

Ailesel Hiperkolesterolemi Nedeniyle Koroner Bypass Cerrahisi Yapılan Bir Adölesan Hastada LDL Aferez Tedavisinin Değerlendirilmesi

Mehmet Burhan Oflaz, Şevket Ballı, Feyza Ayşenur Paç

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Ailesel hiperkolesterolemi nedeniyle koroner bypass cerrahisi yapılan bir adölesan hastada LDL aferez tedavisinin değerlendirilmesi

Ailesel hiperkolesterolemi çocukluk çağında ortaya çıkan hiperkolesterolemi, deride ksantomlar, koroner arter hastalığı ve ölümlle karakterize otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Ailesel hiperkolesterolemi hastaları heterozigot hiperkolesterolemili hastalardan farklı olarak diyet ve ilaç tedavilerine çoğunlukla dirençlidir ve bu sebeple ek tedavi metodlarına da ihtiyaç duyarlar. Bu çalışmada ailesel hiperkolesterolemi tanılı, erken yaşta koroner arter hastalığı sebebiyle koroner bypass ve LDL aferez tedavisi yapılan bir adölesan olguyu sunuyoruz.

Anahtar kelimeler: Ailesel hiperkolesterolemi, koroner arter hastalığı, LDL aferez

ABSTRACT

Evaluation of LDL apheresis treatment in an adolescent patient with familial hypercholesterolemia performed coronary by-pass surgery

Familial hypercholesterolemia is an autosomal dominant disease characterized by increased plasma levels of cholesterol, skin xanthomas, coronary artery disease and early death occur during childhood. Patients with familial hypercholesterolemia patients, unlike the patients with heterozygous hypercholesterolemia, often resistant to diet and drug therapy and therefore also need additional treatment methods. In this study, we present LDL apheresis therapy after the coronary bypass in an adolescent patient having childhood coronary artery disease because of familial hypercholesterolemia.

Key words: Familial hypercholesterolemia, coronary artery disease, LDL apheresis

Bakırköy Tıp Dergisi 2011;7:112-115

GİRİŞ

Ailesel hiperkolesterolemi (AH) otozomal dominant geçişli bir lipit metabolizma hastalığıdır. Bu hastalıkta düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptör genindeki mutasyon sebebiyle hiperkolesterolemi, ksantomlar ve erken koroner arter hastalığına (KAH) bağlı çocukluk çağında ölüm sık olarak görülmektedir. Bu çalışmada 17 yaşında AH tanılı, erken yaşta KAH sebebiyle bypass yapılan adölesan bir hastaya uygulanan LDL aferez tedavisinin tartışılması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

17 yaşında erkek hasta, el-ayak parmaklarında ve dirseklerindeki cilt lezyonları sebebiyle başvurduğu bir üniversite hastanesinde 7 yaşından beri AH sebebiyle statin ve kolestiramin tedavisi ile izlenirken kronik kalp yetersizliği sebebiyle furosemid, digital, carvedilol tedavileri başlanmış ancak yeterli düzelme sağlanamayınca hastanemize sevk edilmişti. Hastanın son 10 gündür hafif eforla bile ortaya çıkan göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı ve öksürük şikayeti vardı. Anne baba arasında birinci dereceden akrabalık olan hastanın babasının 33 yaşında ani kalp krizinden öldüğü, anne ve baba tarafında birçok akrabasının erken kalp krizi sebebiyle öldüğü veya kolesterol yüksekliği sebebiyle tedavi aldığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde vücut ağırlığı 55 kg (%10p), boyu 173 cm (%50p), kalp epe atımı 90/dk, tansiyonu 80/50 mmHg idi. Ellerde, ayaklarda, dirsek ve dizlerinin ekstensör

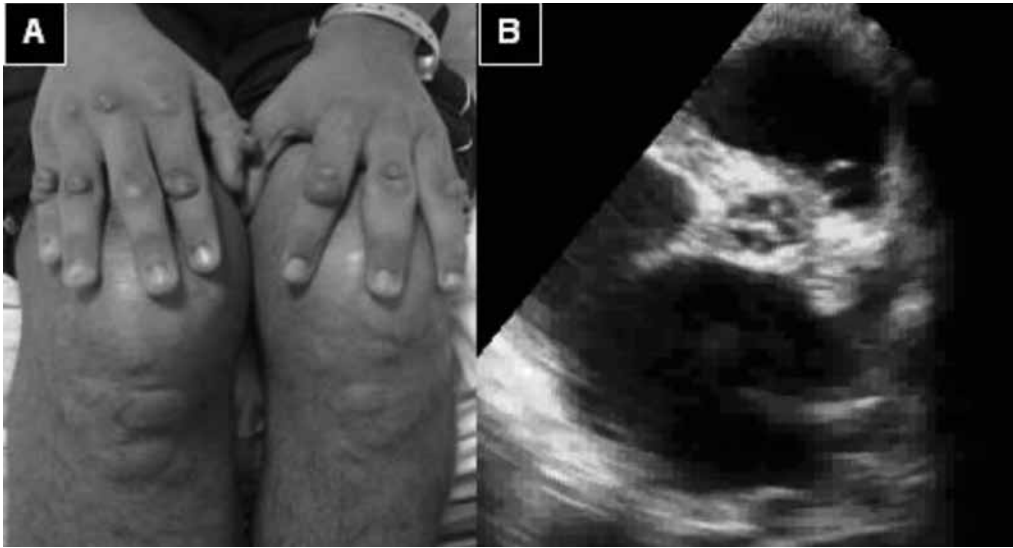
Yazışma adresi / Address reprint requests to: Feyza Ayşenur Paç
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Bölümü

Telefon / Phone: +90-505-316-2227

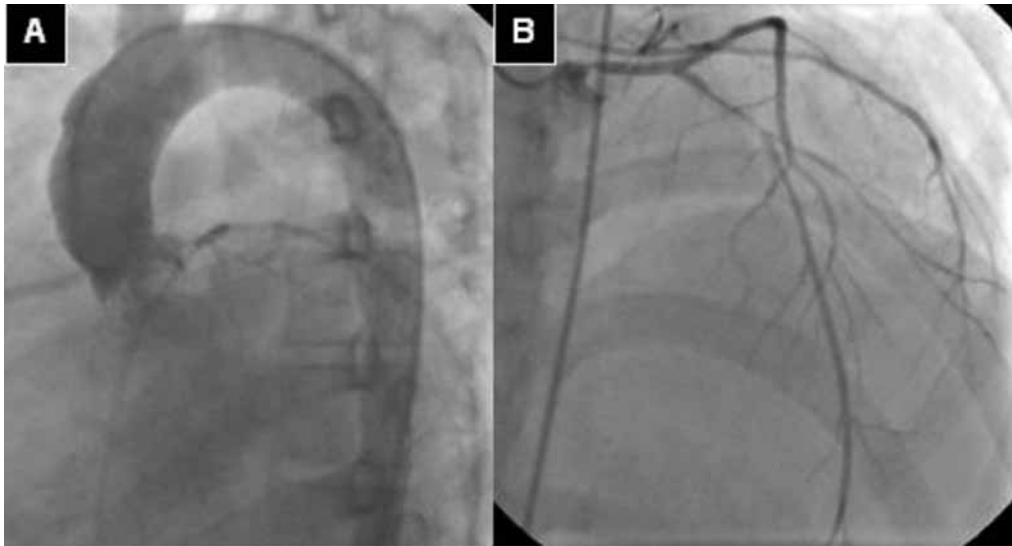
Elektronik posta adresi / E-mail address: aysepac@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 22 Mart 2010 / March 22, 2010

Kabul tarihi / Date of acceptance: 18 Kasım 2010 / November 18, 2010



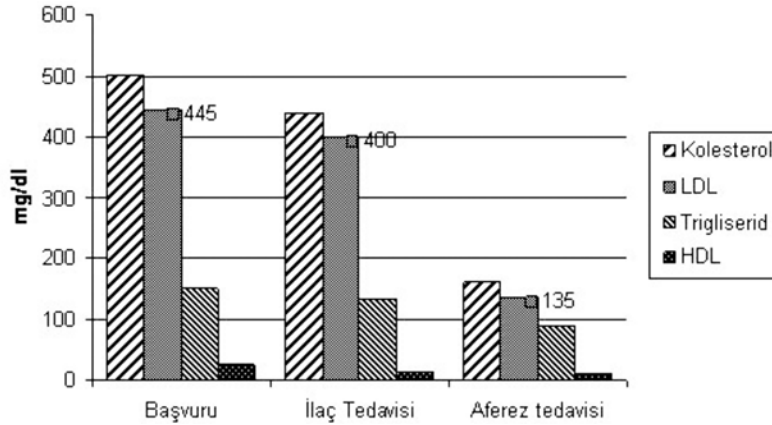
Resim 1: Hastanın ellerinde ve dizlerinin ekstensör yüzünde yaygın ksantomlar (A), aort kapağı üzerinde kolesterol birikimine bağlı olduğu düşünülen multipl ekojenik lezyonlar (B).



Resim 2: Anjiyografik değerlendirmede; asendan aortada duvar düzensizlikleri (A), selektif koroner arter anjiyografisinde sol ön inen koroner arter proksimalinde %95, orta kısmında %90, sirkumfleks arterde %75 segmenter darlıklar (B).

yüzünde ve gluteal deride yaygın ksantomları (Resim 1a), kalp oskültasyonunda sternum solu 3-4. interkostal aralıkta 2/6 sistolik ve diastolik üfürüm dışında patolojik bulgu yoktu. Telekardiyografisinde pulmoner vaskülarite artışı, fibrotik değişiklikler, kardiyomegali ve sağ kostofrenik sinüsün kapalı olduğu görüldü. Elektrokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi, V5 ve V6'da T dalgası negatifliği mevcuttu. Ekokardiyografik incelemesinde sol atriyum ve ventrikülün geniş olduğu, sol ventrikül duvarında kardiyomyopatik değişiklikler olduğu görüldü. EF: %32, KF: %16 olan hastanın aort kapağı üzerinde kolesterol

birikimine bağlı olduğu düşünülen multipl ekojenik lezyonlar ve 2. derece aort yetersizliği, 2-3. derece mitral yetersizlik olduğu görüldü (Resim 1b). Laboratuvar incelemesinde hemogram normal, kolesterol 501 mg/dl, trigliserid 151 mg/dl, LDL 445 mg/dl, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) 26 mg/dl bulundu. Kalp kateterizasyonu ve anjiyografi incelemesinde asendan aortada duvar düzensizlikleri görülen hastanın selektif koroner arter anjiyografisinde sol ön inen koroner arter proksimalinde %95, orta kısmında %90, sirkumfleks arterde %75 segmenter darlıkların görülmesi üzerine (Resim 2) hastaya kalp



Şekil 1 : Başvuru, ilaç tedavisi ve 4 aylık lipit aferez tedavisi sonrasında olgunun lipit profilindeki değişimler.

damar cerrahisi bölümünde ikili koroner bypass ameliyatı yapıldı. Operasyon sonrası dönemde hastanın tedavisi düşük kolesterolü diyet, asetilsalisilik asit, rosuvastatin, kolestiramin, ezetimibe, furosemid, spirinolakton, digoksin, metoprolol olarak düzenlendi. Aile taramasında 39 yaşındaki annesinde, 21 yaşındaki kız kardeşinde, 8 yaşındaki kuzeninde de hiperkolesterolemi tespit edildi. Yaşadığı şehirde başlanan ve kliniğimizde de sürdürülen diyet ve ilaç tedavisi sonrasında hastanın kolesterol düzeyinde önemli bir düşüş olmadığını (%12) görülmesi üzerine hasta LDL aferezi (DALI 750 Direct Adsorption of Lipoproteins system, Fresenius Medical Care AG & Co, Germany) programına alındı. LDL aferez işlemi seans sıklığı 15 gün olarak belirlendi. Dört aylık lipit aferez işlemi sonucunda kolesterol düzeyinde %63, LDL düzeyinde % 66 oranında düşüş olduğu saptandı (Şekil 1).

TARTIŞMA

Çocukluk döneminde ateroskleroza bağlı KAH oldukça nadirdir ve iskemik kalp hastalığı semptomları çocukluk döneminde genellikle altta yatan bir lipit metabolizma hastalığı nedeniyle ortaya çıkmaktadır (1). Ailesel hiperkolesterolemi çocukluk çağında ortaya çıkan hiperkolesterolemi, deride ksantomlar, KAH ve ölümle karakterize otozomal dominant geçişli bir hastalıktır (2). Genel popülasyonda 1/1.000.000 oranında görülür ve erken myokardiyal infarktli hastaların %4'ünde tespit edilmektedir (3,4). Bu hastalıkta 19. kromozomda yer alan LDL reseptör genindeki mutasyon sonucu plazmada LDL-kolesterolün temizlenmemesine bağlı olarak LDL-kolesterol düzeyinde artış ortaya çıkmaktadır (4).

Heterozigot kalıtlı hastalarda KAH orta yaş dönem-

lerinde başlarken homozigot formda tedavisiz hastalarda kolesterol düzeyleri 5-6 kat artmakta ve ksantomlar ilk dekatta ortaya çıkmaktadır. AH'nin çocukluk çağında tanısının konulmasında total kolesterolden çok LDL-kolesterol düzeyinin kullanılması önerilmektedir (5). Bizim olgumuzda da LDL düzeyi oldukça yüksekti ve hastamızda semptomların 7 yaşında başlamış olması, kolesterol düzeyinin 501 mg/dl ve 1.derece akrabalarında da benzer aile öyküsünün bulunması sebebiyle homozigot AH tanısı konulmuştur. Homozigot kalıtlı AH'de koroner arterlerdeki ateromatöz değişiklikler aort kapağında, aort kökünde ve asendan aortada da olur (6). Bu hastalarda aort kökündeki ateromatöz değişiklikler sebebiyle koroner ostial lezyonlar, aort iç duvarında düzensizlikler sık görülmektedir ve köpük hücre infiltrasyonlarına bağlı olarak ortaya çıkan ateromatöz değişiklikler ekokardiyografi ile aort kapak ve duvar düzensizlikleri olarak gösterilebilir (5,6). Bizim olgumuza yapılan ekokardiyografik incelemede aort kapağı üzerinde başlayıp her iki koroner ostiumuna kadar uzanan hiperekojen lezyonların lipit birikimi sonucunda ortaya çıkan ateromatöz endotel deformasyonu olduğu düşünülmüştür. Bu lezyonlar olgumuzda olduğu gibi kapak yetersizliği ve darlığına da yol açabilmektedir (6).

Hastamızda elektrokardiyografik olarak iskemi bulguları ve son 10 günde sıklaşan anjinal semptomların olması sebebiyle efor testi yapılmadan hasta hemen kateteranjyografi işlemine alınmıştı. Yine hastamızda olduğu gibi dislipidemi bulguları olan ksantomların görülmesi özellikle iskemi semptomları olmasa bile koroner arter hastalığının kuvvetli bir işareti olabilmektedir (7).

AH'de tedavi amacı lipit düzeyini düşürmek ve damarsal hasar riskini azaltmaktır. Bu sebeple doymuş

yağ ve kolesterolden fakir diyet, kolestiramin, nikotinic asit, HMG-KoA (3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA) redüktaz inhibitörleri ilk basamak tedavi seçeneğini oluşturmaktadır (8). Ayrıca karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda LDL reseptör sayısı artırılarak bu hastalarda normale yakın LDL seviyeleri sağlanabilmektedir. Ancak AH hastaları heterozigot hiperkolesterolemili hastalardan farklı olarak diyet ve ilaç tedavilerine çoğunlukla dirençlidir ve bu sebeple başka tedavi metodlarına da ihtiyaç duyarlar (5,8).

Ailesel hiperkolesterolemide başarılı ilk plazmaferezin 1975 yılında yapılmasından bu güne yapılan uzun dönem çalışmalar aortik ve koroner ateroskleroz üzerine olumlu etkisinin olduğu ve yaşam süresini önemli ölçüde artırdığını göstermektedir. LDL aferezinde LDL kolesterol düzeyinde %50'den fazla bir düşüş olması işlemin başarılı olduğunu gösterir (2,5). Ancak aferezden sonraki günlerde LDL-kolesterol düzeyleri yine artmaya devam eder. Bu sebeple çocuklarda aferez işleminin 15 günlük aralıklarla tekrarlanması önerilmektedir (2). Hastamıza dört aylık sürede 15 günlük periyotlarla yapılan lipid aferez işlemi sonucunda kolesterol düzeyinde %63, LDL düzeyinde %66 oranında düşüş sağlanmıştır. Lipid aferez işlemi sonrasında HDL-kolesterol düzeyinde düşüş olabilmektedir. LDL aferez işleminde en sık karşılaşılan yan etkiler anafilaktik reaksiyonlar, flushing, bulantı, baş ağrı-

sı ve kan basıncında düşmedir (9). Tekrarlayan aferezler sonrasında ksantomlar yumuşayabilmekte ve bazı olgularda tamamen kaybolabilmektedir (9,10). Her ne kadar tedavi seçenekleri olsa da tedaviden yeterli fayda sağlayamayan veya tedavisi geciken hastalarda çoklu koroner arter lezyonları sebebiyle koroner bypass işlemi, aort kapak deformasyonu sebebiyle kapak replasmanı gerekebilmektedir (7,11). Literatürde cerrahi bypass yapılan en küçük hasta 9 yaşındadır (12,13).

Sonuç olarak, ailesel hiperkolesterolemili hastalarda LDL aferez işleminin kardiyovasküler komplikasyonları azaltması ve özellikle çocuk ve adölesan dönemde diyet ve ilaç tedavisine ek olarak yapılan bir tedavi seçeneği olarak bu hastalarda beklenen yaşam süresini artırması sebebiyle etkili bir tedavidir. Bizim olgumuza LDL aferez tedavisi 17 yaşında ağır koroner arter lezyonları ile başvurup bypass cerrahisi yapıldıktan sonra başlandı. LDL ve kolesterol düzeyinde önemli bir düşüş sağlanmasına rağmen LDL aferez tedavisinde geç kalındığı için iskemik myokardiyopati ve kardiyak yetersizlik devam etti. Bu sebeple çocukluk çağındaki AH'li hastalarda koroner hastalık riski yüksek olması sebebiyle düzenli takip ve görüntüleme metodları ile periyodik incelemeler yapılmalı, etkin ve beklenen yaşam süresini artıran LDL aferez tedavisinde geç kalınmaması gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

KAYNAKLAR

- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-1656.
- Hudgins LC, Kleinman B, Scheuer A, White S, Gordon BR. Long-term safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis in childhood for homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1199-1204.
- Gail P, Jarvik, John D, Brunzell, Arno G, Motulsky. Frequent Detection of Familial Hypercholesterolemia Mutations in Familial Combined Hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1554-1556.
- Humphries SE, Maily F, Gudnason V, Talmud P. The molecular genetics of pediatric lipid disorders: recent progress and future research directions. *Pediatr Res* 1993; 34: 403-415.
- Thompson GR. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2008; 198: 247-255.
- Allen JM, Thompson GR, Myant NB, Steiner R, Oakley CM. Cardiovascular complications of homozygous familial hypercholesterolemia. *Br Heart J* 1980; 44: 361-368.
- Kawaguchi A, Miyatake K, Yutani C, Beppu S, Tsushima M, Yamamura T, Yamamoto A. Characteristic cardiovascular manifestation in homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1999; 137: 410-418.
- De Jongh S, Ose L, Szamosi T et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002; 106: 2231-2237.
- Palcoux JB, Atassi-Dumont M, Lefevre P, Hequet O, Schlienger JL, Brignon P, Roussel B. Low-density lipoprotein apheresis in children with familial hypercholesterolemia: follow-up to 21 years. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 195-201.
- Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A et al. Low density lipoprotein apheresis in a patient aged 3.5 years. *Acta Paediatr* 2001; 90: 694-701.
- Klein JM, Drobinski G, Bruckert E, Dairou F, Thomas D, De Gennes JL, Grosgeat Y. Results of serial coronary angiography in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 1988; 9: 1067-1073.
- Mehan VK, Salzmann C, Pfammatter JP, Stocker FP, Meier B. Cathet. Left main coronary angioplasty in a 10-year-old boy with homozygous familial hypercholesterolemia. *Cardiovasc Diagn* 1993; 29: 24-27.
- Pfammatter JP, Stocker FP, Oetliker O, Wiesmann U, Meier B. Familial hypercholesterolemia with severe cardiac involvement in a boy: successful management and mid-term follow-up. *Acta Paediatr* 1996; 85: 254-257.