

# Ailesel Konjenital Biküspit Aort Kapağı

## Familial Congenital Bicuspid Aortic Valve: Case Report

Murat ÇİFTEL,<sup>a</sup>  
Özlem TURAN,<sup>a</sup>  
Ayşe ŞİMŞEK,<sup>a</sup>  
Fırat KARDELEN,<sup>a</sup>  
Gayaz AKÇURİN,<sup>a</sup>  
Halil ERTUĞ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Kardiyolojisi BD,  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Antalya

Geliş Tarihi/Received: 25.03.2011  
Kabul Tarihi/Accepted: 04.06.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Murat ÇİFTEL  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Kardiyolojisi BD, Antalya,  
TÜRKİYE/TURKEY  
nefrotik@hotmail.com

**ÖZET** Biküspit aort kapağı en sık görülen konjenital kalp hastalığıdır. Görülme sıklığı tüm popülasyonda %1-2'dir. Biküspit aort kapağı olan hastaların 1. derece aile yakınlarında görülme sıklığı artmıştır. Sıklıkla sporadik görülmesine rağmen, ailesel kümelenmeyi gösteren çok sayıda yayın vardır. Ailesel geçiş için Mendelian kalıtsal geçiş önerilmiştir. Fakat biküspit aortik kapakta genetiğin rolü daha karmaşıktır. Son zamanlarda farklı genlerdeki mutasyonların rolü üzerinde durulmuştur. Bunlardan biri de *NOTCH1* genidir. *NOTCH1* geni dışında 18q, 5q ve 13q kromozom bölgesi, biküspit aort kapağı ve/veya ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlardan sorumlu tutulmuştur. Çocukluk döneminde sıklıkla asemptomatik olmasına rağmen erişkin dönemde aort kapak disfonksiyonu, aort diseksiyonu ve enfektif endokardit gibi komplikasyonlara neden olabilir. Komplikasyonların oluşumunda ve seyrinde genetiğin rolü açık değildir. Biküspit aort kapağının erken tanınması komplikasyonların önlenmesi ve erken tedavisi açısından son derece önemlidir. Bu nedenle biküspit aort kapağı tanısı olan hastaların aile yakınlarına ekokardiyografi ile tarama önerilmektedir. Bu çalışmada, biküspit aort kapağında genetiğin önemini vurgulamak amacıyla, ailesel biküspit aort kapağı tanısı olan baba ve iki erkek çocuğu literatür eşliğinde sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Aort kapağı yetmezliği; biküspit

**ABSTRACT** Bicuspid aortic valve (BAV) affects 1-2 percent of the general population and is the most common congenital heart disease. The incidence of BAV is increased in patients who have a first degree relative with BAV. Although it occurs sporadically, many familial cases have also been reported. Mendelian inheritance was suggested for familial cases. However, the role of genetics in BAV is more complicated. The role of different genetic mutations has been recently suggested. One of these genes is *NOTCH-1*. Except for the *NOTCH1* gene, 18q, 5q and 13q chromosome locations have been implicated in the occurrence of BAV and/or BAV-associated cardiovascular complications. It is asymptomatic in childhood but may, however, cause aortic valve dysfunction, aorta dissection and infective endocarditis in adults. The role of genetics is not clear in the occurrence and progression of the complications. Early diagnosis of BAV is of vital importance in preventing complications and the initiation of early treatment. Therefore, familial screening is recommended in cases of BAV. We present a familial case of BAV in a man and his two sons together with the literature, in order to emphasize the role of genetics in patients with BAV.

**Key Words:** Aortic valve insufficiency; bicuspid

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2012;24(2):173-6

## OLGU SUNUMLARI

### OLGU 1

**S**ekiz yaşındaki erkek hasta; gözlerde kayma, sol kolda ve sol bacakta kasılma, bilinç bozukluğu şikâyetleri ile acil servise başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde genel durumu kötü, nabız 120/dk, solunum

sayısı 30/dk, üst ekstremitte kan basıncı 120/60 mmHg olarak ölçüldü. Dinlemekle solunum sesleri kaba ve sibilan ralleri mevcuttu. Nörolojik muayenesinde sol kol ve sol bacakta hemiparezi, solda derin tendon refleksi azalmış olarak değerlendirildi. Klonus saptanmadı. Babinski refleksi negatif olarak bulundu. Kardiyak oskültasyonda birinci kalp sesinin azaldığı, sol 3. interkostal aralıkta diyastolik dekreşendo tarzında 3/6 üfürüm duyuldu.

Ekokardiyografi (EKO)de biküspit aortik kapak, 4. derece aort kapak yetmezliği, sistolik fonksiyonlarda azalma ve sol ventrikül diyastol sonu çapta belirgin artış saptandı (Resim 1). Kranial bilgisayarlı tomografi (BT)'de supratentorial düzeyde, sol talamusta ve sağ parietotemporal bölgede akut-subakut infarkt alanı saptandı. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de sol vertebral arterde hafif hipoplazi saptandı. Karotis arter Doppler ultrasonografi (USG)'de her iki karotis arterde plak izlenmedi ve diyastolik akımların geriye doğru olduğu (aort yetmezliğine bağlı) saptandı. Hastadaki serebral infarkt alanının etiolojisine yönelik tetkikleri planlandı. PT 12 sn (10-14), APTT 26 sn (21-36), total kolesterol 134 mg/dL (150-200), trigliserid 76 mg/dL (50-200), lipoprotein (A) 1,30 g/L (0,01-0,3), antikardiyolipin IGA, IGG ve IGM negatif, homosistein 10 umol/L (5-15), lupus antikoagülan negatif, faktör 8 %135 (60-150), protein C 93 (70-140), protein S %60 (60-130), faktör 5 Leiden normal, metiltetrahidrofolat redüktaz

C677T heterozigot, metiltetrahidrofolat redüktaz A1298C heterozigot olarak bulundu.

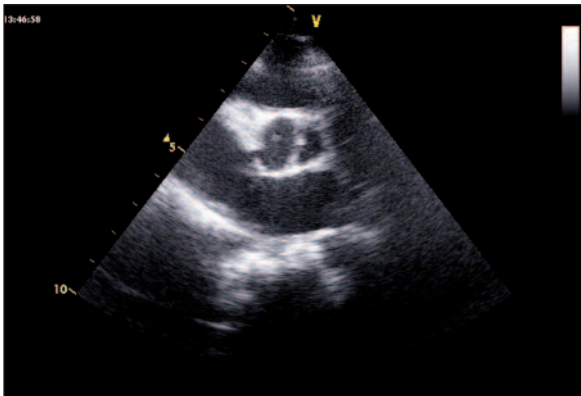
Hastaya kalp yetmezliği için digoksin 6 µg/kg/gün, 2 dozda, furosemid 2 mg/kg/gün 2 dozda, enalapril 0,3 mg/kg/gün 2 dozda oral olarak başlandı. Hematoloji bölümü tarafından antiagregan dozda aspirin ve profilaktik dozda enoksaparin başlandı. Hasta polikliniğimizde yakın takip edilmekte ve kapak cerrahisi açısından değerlendirilmektedir.

## OLGU 2

Otuz üç yaşındaki erkek hastada (diğer olgularımızın babası) 3 yıl önce göğüste ağrı ve egzersiz sırasında yorulma şikâyetleri ile başvurduğu erişkin kardiyolojisinde biküspit aortik kapak ve 4. derece aort kapak yetmezliği tanısı konularak cerrahi önerildiği, ancak hastanın tedaviyi kabul etmediği öğrenildi. Kliniğimizdeki muayenesinde birinci kalp sesinin azaldığı saptandı. Sol 3. interkostal aralıkta diyastolik dekreşendo tarzında 3/6 şiddetinde üfürüm ve geç diyastolik üfürüm duyuldu. Kliniğimizdeki EKO'sunda biküspit aort kapağı, 4. derece aort kapak yetmezliği, kalbin sistolik fonksiyonunda azalma ve sol ventrikül diyastol sonu çapta belirgin artış (8,7 cm) saptandı (Resim 2). Hasta erişkin kardiyolojisi ile konsülte edilerek kalp-damar cerrahisi kliniğine yönlendirildi.

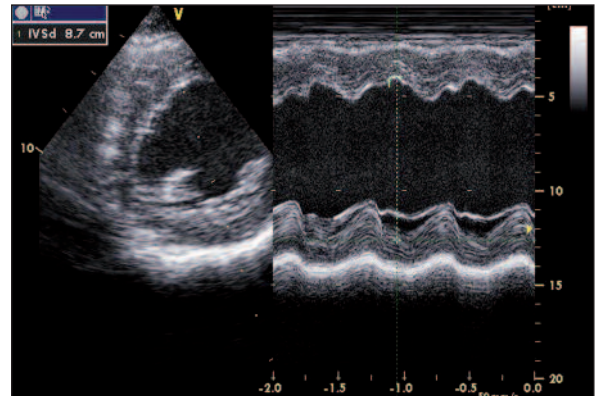
## OLGU 3

Babasına (olgu 2) ve kardeşine (olgu 1) kliniğimizde biküspit aort kapağı ve aort kapak yetmezliği tanısı



**RESİM 1:** Ekokardiyografi: Parasternal kısa eksen görüntüde diyastol sırasında biküspit aort kapağı görünümü.

(Renkli hali için Bkz. <http://cardiovascular.turkiyeklinikleri.com/>)



**RESİM 2:** Ekokardiyografi: Parasternal kısa eksen M-Mod görüntüde sol ventrikül diyastol sonu çapta belirgin artış.

(Renkli hali için Bkz. <http://cardiovascular.turkiyeklinikleri.com/>)

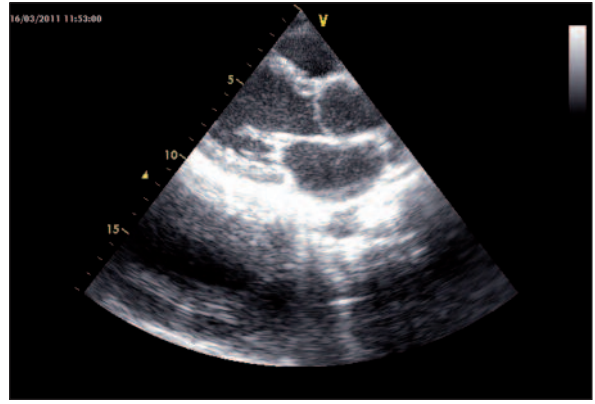
konulan 10 yaşındaki erkek hasta tetkik edildi. Şikâyeti olmayan hastanın fizik muayenesinde sol 3-4. interkostal aralıkla diyastolik dekresendo tarzında 2/6 üfürüm duyuldu. EKO'sunda biküspit aort kapağı, 3. derece aort kapak yetmezliği ve sol ventrikül diyastol sonu çapında artış saptandı (Resim 3). Sistolik disfonksiyonu olan hastaya oral digoksin 6 µg/kg/gün 2 dozda ve furosemid 2 mg/kg/gün 2 dozda oral başlandı. Hasta kliniğimizde halen takip edilmektedir.

Olgularımızın hepsinde aort kapak yetmezliği, sol ventrikül disfonksiyonu, yaşa göre sol ventrikül diyastol sonu çapta belirgin artış, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma tespit edildi (Tablo 1).

## TARTIŞMA

Biküspit aort kapağı en sık görülen konjenital kalp hastalığıdır. Genel popülasyonda görülme sıklığı %1-2 arasındadır. Erkeklerde kızlardan 3 kat daha fazla görülür. Tutar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, biküspit aort kapağı prevalansı 4:1000 olarak bulunmuştur. Cinsine göre sıklık ise erkeklerde 7,1:1000, kızlarda 1,9:1000 olarak bulunmuştur.<sup>1</sup>

Biküspit aort kapağı, sıklıkla sporadik olarak görülmesine rağmen, ailesel kümelenmeyi gösteren çok sayıda yayın vardır. Glick ve Roberts bir aile içerisinde; birden fazla biküspit aort kapağı tanısı almış bireylerin varlığında diğer aile bireylerinde biküspit aortik kapak görülme sıklığını %24 olarak bulmuş ve bu durumun Mendelian kalıtsal geçişe bağlı olduğunu bildirmişlerdir.<sup>2</sup> Fakat biküspit aort kapağında genetiğin rolü daha karmaşıktır. Son zamanlarda farklı genlerdeki mutasyonların rolü üzerinde durulmuştur. Bunlardan biri de *NOTCH1* genidir. Sinyalizasyon ve transkripsiyonel düzenleyici gen olan, kardiyak gelişimde önemli rol oynayan *NOTCH1* (gen lokusu 9q34.3) geninde mutasyon biküspit aort kapak tanısı almış hastalarda son zamanlarda saptanmıştır. Bu gen aort ve pulmoner arter gibi büyük damarların gelişiminde rol alır. *NOTCH1* genindeki mutasyon biküspit aortik kapakta hızlanmış kalsifikasyondan sorumludur. Bu önemli bir bulgudur, çünkü genetik nedenler ile biküspit aort kapağının progresyonu arasındaki korelasyon bazı hastalarda



**RESİM 3:** Ekokardiyografi: Parasternal uzun eksen görüntüde diyastol sırasında biküspit aort kapağı görünümü.

(Renkli hali için Bkz. <http://cardiovascular.turkiyeklinikleri.com/>)

**TABLO 1:** Hastaların hemodinamik özellikleri.

| Hasta   | EF % | LVIDd mm | Yetmezlik | Darlık |
|---------|------|----------|-----------|--------|
| 1. olgu | 52   | 62       | 4. derece | Hafif  |
| 2. olgu | 54   | 87       | 4. derece | Hafif  |
| 3. olgu | 58   | 60       | 3. derece | Hafif  |

EF: Ejeksiyon fraksiyonu; LVIDd: Sol ventrikül diyastol sonu çap.

yetmezliğin bazı hastalarda ise stenozun neden ön planda olduğunu ve hastalığın seyrini açıklayabilir. *NOTCH1* genindeki mutasyonlar sadece ailesel biküspit aort kapağında görülmez. Sporadik vakalarda bu mutasyon %4 oranında bildirilmiştir.<sup>3</sup> Değişik penetrasyonlu otozomal dominant geçiş sol kalp obstrüksiyonunun (biküspit aort kapağı, hipoplastik sol kalp sendromu, asendan aorta hipoplazisi) ön planda olduğu durumlar için önerilmiştir.<sup>4</sup> Kromozom 18q, 5q ve 13q bölgesi biküspit aort kapağı ve/veya ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlardan sorumlu tutulmuştur.<sup>5</sup> Kromozom 10q bölgesinde yer alan *ACTA2* geni, düz kas hücrelerindeki alfa aktini kodlar. Bu gende meydana gelen mutasyon, torasik aorta anevrizmasına ve diseksiyonuna neden olur.<sup>6</sup> Biküspit aort kapağı; Williams sendromu, Turner sendromu ve Heart-hand sendromu gibi genetik kökenli hastalıklara eşlik edebilir. Heart-hand sendromunun gen lokusu 6p12-p21.1'de olup, bu sendromda biküspit aort kapağı, patent duktus arteriyozus, 5. metakarpal kemikte hipoplazi ve brakidaktili gibi birçok component bulunur.<sup>2,7</sup>

Biküspit aort kapağı tanısı almış erişkinlerde %50 oranında kapak dışı bulgular vardır. En sık eşlik eden anomali, proksimal asendan aorta dilatasyonudur. Kapak düzeyindeki darlığın oluşturduğu hemodinamik etkiye bağlı olarak poststenotik dilatasyon oluşabilir. Bazı hastalarda kapakta fonksiyon bozukluğu olmazsa bile dilatasyon vardır. Son zamanlarda hemodinamik etkinin yanı sıra biküspit aort kapağı tanısı alan hastalarda torasik aortada hücresel düzeyde yapısal bozukluk olduğu saptanmıştır. İlginç olarak, aynı yapısal değişiklikler pulmoner arterin yapısında da saptanmıştır. Fakat pulmoner arterdeki yapısal değişikliklerin klinik önemi bilinmemektedir.<sup>2</sup> Ayrıca, torasik aortadaki dilatasyondan tek gen defektleri de sorumlu tutulmuştur. *NOTCH1* genindeki mutasyon veya aortik matriks düzenleyici faktör olan “transforming growth faktör-beta (TGF-β)’da mutasyon torasik aorta dilatasyonu ve anevrizması ile ilişkili bulunmuştur.<sup>8</sup>

Genel popülasyonda biküspit aort kapağı sıklığı %1-2 saptanmış iken, Marfan sendromunda sıklık %5’tir. Marfan sendromunda rol alan Fibrilin-1 genindeki mutasyon biküspit aort kapağı tanısı alan hastalarda saptanmamıştır. Ancak, biküspit aort kapaklı hastalarda artmış metalloproteinaz enzimlerinden dolayı torasik aortada Fibrilin-1 düzeyinde azalma vardır. Hastalığın Marfan

sendromu ile birlikteliği durumunda aortik kök dilatasyonu ve diseksiyonunun görülme sıklığı artar.<sup>9</sup>

Biküspit aort kapağı olan hastalar tamamen asemptomatik olabilir. Hastaların %30’unda ilerleyen zamanlarda komplikasyon gelişir. Yenidoğan döneminde kritik aorta darlığı veya ciddi derecede aort yetmezliği olabilir. Klinik seyirde genetiğin rolü açık değildir. İnfant döneminde stenoz var ise hastalık daha şiddetli ve prognoz daha kötüdür. Çocukluk döneminde hastalığın ilerlemesi genelde kapak yetmezliğine bağlıdır. Son zamanlarda klinik progresyonda genotip-fenotip ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Bizim olgularımızın hepsinde şiddetli derecede aort kapak yetmezliği saptanmıştır. Gelecekte mutasyon analiz çalışmaları hem ailesel hem de sporadik vakalarda genotip-fenotip korelasyonunu ortaya çıkaracak ve hastalığın seyrini anlamamıza yardımcı olacaktır.<sup>10</sup>

Sonuç olarak, biküspit aort kapağında genetiğin rolü açık değildir. Fakat hastaların 1. derece akrabalarında biküspit aort kapağı görülme sıklığı artmıştır. Komplikasyon gelişimini engellemek, erken uygun girişimde bulunmak ve enfektif endokardit profilaksisi uygulamak için erken tanı son derece önemlidir. Biküspit aort kapağı tanısı alan hastaların 1. derece akrabalarında EKO taraması yapılması önerilmektedir.<sup>2,10</sup>

## KAYNAKLAR

1. Tutar E, Ekici F, Atalay S, Nacar N. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *Am Heart J* 2005;150(3):513-5.
2. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(25):2789-800.
3. Mohamed SA, Aherrahrou Z, Liptau H, Erasmi AW, Hagemann C, Wrobel S, et al. Novel missense mutations (p.T596M and p.P1797H) in NOTCH1 in patients with bicuspid aortic valve. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 345(4):1460-5.
4. Wessels MW, Berger RM, Frohn-Mulder IM, Roos-Hesselink JW, Hoogeboom JJ, Mancini GS, et al. Autosomal dominant inheritance of left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Med Genet* 2005;134A(2):171-9.
5. Martin LJ, Ramachandran V, Cripe LH, Hinton RB, Andelfinger G, Tabangin M, et al. Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13q for bicuspid aortic valve and associated cardiovascular malformations. *Hum Genet* 2007;121(2):275-84.
6. Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Yu RK, Avidan N, et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet* 2007;39(12):1488-93.
7. Gelb BD, Zhang J, Sommer RJ, Wasserman JM, Reitman MJ, Willner JP. Familial patent ductus arteriosus and bicuspid aortic valve with hand anomalies: a novel heart-hand syndrome. *Am J Med Genet* 1999;87(2):175-9.
8. McKellar SH, Tester DJ, Yagubyan M, Majumdar R, Ackerman MJ, Sundt TM. Novel NOTCH1 mutations in patients with bicuspid aortic valve disease and thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134(2):290-6.
9. Cecconi M, Nistri S, Quarti A, Manfrin M, Colonna PL, Molini E, et al. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *J Cardiovasc Med* 2006;7(1):11-20.
10. Huntington K, Hunter AG, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(7):1809-12.