

# Familiyal İntrakraniyal Anevrizmalar

## Familial Intracranial Aneurysms

### ÖZ

İntrakraniyal anevrizmaların ailesel geçişi, aslında patolojinin altta yatan bir arteriyopatide olduğu fikrini akla getirmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda belirgin bir geçiş paterni saptanmamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, sorumlu kromozom bölgesi ve sorumlu gen tespit edilmeye çalışılmaktadır. Çalışmalar Kromozom 6q26-27 lokuslu apolipoprotein (a)geni üzerinde toplanmaktadır fakat ne var ki bu genin artmış aktivitesi, familiyal anevrizma hastalığı için spesifik değildir.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesine son 10 yıl içerisinde, beş kardeşli bir ailenin üç kardeşi, değişik zamanlarda subaraknoid kanama ile başvurmuş, her üç hastada anevrizma tespit edilmiş ve hastalar opere edilerek anevrizmaları kliplenmiştir. Yukarıda anlatılan perspektifle, 1. derece akrabalarda morfolojik ve genetik tarama yapılmıştır. Bu çalışmada, hastaların genetik taramaları, bu hastalarda genetik çalışma seçenekleri, morfolojik tarama yöntemi olarak MR anjiyografi uygunluğu ve denovo anevrizma oluşumu açısından takip tarama gerekliliği tartışılacaktır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Familiyal anevrizma, genetik, intrakraniyal anevrizma

### ABSTRACT

The largest study on familial intracranial aneurysm disease, carried out in 1994, revealed 238 families and 560 cases. Familial occurrence of this disease indicates that the underlying pathology is genetic arteriopathy. Recent studies have tried to plot the responsible gene without success. Apolipoprotein (a) gene on chromosome 6q26-27 is the focus of these genetic studies. In the last 10 years, three male brothers of the same family were admitted to Dokuz Eylül University, Neurosurgery Department with subarachnoid hemorrhage at different times. Aneurysms were diagnosed in all 3 patients and these were clipped by surgical intervention. By the aforementioned perspective, all first degree relatives were genetically and radiologically screened. The experience gained during the genetical and radiological work-up is presented.

**KEY WORDS:** Familial aneurysm, genetics, intracranial aneurysm

Feridun ACAR<sup>1</sup>

Güven ÇITAK<sup>2</sup>

Serhat ERBAYRAKTAR<sup>3</sup>

Ümit D. ACAR<sup>4</sup>

Metin E. GÜNER<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Gülhane Askeri Tıp Akademisi  
Nöroşirürji AD., Ankara  
<sup>2,3,4,5</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp  
Fakültesi, Nöroşirürji AD, İzmir

Geliş Tarihi: 10.07.2003

Kabul Tarihi: 18.02.2004

Yazışma adresi:

**Feridun ACAR**

GATA Nöroşirürji AD., Etlik, ANKARA

Tel : 0 532 616 42 42

Faks : 0 312 304 53 00

E-posta: feridunacar@yahoo.com

## GİRİŞ

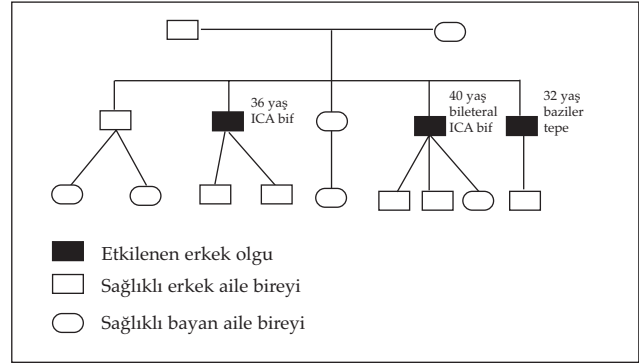
İntrakraniyal anevrizmalar %1.2 - %7.8 sıklığı ile nörolojik hastalıkların arasında halen en yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. İntrakraniyal anevrizmalar, serebral arteriyel sistemin lokal bulgu veren sistemik bir hastalığıdır. Günümüze kadar patogenezi üzerine birçok hipotezler oluşturulmuş, risk faktörleri tanımlanmıştır (3,4,7). Genetik predispozisyon, polikistik böbrek hastalığı, tip 4 Ehler Danlos sendromu ve psödoxantoma elastikum hastalıklarının anevrizma oluşumunu tetikleyici etkileri iyi tanımlanmıştır (3,4,7). Patogeneziyle ilgili hipotezler incelendiğinde iki grubun oluşmakta olduğu gözlemlenir; 1) arter duvarında doğumsal defektler 2) konjenital predizpozisyon bazında atheroskleroz ve hipertansiyonun eşlik ettiği vasküler dejenerasyon. Her iki hipotez de genetik yatkınlığın baskınlığı görülmektedir (7).

Anevrizmalar birçok şekilde klasifiye edilebilir (3,7). Boyutları, morfolojileri, kanamış olup olmamaları gibi. Diğer bir sınıflandırmada, sporadik ve familial olmaları şeklindedir.

Familial anevrizma tanımı altında; aynı aile içerisinde birinci derece akrabalarından en az iki kişinin kanıtlanmış intrakraniyal anevrizma hastalığı vardır (2,4). Bütün literatür tarandığında günümüze kadar yapılan en geniş çalışmada 1994 yılına kadar toplam 238 anevrizmalı aile ve familial intrakraniyal anevrizma hastalığı olan 560 bireyin olduğu bildirilmiştir (3,7).

## OLGU SUNUMU

1988 ve 2002 yılları arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Kliniğine, değişik zamanlarda, 5 kardeşli bir ailenin 3 kardeşi subaraknoid kanama ile başvurmuştur. Ailenin soyağacı Şekil 1'de görülmektedir. 36 yaşında erkek hasta, WFNS (Dünya Nöroşirürjiler Birliği Federasyonu) Grade 1 subaraknoid kanama ile ilk 24 saat içerisinde kliniğimize başvurmuş, uygulanan bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikinde Fischer Grade 3 SAK saptanan hastanın dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) tetkikinde sağ İKA (internal karotid arter) bifurkasyonunda sakküler anevrizma saptanarak operasyona alınmış ve anevrizması



Şekil 1: Familial anevrizmalı ailenin soyağacı

kliplenmiştir. Hasta postoperatif 2. haftada GOS (Glasgow Outcome Score) 5 ile taburcu edilmiştir. Aynı ailenin üyesi kardeşlerden, 32 yaşında erkek hasta WFNS Grade 1 SAK ile ilk 24 saat içerisinde kliniğimize başvurmuş, uygulanan DSA tetkiki sonrasında baziler arter tepe anevrizması saptanarak opere edilmiş ve anevrizması kliplenmiştir. Hasta postoperatif ikinci haftada GOS 5 ile taburcu edilmiştir. Ailenin diğer erkek kardeşi 40 yaşında erkek hasta WFNS Grade3 SAK geçirmiş, başka bir merkezde takip edilmiş ve kanama sonrası 2. ayda kliniğimize refere edilmiştir. Uygulanan KT'sinde sağ orta serebral arter alanında enfarkt ve kommunike hidrocefali olan hastanın DSA tetkikinde bilateral İKA bifurkasyon anevrizması saptanmıştır. İlk iki seansta anevrizmaları bilateral kliptenen hastaya, üçüncü cerrahi seansta ventriküloperitoneal shunt takılmış ve hasta postoperatif birinci ayda GOS 4 ile taburcu edilmiştir.

## TARTIŞMA

İntrakraniyal anevrizma patogenezi göz önüne alındığında kalıtsal faktörlerin ağırlığının klinik yansımaları oldukça belirleyicidir. İntrakraniyal anevrizmaların ailesel geçişi incelendiğinde, günümüze kadar yapılan en geniş çalışmada 1994 yılına kadar toplam 238 anevrizmalı aile ve 560 etkilenen birey olduğu görülmektedir. Finlandiya'da yapılan dermografik bir çalışmada, subaraknoid kanamalı hastaların %10'unun ailelerinde anevrizma saptanmıştır (7). Familial anevrizmalı aileler incelendiğinde hastaların %46.7 sinin erkek, %53.3'nün ise bayan olduğu görülmektedir. Subaraknoid kanama görülme yaşı ortalama

45.3'dür. Hastaların %24.9'unda multipl anevrizma görülmüş ve multipl anevrizmalardan %32.7'si iki taraflı ayna görüntüsü anevrizmasıdır. En sık etkilenen arter, sporadik anevrizma grubuna benzemeksizin %41.9 ile orta serebral arter, %34.1 ile internal karotid arterdir. Anterior kommunikan arter ise %28 oranında etkilenmiştir (7).

Yukarıda bahsedilen perspektif ile bakıldığında, kliniğimizde rastlanan ailenin de benzer özellikleri vardır. Subaraknoid kanama ortalama yaşı 36'dır. Bu yaş sporadik anevrizmalı subaraknoid kanama hastaları ile karşılaştırıldığında oldukça genç bir yaşta. Bu ailede hastaların hepsi erkektir. Daha geniş serilerde, erkek hakimiyetinin kaybolduğu gözlemlenebilir (7). 2 olguda anevrizmalar ICA bifurkasyonu yerleşimlidir ve bir olguda multipl anevrizma saptanmıştır. Saptanan bilateral ICA anevrizması ayna görünümüdür.

Hastalığın genetik predispozisyonu göz önüne alındığında poligenik bir hastalık olduğu ve Mendelian geçiş göstermediği bildirilmektedir (5,6). Familial intrakraniyal anevrizma hastalığında sorumlu genler üzerine yapılmış çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Sıklıkla Kr.6q 26-27 loki yerleşimli Lipoprotein A geni sorumlu tutulmaktadır (5,6). Bu genin, bu hastalık için spesifik olmadığı, atheroskleroz ve serebrovasküler hastalıklarda da yüksek oranlarda ekspresyona uğradığı görülmüştür (5). Torakal ve abdominal aort anevrizma hastalıkları genetik predispozisyonu üzerine yapılmış çalışmalar daha fazladır. Bu çalışmalarda Kr 11q23.2-q24 ve Kr 5q13-14 üzerinde durulmaktadır (1,8). Bu hastalıkların, intrakraniyal anevrizma hastalığı ile ilişkileri halen net olarak ortaya konamamıştır.

Takip ettiğimiz anevrizma ailesinin diğer bütün bireylerine MR anjiyografi tetkiki uygulanarak tarama yapılmış ve patoloji saptanmamıştır. Hastalara ve hasta yakınlarına genetik danışmanlık verilmiş, tüm bireylerin karyotipleme yapılmış ve patoloji saptanmamıştır. Ne varki detaylı genetik çalışma konusunda sıkıntılar vardır; hastalık

poligenik bir hastalıktır, genleri geniş ve dağınıktır, halen belirli bir gen saptanamamıştır, exon ve intron probeları oldukça pahalıdır. Hastaların ve diğer aile bireylerinin kan örnekleri santrifüje edilmiş, gelecekte yapılacak çalışmalara katkı sağlanması amacı ile -70 derecede dondurularak saklanmıştır.

## SONUÇLAR

Sonuçları günümüze ve geleceğe yönelik iki başlık altında toplayabiliriz. Familial anevrizma hastalığı saptanan veya şüphelenilen ailelerin tüm bireylerine invaziv olmayan MR anjiyo uygulanmalı ve bu tetkik 5 yıllık aralar ile de novo anevrizma oluşumu açısından tetkik edilmelidir.

Gelecek için ise nörolojik hastalıklar üzerine ulusal genetik organizasyonun ve gen bankasının ihtiyacına dikkat çekmek gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Guo D, Hasham S, Kuang SQ, Vaughan CJ, Boerwinkle E, Chen H, Abuelo D, Dietz HC, Basson CT, Shete SS, Milewicz DM: Familial thoracic aortic aneurysms and dissections: genetic heterogeneity with a major locus mapping to 5q13-14. *Circulation* 103:2461-2468, 2001
2. Shoichi K, Yamasita T, Nomura S, Kashiwagi S, Haruhide I, Yamashita H. Giant intracranial aneurysms in two sisters: case report. *Surg Neurol* 46:240-246, 1996
3. Lozano AM, Leblanc R: Familial intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 66: 522-528, 1997
4. Nakajima H, Kishi H, Yasui T, Komiyama M, Iwai Y, Yamanaka K, Nishikawa M: Intracranial aneurysms in identical twins. *Surg Neurol* 49:306-308, 1998
5. Philips J, Roberts G, Bolger C, El Baghdady A, Bouchier-Hayes D, Farrell M, Collins P. Lipoprotein (a): A potential biological marker for unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 40: 1112-1115, 1997
6. Roberts GS, Corcoran BT, Pfouts LL, Philips JP, Farrell MA, Bouchier-Hayes DJ, Collins PB: Genetic evaluation of lipoprotein(a) in intracranial aneurysm disease. *Neurosurgery* 49: 133-40, 2001
7. Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, Niemitukia L, Vanninen R, Ryyanen M, Kuivaniemi H, Tromp G: Familial intracranial aneurysms. *Lancet* 349: 380-84, 1997
8. Vaughan CJ, Casey M, He J, Veugelers M, Henderson K, Guo D, Campagna R, Roman MJ, Milewicz DM, Devereux RB, Basson CT: Identification of a chromosome 11q23.2-q24 locus for familial aortic aneurysm disease, a genetically heterogeneous disorder. *Circulation* 103: 2469-75, 2001