ise asemptomatik büyük çocuklar veya erişkinlerden oluşur².

ALCAPA sendromu tanısı alan birçok yenidoğan başlangıçta asemptomatiktir, ancak zamanla epizodik takipne, ağlama, pnömoni ve/veya miyokard iskemisi, konjestif kalp yetersizliği ortaya çıkar. Bu semptomlar özellikle postnatal 3-4 hafta ile dört ay arasında gelişir. Vakaların %80-85'i ilk bir yaşta kaybedilir. Süt çocukluğu döneminde miyokard iskemisi gelişen vakalar sağ koroner arterden yetersiz kollateral kan akımı olanlardır. Yeterince kollateral gelişmemiş vakalarda semptomlar daha erken dönemde ve daha ağır olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenlerle erken dönemde tanı ve cerrahi düzeltmenin prognozda çok önemli yeri vardır^{4,5}. ALCAPA sendromunda ameliyat sonrasında prognoz genellikle yüz güldürücüdür. Ameliyat olmaksızın çok fazla şansları olmayan vakaların ameliyattan sonra uzun yıllar normal kalp fonksiyonlarına sahip oldukları bildirilmiştir^{1,2}. Vakamızda sol ventrikül disfonksiyonuna ait bulgular hayatın ilk yılında başlamıştı ve kollateral damar gelişiminin orta düzeyde olduğu görüldü. Dilate kardiyomiyopati tanısı konulan vakalarda, vakamızda olduğu gibi ALCAPA sendromu olabileceği de hatırlanmalıdır.

Vakamızın öykü ve muayenesinde kanama bozukluğuna ait bir bulgu yok iken anjiyografi öncesi yapılan testlerde hemofili A olduğunun belirlenmesi ilginçtir. Aynı vakada ALCAPA sendromu ve hemofili A'nın birlikteliğine literatürde rastlanmadı.

Ameliyat öncesi her hastanın uygulanan faktör tedavisine bireysel cevabı saptanmalı, hastanın inhibitörü olmadığına emin olduktan sonra cerrahiye verilmelidir. Major cerrahi veya invaziv girişimden hemen önce faktör düzeyi %80-100 arasına yükseltilmeli ve sonrasında düzey en azından %50'lerde tutulmalıdır^{6,7}. Özellikle kalp cerrahisinde ilk bir hafta sürekli faktör infüzyonu verilmeli ve toplam tedavi süresi 20 günden az olmamalıdır. Sürekli faktör infüzyonu yapılırken tromboflebit riski nedeniyle üçlü musluk ile bir yandan da serum fizyolojik

infüzyonu genellikle 20 ml/saat hızında verilmeli, faktörler her sekiz saatte bir yeniden hazırlanmalıdır. Vakamızın önemli yanı müdahalenin hayati bir organ olan kalbe ve koroner arterlere yapılmış olmasıdır. Kalp sürekli hareket eden bir organ olduğu için hemostazı sağlamanın ne kadar zor olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle FVIII infüzyon süresi daha uzun olmaktadır. Ayrıca eş zamanlı heparin ve ASA kullanımı kanama riskini daha da arttırmaktadır. Ancak konjenital pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda kardiyovasküler cerrahi girişimler ameliyat öncesi dönemden itibaren uygun faktör replasmanı ve çok dikkatli faktör düzeyi monitörizasyonu ile yapılabilmekte, böylece sistemik heparinizasyon ve ASA tedavisi minimal morbidite ve mortalite riski ile uygulanabilmektedir^{6,7}. Vakamız ağır tip hemofili A olması, tromboz öyküsü ve koroner arterin ameliyatı nedeniyle hayatı tehdit eden yüksek riske sahipti. Anjiyografi sonrasında bacakta gelişen trombozun nedeni anjiyografi uygulamasıydı. Ayrıca tromboz etiolojisini araştırmak amacıyla istenen testlerinde de herhangi bir patolojiye rastlanmadı ve heparin tedavisi ile tromboz kısa sürede kayboldu. Vakamızın seyrinden de görülebileceği gibi cerrahi uygulama yapılması gereken her hemofili hastasının tedavisi Hemofili Tedavi Merkezleri'nde yapılmalı ve o merkez aynı gün içinde birkaç kez, hatta akşam saatlerinde bile faktör tayini yapabilecek bir koagülasyon laboratuvarına sahip olmalıdır.

Sonuç olarak, ALCAPA sendromu ve hemofili A'nın seyrek görülen birlikteliği ve dilate kardiyomiyopati tanısı konulan vakalarda ALCAPA sendromu olabileceği unutulmamalıdır. Hemofili vakalarındaki invaziv girişimler FVIII tayininin düzenli olarak yapılabileceği merkezlerde uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Birk E, Stamler A, Katz J, et al. Anomalous origin of the left coronary from the pulmonary artery: diagnosis and postoperative follow-up. *Isr Med Assoc J* 2000; 2: 111-114.
2. Wilson CL, Dlabal PW, McGuire SA. Surgical treatment of anomalous left coronary artery from pulmonary artery: follow-up in teenagers and adults. *Am Heart J* 1979; 98: 440-446.
3. Shivalkar B, Borgers M, Daenen W, Gewillig M, Flameng W. ALCAPA syndrome: an example of chronic myocardial hypoperfusion? *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 772-778.

4. Chang RR, Allada VV. Electrocardiographic and echocardiographic features that distinguish anomalous origin of the left coronary artery from pulmonary artery from idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 3-10.
5. Fisher DJ. Cardiomyopathies. In: Long WA (ed). *Fetal & Neonatal Cardiology* (2nd ed). Philadelphia: Harcourt Brace Jovanich Inc, 1990: 506-508.
6. MacKinlay N, Taper J, Renisson F, Rickard K. Cardiac surgery and catheterization in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6: 84-88.
7. Vander Woude JC, Milam JD, Walker WE, Houchin DP, Weiland AP, Cooley DA. Cardiovascular surgery in patients with congenital plasma coagulopathies. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 283-288.