

Adolesan yaşta koroner baypas yapılan ve LDL aferez tedavisi uygulanan homozigot ailevi hiperkolesterolemi olgusu

A case with homozygote familial hypercholesterolemia treated with LDL apheresis and coronary bypass in adolescence period

Esmâ Altinel, Semra Çetinkaya, Cengiz Kara*, Utku Arman Örün**, Hakan Aydın***, Ali Kutsal****

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, *Çocuk Endokrinoloji, **Çocuk Kardiyoloji ve ***Kardiyovasküler Cerrahi Bölümleri, Ankara, Türkiye

Giriş

Ailevi hiperkolesterolemi (AH), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptör genindeki mutasyon sonucu oluşan, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır (1). Homozigot AH 1/1 milyon sıklıkta görülmekte olup ağır hiperkolesterolemi, ksantomlar ve koroner arter hastalığına bağlı mortalitenin sıklıkla 30 yaşından önce görülmesi ile karakterizedir (2). Burada homozigot AH nedeniyle adolesan yaşta koroner arter hastalığı gelişen ve bu nedenle baypas operasyonu yapılan, sonrasında LDL aferez tedavisi uygulanan bir olgu, LDL aferezin etkinliğini tartışmak amacıyla sunulmuştur.

Olgu sunumu

On üç yaşında kız hasta, her iki el, dirsek, diz ve ayak bileklerinde bulunan ksantomatöz deri lezyonları nedeniyle başvurdu. Lezyonlarının ilk kez 5 yaşında başladığı ve son 2-3 yılda artış gösterdiği öğrenildi. Üç kardeşi sağlıklı olan hastanın ebeveynleri arasında birinci dereceden akraba evliliği vardı. Ailede benzer şikâyet, erken kalp krizi geçirme öyküsü yoktu.

Fizik muayenede; vücut ağırlığı 41 kg (%25), boyu 152 cm (%25) idi. Ekstremitelerin özellikle ekstansör yüzlerinde yaygın ksantomlar ve her iki göz kapağında ksantalezma dışında patolojik bulgu saptanmadı (Resim 1). Laboratuvar incelemelerinde, hemoglobin 11.9 gr/dl, MCV 80 fl, hematokrit %35, lökosit 8300/mm³, trombosit 426.000/mm³, alanin aminotransferaz 8 U/L, aspartat aminotransferaz 18 U/L, BUN 8 mg/dL, kreatinin 0,5 mg/dL, kolesterol (K) 801 mg/dl, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-K 706 mg/dl, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)-K 23.8

mg/dl, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)-K 70.8 mg/dl, trigliserid 119 mg/dl bulundu. Aile taramasında anne total-K 516 mg/dl, LDL-K 443 mg/dl, baba total-K 252 mg/dl, LDL-K 185 mg/dl olarak saptandı.

Prekordial bölgede egzersizle gelen göğüs ağrısı tarifleyen olgunun ekokardiyografisinde koroner arter çıkışında düzensizlikler ve aort kapaklarında ksantomatöz değişiklikler saptandı. Koroner anjiyografide sol koroner arterin bifurkasyon bölgesi ve sol ön inen dalı üzerinde yaygın aterom plaklarına uyan lezyonlar, %70'e varan darlıklar görüldü (Resim 2). Bu nedenle ikili koroner baypas operasyonu yapıldı ve ilaç tedavisi olarak düşük kolesterolli diyet, antiagregan dozda salisilik asit, atorvastatin 40 mg/gün, kolestiramin 24 gr/gün ve niacin 1.5 gr/gün dozlarında başlandı. Üç aylık medikal tedavi ile kolesterol düzeylerinde sadece %21 oranında düşüş görülmesi üzerine LDL afereze başlandı. Bu uygulama ile total-K düzeyinde %63'lük düşüş sağlandı (Tablo 1).

LDL aferez işlemi kaskad filtrasyonu yöntemiyle yapıldı. İşlem sırasında olgumuza premedikasyon uygulanmadan, direkt damara girildi (mediflon iv cannula 14x2.1x45 mm, India). Hastadan alınan plazma, plazma pompasından geçirilerek, plazma ayırıcısına (Evaflex 5A20, Plazma fraksinatörü, Kuraray Co. Ltd, Japan) aktarıldı. Plazma ayırıcının yüzey alanı 2 m², koruyucu materyali polikarbonat reçine, etken uzunluğu 280 mm, dolum hacmi 140 ml idi. Plazma ayırıcısında yüksek molekül ağırlıklı maddeleri içeren plazma bölümü ayrılarak hastaya kapalı sistemde geri verildi.

Tartışma

Ailevi hiperkolesterolemi otozomal dominant geçişli, LDL reseptör genindeki mutasyonlara bağlı gelişen kalıtsal bir hastalıktır. Heterozigot

Tablo 1. Başvuru kolesterol değerleri, üç aylık medikal tedavi ve LDL aferez uygulaması ile kolesterol düzeylerindeki değişiklikler

	Başvuru değerleri	Medikal tedavi ile değişim oranları, %	Aferez öncesi	Aferez sonrası	Aferez sonrası düşüş oranları, %
Total-K (normal değer 125-205 mg/dl)	801	21.4 ↓	630	230	63.5
LDL-K (normal değer 68-136 mg/dl)	706	21.9 ↓	552	201	63.6
VLDL-K (normal değer 1-23 mg/dl)	23	86 ↑	43	11	74.5
HDL-K (normal değer 37-70 mg/dl)	70	25.8 ↓	52	17	67.4
Trigliserid (normal değer 39-120 mg/dl)	119	10 ↑	131	56	57.3

Düşüş oranı(%)=(1-(aferez sonrası kolesterol değeri/aferez öncesi kolesterol değeri))x100 (3)

HDL - yüksek yoğunluklu lipoprotein, K - kolesterol, LDL - düşük yoğunluklu lipoprotein, VLDL - çok düşük yoğunluklu lipoprotein



Resim 1. Olgumuzdaki ksantalezma ve ksantomlar

ve homozigot olmak üzere iki formu vardır. Heterozigot formda total-K düzeyi 2-3 kat artmaktadır ve 50 yaş civarında koroner arter hastalığı gelişmektedir. Homozigot formda ise, total-K düzeyi 4-6 kat artmakta ve genellikle 500 mg/dl üzerinde olup koroner arter hastalığı 5-30 yaşlar arasında ortaya çıkmaktadır (2, 4). Olgumuzda kolesterol düzeyinin 500 mg/dl üzerinde olması, ksantomların 5 yaşında gelişmesi, ailede 1. dereceden akrabalık olması ve ebeveynlerde hiperkolesterolemi bulunması nedeniyle homozigot AH tanısı konulmuştur.

Ailevi hiperkolesterolemi tedavisinde başlangıçta kolesterolden fakir diyet, egzersiz programı, statinler ve diğer kolesterol düşürücü ilaçlar uygulanmaktadır. Ancak bu tedavilere yanıt azdır, çünkü LDL-K düşürücü ilaçlar genellikle hepatik LDL reseptör sayısını artırarak etki göstermektedir (5). Porto-kaval şant operasyonu ve karaciğer transplantasyonu gibi çeşitli alternatif tedaviler de denenmiştir, ancak tatmin edici sonuçlar alınamamıştır (6). Günümüzdeki standart tedavi LDL aferezidir. Bu yöntemle geçici olarak LDL-K düzeylerinde %50'nin üzerinde düşüş sağlanabilmekte ve ateroskleroz gelişimi geciktirilebilmektedir. Aferez sonrası kolesterol düzeyleri tekrar artmaya başlar ve 12-14 günde tedavi öncesi düzeye döner. Bu nedenle 1-2 hafta aralıklarla tekrarlanmalıdır. LDL aferezi koroner arter hastalığı gelişme riskini artıran LDL, lipoprotein-a gibi yüksek molekül ağırlıklı maddeleri içeren plazma bölümünün seçilerek azaltılması ya da tamamen ortadan kaldırılması sağlanır (3, 7). Kalp koruyucu kolesterol olan HDL'de de düşme olabilmektedir. Olgumuzda aferez sonrası total-K ve LDL-K'de %63, HDL-K'de %67 oranında düşüş gözlenmiştir (Tablo 1). Ksantomlar ise lipid düşürücü tedavi ile gerileyebilmekte, ancak nadiren tamamen kaybolmaktadır (8). Olgumuzda ilk aferez sonrası ksantomlarda kısmi bir yumuşama gözlenmiştir.

LDL aferezin yan etkileri nadirdir. 34 hasta üzerinde yapılan bir çalışma sonucu en sık görülen yan etkiler halsizlik (%1.5), bulantıkusma (%1.2), hipotansiyon (%0.73) ve göğüs ağrısı (%0.58) olarak raporlanmıştır (9). Olgumuzda afereze ait yan etki gözlenmemiştir.



Resim 2. A-Sol koroner arter çıkışında aterom plağı ve darlık. (B)- Aortik kapakta lipid birikimine bağlı şekil bozuklukları

Sonuç

Homozigot AH'de erken yaşta koroner arter hastalığı riski nedeniyle erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Yüksek LDL-K düzeyleri birçok olguda diyet ve ilaç tedavisi ile kontrol altına alınamamaktadır. LDL aferez etkin ve pratik bir yöntemdir. Tedaviye ateroskleroz gelişmeden olabilirdiğince erken dönemde başlanması, koroner arter hastalığı riskinin azaltılmasında son derece önemlidir.

Kaynaklar

1. Mahley RW, Weisgraber KH, Farese R. Disorders of lipid metabolism: primary disorders of hyperlipidemia. In: Larsen P, editor. Williams Textbook of Endocrinology, 10th edition. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 1668-77.
2. Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, editors. The Metabolic Basis of Disease. 6th edition. New York: McGraw-Hill Book Co; 1989. p. 1215-51.
3. Bosch T, Lennertz A, Schmidt B, Fink E, Keller C, Toepfer M et al. DALI apheresis in hyperlipidemic patients: Biocompatibility, efficacy and selectivity of direct adsorption of lipoproteins from whole blood. Artificial Organs 2000; 24: 81-90.
4. Gürkan F, Ülgen MS, Haspolat K. Ailevi homozigot hiperkolesterolemili olgular ve kardiyovasküler değerlendirme. Dicle Tıp Dergisi 2000; 27: 35-40.
5. Makino H, Harada-Shiba M. Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Ther Apher Dial 2003; 7: 397-401.
6. Bilheimer D. Portocaval shunt and liver transplantation in treatment of familial hypercholesterolemia. Arteriosclerosis 1989; 9: 1158-63.
7. Thompson GR. LDL apheresis. Atherosclerosis 2003; 167: 1-13.
8. Bhatnagar D. Diagnosis and screening for familial hypercholesterolemia: finding the patients, finding the genes. Ann Clin Biochem 2006; 43: 441-56.
9. Sachais BS, Katz J, Ross J, Rader DJ. Long term effects of LDL apheresis in patients with severe hypercholesterolemia. J Clin Apher 2005; 20: 252-5.