

Ghassan CHEHAB¹, Jessie DARIDO¹, Issam EL-RASSI², Bernard GERBAKA¹, Tarek SMAYRA³, Zakhia SALIBA¹

Chehab G, Darido J, El-Rassi I, Gerbaka B, Smayra T, Saliba Z. Sténose supra valvulaire aortique avec ou sans lésions coronaires en pédiatrie. Étude libanaise. *J Med Liban* 2015 ; 63 (2) : 81-86.

RÉSUMÉ • Objectif : Cette étude se propose d'analyser plusieurs paramètres concernant la sténose supra valvulaire aortique (SSVAo) chez les enfants, l'âge du diagnostic, le lieu de résidence, l'existence éventuelle d'une pathologie métabolique ou d'un syndrome dysmorphique ainsi que les éventuelles lésions des ostia coronaires, les moyens de diagnostic et le devenir de ces patients. **Matériel et méthodes :** Un large groupe de patients (2868) porteurs d'une cardiopathie congénitale, enregistrés entre le 1/05/1999 et le 30/04/2010, au Registre national de cardiologie pédiatrique et congénitale, Société libanaise de cardiologie à Beyrouth. **Résultats :** Une SSVAo a été retrouvée chez 14 patients (0,5%) âgés de 8,5 mois à 15 ans. Le syndrome de Williams et Beuren fut le plus fréquent (6 cas) sans sténoses ostiales et asymptomatiques, non traités, suivi par les formes sans syndrome dysmorphique (5 cas) sans sténoses ostiales et dont 1 a été opéré pour une SSVAo serrée et enfin 3 cas de forme homozygote de l'hypercholestérolémie (HCF) traités différemment: un a bénéficié d'une transplantation hépatique vers l'âge de 4,5 ans mais a développé malgré la normalisation des chiffres du cholestérol une SSVAo associée à des lésions ostiales sévères 10 ans après la transplantation, un a été traité par pontage coronarien et le dernier traité médicalement. **Conclusion :** La SSVAo est une pathologie très rare mais sa découverte doit faire rechercher des lésions coronaires associées, en particulier en cas d'HCF. La surveillance échographique est impérative et vise à détecter cette anomalie ainsi que les lésions coronaires éventuelles. La moindre suspicion doit faire réaliser des examens plus poussés en vue de détecter des sténoses ostiales.

Mots-clés: hypercholestérolémie familiale, syndrome de Williams et Beuren, transplantation hépatique

INTRODUCTION

La sténose supra valvulaire aortique (SSVAo) est une malformation cardiaque très rare, constituant moins de 7% de l'ensemble des causes d'obstacles à l'éjection du ventricule gauche et observée chez 1/20000 nouveau-nés [1-2]. Cette malformation peut être isolée, ou peut faire partie du syndrome de Williams et Beuren (W&B) dans 56% des cas [3], par mutation du chromosome 7q11.23 [4-5]. Plus rarement, cette sténose peut être acquise et se

Chehab G, Darido J, El-Rassi I, Gerbaka B, Smayra T, Saliba Z. Supra valvular aortic stenosis with and without coronary lesions in pediatrics. A Lebanese study. *J Med Liban* 2015 ; 63 (2) : 81-86.

ABSTRACT • Objective : This study aims to analyze several parameters concerning the supra valvular aortic stenosis (SVAS) in children such as age of diagnosis, place of residence, the existence of a metabolic disorder or dysmorphic syndrome and possible damage to the coronary ostia, the means of diagnosis and outcome of these patients. **Materials and Methods :** A large group of patients (2868) with congenital heart disease enrolled between 1 May 1999 and 30 April 2010 at the National Register of Pediatric and Congenital Heart Disease, Lebanese Society of Cardiology. **Results :** SVAS were found in 14 patients (0.5%) aged 8.5 months to 15 years. The Williams Beuren syndrome was the most common etiology (6 cases) without ostial stenosis, asymptomatic and not treated, followed by forms without dysmorphic syndrome (5 cases) and without ostial stenosis, one patient was operated because of severe SVAS ; finally, 3 cases of homozygous familial hypercholesterolemia treated differently: a patient had a successful liver transplantation at age of 4.5 years but has developed, despite the normalization of cholesterol level, a SVAS associated with severe ostial lesions 10 years after transplantation, another treated by coronary artery bypass graft surgery and the latter treated medically. **Conclusion :** SVAS is a very rare disease, but its discovery must lead to search for coronary lesions especially in presence of homozygous familial hypercholesterolemia. The ultrasound monitoring is mandatory and is designed to detect this anomaly and early coronary lesions. The slightest suspicion should carry out more extensive explorations to detect ostial stenosis.

constitue en quelques années dans la forme homozygote de l'hypercholestérolémie familiale et peut être associée à une sténose valvulaire aortique dans 40% des cas environ [6-9].

À partir du Registre national de cardiologie pédiatrique et congénitale (RNCPC) à la Société libanaise de cardiologie, nous avons relevé tous les cas de SSVAo dans le but d'étudier l'épidémiologie de cette anomalie dans la population libanaise, les anomalies cardiaques éventuellement associées, et la prise en charge médico-chirurgicale.

- Départements de Pédiatrie¹ et Radiologie³, Centre hospitalier universitaire Hôtel-Dieu de France, Beyrouth, Liban.
 - Département de Chirurgie², American University of Beirut Medical Center, Beyrouth, Liban.
- Correspondance : Dr Ghassan Chehab. CHU Hôtel-Dieu de France. BP 16 6830. Beyrouth. Liban.
e-mail : ChehabGh@cyberia.net.lb

PATIENTS ET MÉTHODES

C'est une étude rétrospective basée sur les données des patients inscrits entre 1999 et 2010 dans le RNCPC. Au cours de cette période de 11 ans, 2868 patients présentant une cardiopathie congénitale ont été répertoriés.

Les renseignements enregistrés ont porté sur l'âge, l'âge de la mère, le nombre d'enfants et les anomalies dans la fratrie, la prise éventuelle de médicament(s) durant la période de gestation, la prématurité, l'existence d'antécédents familiaux de cardiopathie congénitale, la consanguinité des parents, les signes cliniques, et enfin les détails et les résultats de la prise en charge médicale et éventuellement chirurgicale de l'enfant.

Le diagnostic de la SSVAo a été posé dans tous les cas grâce à l'échocardiographie couplée au Doppler couleur. Un cathétérisme cardiaque ou un angioscan multibarrettes ont été nécessaires dans certains cas pour évaluer les ostia coronaires et mesurer avec précision le degré de l'obstruction. L'indication opératoire a été posée en cas de gradient moyen supérieur à 40 mmHg et/ou en cas de sténose coronaire ostiale supérieure à 50%, en particulier si l'enfant présentait des signes d'angor, malaise ou syncope.

RÉSULTATS

Une SSVAo a été retrouvée chez 14 patients, soit 0,5% de l'ensemble des cardiopathies congénitales enregistrées. Les sténoses valvulaires et sous-valvulaires aortiques ont été plus fréquentes que la SSVAo qui n'a constitué que 6% de l'ensemble des obstructions sur la voie aortique (Tableau I).

Les 14 patients présentant une SSVAo étaient âgés de 6,4 ans en moyenne (extrêmes: 8,5-180 mois), avec une prédominance importante du sexe masculin (70%). L'âge moyen de la mère était de 31 ans. Les grossesses se sont déroulées sans problèmes, en particulier absence de prises de médicaments réputés être à l'origine de malformations. Aucun membre de la fratrie ne présentait de malformation cardiaque ou extracardiaque. Une consanguinité du premier ou du second degré a été retrouvée chez quatre patients (28,6%), trois d'entre eux présentant la forme sporadique. Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau II.

La recherche génétique du syndrome de W&B a été réalisée si l'enfant présentait un syndrome dysmorphique

et/ou un retard mental. Pour le reste des patients, la recherche d'une hypercalcémie et d'une hypercholestérolémie a été réalisée. La SSVAo était isolée dans 5 cas (36%) et un syndrome de W&B a été confirmé génétiquement chez 6 patients (43%). Dans les 3 derniers cas, la SSVAo était acquise, due à une hypercholestérolémie familiale homozygote.

Quatre patients ont présenté des lésions associées (28%) : • Deux avaient des sténoses de l'arbre pulmonaire, classiques dans le cadre d'un syndrome de W&B, avec également chez l'un d'eux une coarctation de l'aorte. • Deux autres patients, sans syndrome de W&B, avaient des sténoses valvulaires pulmonaires modérées.

Les sténoses ostiales coronaires n'ont pas été considérées comme lésions associées, mais comme faisant partie de la maladie elle-même. Elles ont été recherchées soit par cathétérisme cardiaque (4 patients), soit par angioscan multibarrettes (5 patients). Elles n'ont été retrouvées que chez deux des trois patients présentant une hypercholestérolémie familiale.

Le suivi moyen a été de 74 mois, avec un intervalle de 2 à 122 mois. La prise en charge médico-chirurgicale a été différente, selon que la SSVAo était due ou non à une hypercholestérolémie. Dans le groupe sans hypercholestérolémie familiale (11 patients : 78%), tous les patients étaient asymptomatiques, et un seul a été opéré quand le gradient moyen entre le ventricule gauche et l'aorte a dépassé 50 mmHg (maximal 80 mmHg). Chez tous les autres patients, le gradient moyen a toujours été mesuré à moins de 40 mmHg tout au long du suivi. Deux patients ont été perdus de vue après 3 ans et 4 ans, et les 8 patients restants sont toujours suivis régulièrement, sans aucun traitement.

Le parcours des trois patients avec hypercholestérolémie a été radicalement différent. La première patiente a été transplantée du foie à l'âge de 4 ans, mais a développé 10 ans plus tard une SSVAo avec des sténoses coronaires ostiales serrées. Elle est décédée à l'âge de 15 ans, quelques jours avant sa chirurgie cardiaque. La deuxième patiente a été opérée de ses coronaires à l'âge de 15 ans. Dix ans plus tard, elle a été réopérée pour un remplacement de la valve aortique en raison d'une sténose serrée. Le troisième malade, âgé maintenant de 12 ans, est suivi sous traitement médical depuis le diagnostic de la SSVAo deux ans plus tôt; il présente des coronaires angiographiquement normales.

DISCUSSION

La SSVAo est un rétrécissement de l'aorte ascendante juste au-dessus des sinus de Valsalva. Les formes congénitales sont les plus fréquentes, en particulier dans le syndrome de Williams et Beuren (associant un faciès d'elfe, un retard psychomoteur, d'éventuelles sténoses des branches pulmonaires et une hypercalcémie [10-11] ; il est dû à une délétion dans la zone du chromosome 7q11.23 et qui comprend le gène de l'élastine dont l'insuffisance est responsable de la SSVAo et d'autres artéri-

TABLEAU I

DIFFÉRENTES FORMES ANATOMIQUES DE STÉNOSE AORTIQUE

	Nombre (%)
Nombre total de cardiopathies congénitales	2868
Sténose aortique	222 (7,7%)
Sténose valvulaire	152 (5,3%)
Sténose sous-valvulaire	56 (1,9%)
Sténose supra-valvulaire	14 (0,5%)

TABLEAU II
CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

Pathologie extracardiaque éventuelle Lieu de résidence et sexe		Age (mois)	Cardiopathie congénitale associée	Examens complémentaires et résultats <i>Devenir</i>
Syndrome de Williams et Beuren			2/6	
Patient 1	Beyrouth Garçon	50	0	Angio CT scan 3D: coronaires normales <i>Observation</i>
Patient 2	Banlieue sud Fille	12	Sténose valvulaire pulmonaire	<i>Observation</i>
Patient 3	Bekaa Garçon	17	0	<i>Observation</i>
Patient 4	Banlieue sud Garçon	48	0	<i>Observation</i>
Patient 5	Nord Garçon	180	0	Perdu de vue
Patient 6	Beyrouth Garçon	82	Coarctation de l'aorte descendante Sténose des branches pulmonaires	Angio CT scan 3D: coronaires normales, cathétérisme cardiaque pour sténoses vasculaires associées <i>Opéré pour coarctation de l'aorte, va bien.</i>
Absence de syndrome, forme familiale ou hypercholestérolémie familiale			3/5	
Patient 7	Beyrouth Garçon	12	0	Angio CT scan 3D: coronaires normales <i>Observation</i>
Patient 8	Beyrouth Fille	120	Communication interventriculaire	Angio CT scan 3D: coronaires normales <i>Observation</i>
Patient 9	Banlieue sud Garçon	60	0	<i>Observation</i>
Patient 10	Sud Garçon	8,5	Sténose valvulaire pulmonaire	Perdu de vue
Patient 11	Banlieue sud Garçon	42	Sténose valvulaire pulmonaire	Cathétérisme cardiaque: coronaires normales <i>Opéré pour SSSVAo sévère</i>
Hypercholestérolémie familiale, forme homozygote			0/3	
Patient 12	Bekaa Fille	180	0	Cathétérisme cardiaque: sténoses ostiales bilatérales Pontage coronarien <i>Remplacement valvulaire aortique 10 ans après pour sténose valvulaire aortique serrée</i>
Patient 13	Mont-Liban Fille	168	0	Cathétérisme cardiaque + Angio CT scan 3D: sténoses ostiales bilatérales <i>Décès en période préopératoire</i>
Patient 14	Nord Garçon	120	0	Cathétérisme cardiaque: sténose valvulaire aortique, absence de sténoses ostiales bilatérales <i>Amélioration de la fonction cardiaque sous traitement médical à visée cardiaque + anticholestérolémique</i>

pathies par multiplication excessive des muscles lisses. Ces anomalies se produisent avec une pénétrance et expressivité variables [12-13]. La SSSVAo peut s'associer alors à une coarctation de l'aorte thoracique et/ou sténoses des artères rénales responsables d'hypertension artérielle.

Les coronaires sont situées soit au niveau de la sténose elle-même, soit en amont (Figure 1). L'atteinte des artères coronaires est surtout due à la proximité des ostias coronaires et de la SSSVAo elle-même. Le traitement est purement chirurgical, par élargissement de la portion sténosée de l'aorte et des artères coronaires avec des résultats jugés très satisfaisants par plusieurs auteurs. [14-17]. Le diagnostic se fait grâce à l'échocardiogra-

phie couplée au Doppler couleur. La sténose supra-valvulaire est bien visible ainsi que l'origine des deux artères coronaires. Le cathétérisme cardiaque ou l'angioscan multibarrettes sont toujours indiqués chez les enfants symptomatiques et/ou dans le cadre du bilan préopératoire [18-19].

En l'absence de traitement, le pronostic est grave avec risque de mort subite en raison de l'ischémie myocardique et les troubles du rythme ventriculaire [20-21]. Le risque très élevé de mort subite reste une des grandes préoccupations de ces patients en particulier lors de l'anesthésie ou même une simple sédation. Des causes hémodynamiques et/ou électrophysiologiques à l'origine de l'ischémie myocardique ont été incriminées [22-23].

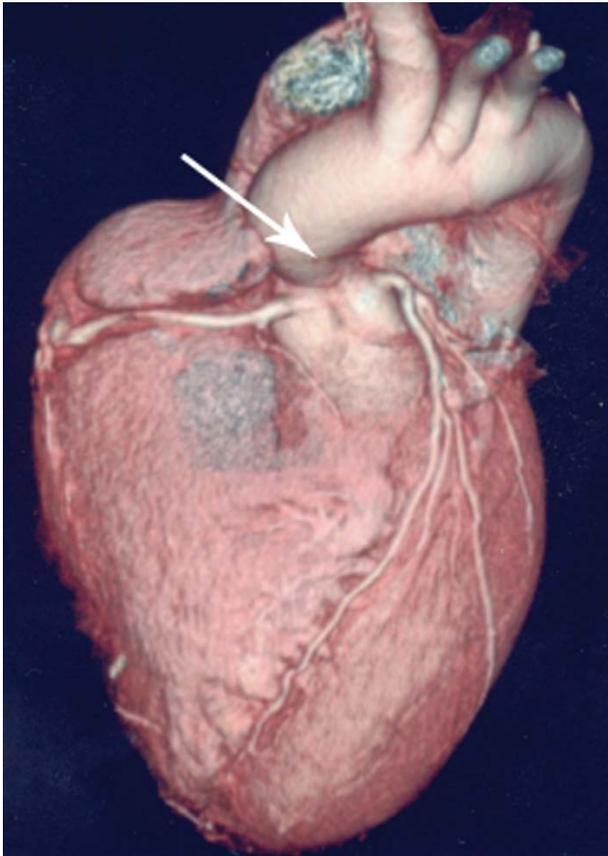


FIGURE 1. PATIENT 1

Syndrome de Williams et Beuren. Angio CT scan 3D : sténose supra-avalvulaire aortique (flèche) située au-dessus des deux artères coronaires sans sténoses ostiales.

Ainsi, chaque patient avec syndrome de W&B doit bénéficier d'un examen cardiovasculaire approfondi à la recherche d'anomalies non détectables cliniquement ou par échocardiographie.

Par ailleurs, Del Pasqua *et al.* retrouvent des anomalies associées dans 57% des cas de SSVAo [3]. Le début de la pathologie peut être marqué par la découverte d'une sténose supra-avalvulaire pulmonaire qui va régresser parallèlement à l'apparition d'une SSVAo comme c'était le cas chez un de nos patients, observation déjà décrite dans la littérature mondiale [3,25].

Concernant les atteintes coronaires, elles sont retrouvées avec une fréquence variable, allant de 1% à 44% au cathétérisme cardiaque [26-29]. Bird *et al.* retrouvent chez les enfants ayant un syndrome de W&B et décédés, 70% de lésions ostiales [20]. Vu la mauvaise détection des anomalies coronaires par échocardiographie, des examens plus poussés doivent être réalisés [30] mais l'échocardiographie doit rester le premier outil de détection de ces anomalies qu'il faudra rechercher systématiquement devant toute SSVAo en essayant de retrouver des dilations, voire des calcifications coronaires.

La forme homozygote de l'hypercholestérolémie familiale (HCF) est une maladie métabolique très rare à



FIGURE 2. PATIENTE 13

Forme homozygote de l'hypercholestérolémie familiale. Angio CT scan 3D: sténoses ostiales bilatérales situées au niveau de la sténose aortique (flèches).

transmission autosomique dominante. Dans la population générale, la fréquence des formes homozygotes est estimée à environ 1 pour 1 million [31]. Elle est causée par une mutation génétique portant sur le récepteur de la lipoprotéine de faible densité (LDL) LDL-C localisé dans le bras court du chromosome 19 et dont la très grande partie se trouve au niveau du foie. Un taux élevé de cholestérol est présent après la naissance avec le risque très élevé de lésions coronaires précoces avant l'âge de 10 ans [32-33], à type d'athérosclérose, et responsable de décès précoce par infarctus du myocarde vers l'âge de 20 ans, ainsi que des sténoses valvulaires et supra-avalvulaires aortique dans environ 40% des cas [6-9]. Devant les échecs du régime diététique associé à un traitement médical, le premier cas de transplantation hépatique (TH) comme traitement possible pour les HCF a été décrite en 1984 [34] et par la suite, beaucoup de centres à travers le monde ont utilisé cette technique comme traitement de l'HCF [35-39] avec retour rapide aux chiffres normaux. Chez une de nos patientes, et malgré la TH réalisée relativement tôt dans la vie, des complications graves de sténose supra-avalvulaire aortique et ostiales proximales se sont développées réduisant à néant la prévention chez cette patiente (Figure 2). Ce fut le premier cas publié dans la littérature médicale internationale [40]. Devant la découverte de ces lésions durant la première décennie de vie, il est préférable d'opérer ces enfants très tôt avant l'apparition des lésions coronaires, et tous les patients devront bénéficier d'une évaluation cardiaque approfondie.

die avant et après toute transplantation hépatique. En cas d'échec du traitement médical associé aux mesures diététiques, d'autres méthodes ont été décrites telle la LDL-aphérese qui permet une réduction significative du taux de LDL-C [41-42]. Récemment, d'importants progrès ont été réalisés grâce au génie génétique [43].

CONCLUSION

La SSVAo est une pathologie très rare en pédiatrie mais sa découverte doit faire rechercher des lésions coronaires associées en particulier en cas d'HCF. La surveillance échographique (aorte ascendante et artères coronaires proximales) est impérative et vise à détecter très tôt cette anomalie. La moindre suspicion doit entraîner la réalisation d'examen plus poussés en vue de détecter des sténoses ostiales coronaires.

RÉFÉRENCES

- Liu CW, Hwang B, Lee BC et al. Aortic stenosis in children: 19-year experience. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1997; 59: 107.
- Kitchiner D, Jackson M, Malaiya N et al. Incidence and prognosis of obstruction of the left ventricular outflow tract in Liverpool (1960-91): a study of 313 patients. *Br Heart J* 1994; 71: 588-95.
- Del Pasqua A, Rinelli G, Toscano A et al. New findings concerning cardiovascular manifestations emerging from long-term follow-up of 150 patients with the Williams-Beuren syndrome. *Cardiol Young* 2009; 19: 563-7.
- Nickerson E, Greenberg F, Keating MT, McCaskill C, Shaffer LG. Deletions of the elastin gene at 7q11.23 occur in approximately 90% of patients with Williams syndrome. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 1156-61.
- Meng X, Lu X, Li Z et al. Complete physical map of the common deletion region in Williams syndrome and identification and characterization of three novel genes. *Hum Genet* 1998; 103: 590-9.
- Summers RM, Andrasko-Bourgeois J, Feuerstein IM et al. Evaluation of the aortic root by MRI: insights from patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 509-18.
- Nemati MH. Aortic stenosis five years after coronary artery bypass grafting in a young patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Heart Valve Dis* 2009; 18: 125-7.
- Arora G, Fraser CD, Kearney DL, Vincent JA. Severe supravalvar aortic stenosis in familial homozygous hypercholesterolemia. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 282-5.
- Horiguchi Y, Yamamoto A, Kamiya T, Arakaki Y, Yazawa K, Fujita T. Cardiovascular findings in familial hypercholesterolemic children. *Jpn Circ J* 1991; 55: 142-8.
- Willimas JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961; 24: 1311-18.
- Beuren AJ, Apitz J, Harmjan D. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation* 1962; 26: 1235-40.
- Delio M, Pope K, Wang T et al. Spectrum of elastin sequence variants and cardiovascular phenotypes in 49 patients with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 527-33.
- Li W, Li Q, Qin L et al. Rapamycin inhibits smooth muscle cell proliferation and obstructive arteriopathy attributable to elastin deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 1028-35.
- Scott DJ, Campbell DN, Clarke DR, Goldberg SP, Karlin DR, Mitchell MB. Twenty-year surgical experience with congenital supravalvar aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1501-7.
- Hazekamp MG, Kappetein AP, Schoof PH et al. Brom's three-patch technique for repair of supravalvular aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 252-8.
- Sharma BK, Fujiwara H, Hallman GL, Ott DA, Reul GJ, Cooley DA. Supravalvar aortic stenosis: a 29-year review of surgical experience. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 1031-9.
- Stamm C, Kreutzer C, Zurakowski D et al. Forty-one years of surgery for congenital supravalvar aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 874-85.
- Youn HJ, Chung WS, Hong SJ. Demonstration of supravalvar aortic stenosis by different cardiac imaging modalities in Williams syndrome. *Heart* 2002; 88: 438.
- Summers RM, Andrasko-Bourgeois J, Feuerstein IM et al. Evaluation of the aortic root by MRI: insights from patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 509-18.
- Bird LM, Billman GF, Lacro RV et al. Sudden death in Williams syndrome: report of ten cases. *J Pediatr* 1996; 129: 926-31.
- Deshpande S, Khadse S, Bhatia V. Siblings with supravalvar aortic stenosis. *Heart* 2005; 91: 1529.
- Burch TM, McGowan FX Jr, Kussman BD, Powell AJ, DiNardo JA. Congenital supravalvular aortic stenosis and sudden death associated with anesthesia: what's the mystery? *Anesth Analg* 2008; 107: 1848-54.
- Wessel A, Gravenhorst V, Buchhorn R, Gosch A, Partsch CJ, Pankau R. Risk of sudden death in the Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet A* 2004; 127A: 234-7.
- Amenta S, Sofocleous C, Kolialexi A et al. Clinical manifestations and molecular investigation of 50 patients with Williams syndrome in the Greek population. *Pediatr Res* 2005; 57: 789-95.
- di Gioia CR, Ciallella C, d'Amati G, Parroni E, Nardone AM, Gallo P. Neonatal Williams syndrome presenting as an isolated supravalvular pulmonary stenosis. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: e367-e370.
- Pham PP, Moller JH, Hills C, Larson V, Pyles L. Cardiac catheterization and operative outcomes from a multicenter consortium for children with Williams syndrome. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 9-14.
- McElhinney DB, Petrossian E, Tworetzky W, Silverman NH, Hanley FL. Issues and outcomes in the management of supravalvar aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 562-7.
- Kim YM, Yoo SJ, Choi JY, Kim SH, Bae EJ, Lee YT. Natural course of supravalvar aortic stenosis and peripheral pulmonary arterial stenosis in Williams' syndrome. *Cardiol Young* 1999; 9: 37-41.
- Cruz-Castañeda BF, Carrillo-Llamas F, Ramos-Higuera S, López-Taylor JG, Buen EP. Surgical repair of supravalvular aortic stenosis with use of Brom's technique: short-term results in 9 children. *Tex Heart Inst J* 2009; 36: 226-9.
- Singh TP, Muzik O, Forbes TF, Di Carli MF. Positron emission tomography myocardial perfusion imaging in

- children with suspected coronary abnormalities. *Pediatr Cardiol* 2003; 24: 138-44.
31. Mabuchi H, Tatami R, Haba T et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in Japan. *Am J Med* 1978; 65: 290-7.
 32. Tato F, Keller C, Schewe S, Pinter W, Wolfram G. Echocardiographic changes in patients with heterozygous and homozygous familial hypercholesterolemia: correlation with clinical findings. *Bildgebung* 1991; 58: 22-5.
 33. Brook GJ, Keidar S, Boulous M et al. Familial homozygous hypercholesterolemia: clinical and cardiovascular features in 18 patients. *Clin Cardiol* 1989; 12: 333-8.
 34. Starzl TE, Bilheimer DW, Bahnson HT et al. Heart-liver transplantation in a patient with familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1984; 8391: 1382-3.
 35. Kakaei F, Nikeghbalian S, Kazemi K et al. Liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia: two case reports. *Transplant Proc* 2009; 41: 2939-41.
 36. Schmidt HH, Tietge UJ, Buettner J et al. Liver transplantation in a subject with familial hypercholesterolemia carrying the homozygous p.W577R LDL-receptor gene mutation. *Clin Transplant* 2008; 22: 180-4.
 37. Kawagishi N, Satoh K, Akamatsu Y et al. Long-term outcome after living donor liver transplantation for two cases of homozygous familial hypercholesterolemia from a heterozygous donor. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14: 94-8.
 38. Shrotri M, Fernando BS, Sudhindran S et al. Long-term outcome of liver transplantation for familial hypercholesterolemia. *Transplant Proc* 2003; 35: 381-2.
 39. Revell SP, Noble-Jamieson G, Johnston P, Rasmussen A, Jamieson N, Barnes ND. Liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolaemia. *Arch Dis Child* 1995; 73: 456-8.
 40. El-Rassi I, Chehab G, Saliba Z, Alawe A, Jebara V. Fatal cardiac atherosclerosis in a child 10 years after liver transplantation: a case report and a review. *J Clin Lipidol* 2011; 5: 329-32.
 41. Lee WP, Datta BN, Ong BB, Rees A, Halcox J. Defining the role of lipoprotein apheresis in the management of familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011; 11: 363-70.
 42. Lefort B, Giraud C, Saulnier JP et al. Treatment of homozygous familial hypercholesterolemia with LDL-apheresis on a 4-year-old child. *Arch Pediatr* 2009; 16: 1554-8.
 43. Van Craeyveld E, Jacobs F, Gordts SC, De Geest B. Gene therapy for familial hypercholesterolemia. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 2575-91.