

İloprost ile tedavi edilen bir kolesterol emboli sendromu olgusu

A case of cholesterol emboli syndrome treated with iloprost

Berrin Karadağ, Alper Döventaş, Hasan Özkan, Deniz Suna Erdinçler, Tanju Beğer, Hüsnüye Yüksel*

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Bilim Dalı ve

*Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş

Kolesterol emboli sendromu; anjiyografi, damar cerrahisi, trombolitik tedavi ve yaşlılardaki antikoagülan tedavinin bir komplikasyonu olan, nispeten sık rastlanılan, ama tanısı aynı sıklıkla konamayan bir tablodur. Bu sendrom tipik olarak ağırlı iskemik cilt lezyonları, livedo retikularis ve akut böbrek yetersizliği ile seyreder (1). Sıklıkla aortadaki ülser aterosklerotik plaklardan ayrılan kolesterol kristallerinin, periferik embolizasyonu sonucu ortaya çıkan multi-organ hasarından, en sık etkilenen organ böbrek olup, bu oran yaklaşık olarak %50 dolayındadır. Prognoz kötü, mortalite ise 221 vakalık bir çalışmada %73 olarak bildirilmiştir (2). Biz de, koroner anjiyografi sonrası dissemine kolesterol embolisi gelişen ve bir prostatiklin analogu olan iloprost tedavisi ile, distal ekstremitelerdeki iskemi ve bozulmuş olan böbrek fonksiyonlarının düzeldiği bir hastayı sunduk.

Olgu Sunumu

Nefes darlığı, öksürük ve balgam şikayetleri ile acil dahiliye polikliniğine başvuran, 73 yaşındaki erkek hasta, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) akut alevlenme tanısı ile İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Geriatri kliniğine yatırıldı. Öyküsünde 7 yıldır kalp yetersizliği, hipertansiyon ve KOAH tanıları mevcut olan hasta, düzenli tedavi görmekteymiş. Dört yıl önce göğüs ağrısı şikayetleri olması üzerine, koroner anjiyografi yapılan hastaya, iki damar hastalığı olduğu söylenerek, medikal tedavi önerilmiş. Bronkodilatatör ve antibiyotik tedavisi ile hastanın şikayetleri geriledi. Klinik izlemede, tipik anginal ağrı ve beraberinde terleme atakları oluştu. EKG takiplerinde herhangi bir bulgu olmamasına rağmen, anginal atakların devam etmesi üzerine, iskemik kalp hastalığının progresyon gösterdiği düşünüldüğü için, koroner anjiyografi yapılmasına karar verildi. Düşük molekül ağırlıklı heparin ve nitrat tedavisi başlandı. Anginal atakları devam eden hastaya, koroner anjiyografi yapılması planlandı. Koroner anjiyografi sonucunda, sirkümfleks arter başlangıç kesiminde tam tıkalı, sağ koroner arter proksimal kesiminde tam tıkalı olarak tespit edilen hastaya, genel durumu da değerlendirilerek medikal tedavi önerildi. Koroner anjiyografi yapıldıktan 3 gün sonra, hastanın sağ ayakta ağrı ve 3.-4. parmakta morluk oluştu,

muayenede periferik nabızlar palpabl idi. Uygulanan Doppler ultrasonografide ana damarlarda tıkanıklık yok, küçük damarlarda emboli şüphesi bulundu. Kesin tanı için, tutulan parmandan cilt biyopsisi yapıldı. Kolesterol mikroembolisi ön tanısı neniyle, kullanmakta olduğu düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi kesildi. Biyopsi sonucu, distal cilt damarlarında kolesterol kristalleri görüldü. İstenecek göz dibi muayenesinde, sağda 2 adet, solda 1 adet, bifurkasyona oturmuş kolesterol kalıntısı izlendi. Kolesterol emboli tanısı kesinleşen hastaya, daha önceden kullanmakta olduğu, statin ve aspirin tedavisine devam edilip, klopidogrel eklendi. Ek tedavi olarak iloprost 15 mg/h ile başlanıp, kontrol altında doz 60 mg/h'e kadar çıkıldı. Takiplerde daha önce normal olan üre ve kreatinin değerlerinde yükselme tespit edildi. Kaynak araştırmak amacıyla yapılan Abdominal MR anjiyografide, tüm abdominal aortada, yaygın aterosklerotik plaklar görülen hastada, daha önceden kullandığı statin dozu artırıldı. Takiplerde, kolesterol emboli öncesi, 46.8 olan glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 29.6 ml/dak'ya kadar geriledi. Eritrosit sedimentasyon hızı, önce 19 mm/h iken, kolesterol emboli sonrası 76 mm/h'e ulaştı. Vakada eozinofili saptanmadı. Antinükleer antikor, antinötrofil sitoplazmik antikor, antifosfolipid antikor, kriyoglobulin negatif olup, kompleman seviyeleri normal olarak saptandı. 60 mg/h dozunda uygulanan iloprost tedavisi 14 güne tamamlandı ve kesildi. Tedavi sırasında sağ ayak parmaklarının hepsi ve sol ayak parmaklarında da morarma ve ağrı oluştu (Şekil 1). İloprost tedavisinden 1 hafta sonra belirgin olarak her iki ayak parmaklarındaki morlukları gerileyen hastanın, sadece sağ ayak 3.-4. parmak ve sol ayak 5. parmak distalinde nekroz gelişti. GFR'de 37.6 ml/dak seviyelerine kadar yükselme tespit edildi. Konsültasyon istenen plastik cerrahi tarafınca, ayak parmakları için gerekli amputasyonun, öncelikle granülasyon dokusunun gelişmesi ve nekroze dokunun atılması sonrasında, sekonder kapatma yapılabileceği önerisinde bulunuldu. Takiplerinde, genel durumunda ve böbrek fonksiyonlarında düzelmeye tespit edilen hasta, taburcu edildi.

Tartışma

Kolesterol embolisi, gittikçe daha çok tanınan, 60 yaş üzeri erkeklerde daha sık görülen ve yaygın aterosklerotik vasküler hastalıkla seyreden bir sendromdur (3). Elli yaşın altında nadir görülen

bu sendrom, aterosklerotik sürecin bir sonucu olup, hipertansiyon, diyabet ve aort anevrizması, risk faktörlerini oluşturur. Vakaların yaklaşık olarak %60'ında vasküler cerrahi girişim, radyolojik girişimler ve muhtemelen antikoagülan kullanımı vardır (4). İnvazif arteryel girişim sonrası bir hastada, böbrek fonksiyonlarında bozulma, hipertansiyon, distal iskemi ya da akut multisistem disfonksiyonu gözlenirse, ilk akla gelmesi gereken kolesterol emboli sendromudur. Kolesterol emboli sendromunda, akciğerler hariç diğer organlar etkilenebilirler.

Bu sendromun oluşmasında iki mekanizmadan söz edilir. Birincisi; kolesterol kristalleri, aterosklerotik plaklardan spontan olarak ayrılır ve akım yönündeki organların arteriyollerine oturur. Bu kristaller, inflamatuvar reaksiyona yol açarak, adventisyal fibrozis ve damar lümeninde tıkanmaya neden olurlar. Ayrıca lokal vazospastik mediatörler, doku iskemisi ve ilerleyici irreversible organ hasarı meydana getirirler. Spontan kolesterol embolisi, vaskülit'ten ayırt edilmelidir. Eozinofili vakaların %70-80'inde bildirilmiştir. Kolesterol kristalleri, antijenik uyarı yaparak antinükleer antikor ve romatoid faktörü pozitif yapabilirler. Kolesterol emboli sendromu oluşumunda ikinci mekanizma, aterosklerotik plağa anjiyografi, ya da aortik travma veya özellikle yaşlılarda antikoagülan tedavi sonucu pıhtı üzerinde oluşan plağın, bütünlüğünün bozulması ile, kolesterol kristallerinin distal damarları tıkanması ile açıklanır (5).

Bizim vakamız da literatürde daha sık rastlanan yaş ve cinsiyet grubuna ait, 73 yaşında bir erkek hasta idi. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kalp yetersizliği ve hipertansiyon tanıları mevcut olan ve anginal ataklar geçiren hastaya, koroner anjiyografi yapılmış ve bu invazif girişimden sonra 3. günde, hastada ayak parmaklarında ağrı ve morluk oluşmaya başlamıştı. Hastada aynı zamanda ortaya çıkarıcı risk faktörlerinden biri olarak belirlenen antikoagülan kullanımı da mevcut idi. Tedavide ilk olarak düşük molekül ağırlıklı heparin uygulaması durduruldu. Böbrek yetersizliği, olayı başlatan girişimden hemen sonra ya da yavaş ve ilerleyici olarak 2 ila 6 haftada ortaya çıkabilir. Vakamızın böbrek fonksiyonları, anjiyografi öncesi ile girişim sonrası 2. hafta arasında büyük farklılık gösteriyordu. GFR, 46.8 ml/dak iken 29.6 ml/dak olarak tespit edildi. Karakteristik renal lezyon, arkuat ve interlobüler arterlerin lümenlerinin, aterosklerotik materyal ile yaygın şekilde tıkanmasıdır (6). Ekstrarenal tutulum cilt, ekstremiteler, retina, merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde bildirilmiş olup (4), bizim vakamızda her iki alt ekstremitede ve göz tutulumu bulunuyordu. Böbrek fonksiyonlarında zamanla gözlenen bozulma, böbrek tutulumunun göstergeleriydi.

Kolesterol embolisi, aslında tanı konulmuş olan vakalardan çok daha sık görülmektedir. Teşhis konulmaktaki zorluk, girişim ile bulguların başlaması arasındaki zaman nedeniyledir. Bu zaman tipik olarak, 1 haftadan 4 haftaya uzayabileceği gibi, bazen bulgular birkaç ay sonra da ortaya çıkabilir (7). Laboratuvar bulguları ise, çok değişken ve nonspesifik olup, tanıda pek de yardımcı değildir. En sık rastlanan laboratuvar bulguları, eritrosit sedimentasyon hızında yükselme ve eozinofilidir. Vakamızda eritrosit sedimentasyon hızında yükselme tespit edildi, ama eozinofili gelişmedi. Yine sık rastlanan laboratuvar bulgularından olan hipokomplementemi de, vakamızda saptanmadı. Asıl teşhis cilt, kas, böbrek veya tutulan diğer organların biyopsisi ile kesinleştirileceği için, yapılan cilt biyopsisi ve kolesterol kristallerinin retinal mikrosirkülasyonda bulunması, göz dibi muayenesi ile tespit edildi. Böbrek fonksiyonlarında gözlenen bozulma ve cilt biyopsisi ile tanı konulması nedeniyle, vakaya böbrek biyopsisi uygulanmadı.

Tedavi seçenekleri kısıtlı olan kolesterol embolisinde, statinlerin plak stabilizasyonunu sağlayabileceğinden bahsedilmiştir, biz de hastanın kullandığı statin dozunu maksimum düzeye çıkardık. Literatürde steroid tedavisinden de bahsedilmiştir, bazı faydalı sonuçlar bildirilmişse de, hiçbir faydanın gözlenmediği ve hatta mortaliteyi arttırdığı da bildirilmektedir (8). Steroidler ve yanı sıra yaygın ve multiviseral embolizasyonda kolşisinden de bahsedilmekte fakat yine de net bir sonuç ortaya konmamaktadır. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) aferezinin, kolesterol embolisinin yaptığı cilt ve beyin zararları üzerine faydalı etkileri de bildirilmiştir (9). Biz de bu verilere dayanarak hastamızda steroid kullanmayı düşünmedik. Antikoagülan kullanımı hakkında da birbirine zıt, birtakım teoriler bulunmaktadır. Stenotik lezyonlardan oluşan mikroembolinin, muhtemelen fibrin ve trombositlerden zengin bir yapıda olduğu ve antikoagülan ile daha iyi tedavi olabileceği düşünüldürken, bir yandan da antikoagülan tedavinin kendisinin, mikroembolizasyon oluşumunda ortaya çıkarıcı faktör olduğu ileri sürülmüştür (10).

Kolesterol emboli sendromu, ilerleyici bir hastalık olup, genellikle tedaviye cevap vermez. Kolesterol kristalleri küçük arteriyoller tıkar, lokal iskemi ve uç organ hasarına yol açar. İloprost bir prostasiklin analogu olup, güçlü bir vazodilatör ve antiagregandır, ayrıca endotel bütünlüğünü de sağlar. Özellikle şiddetli iskemide, inflamatuvar doku lezyonlarında, vazospastik ataklarda, mikrosirkülasyon bozukluklarını iyileştirerek amputasyon oranının ve mortalitenin azalmasına yol açar. Kritik bacak iskemisi, Raynaud sendromu ve pulmoner hipertansiyonda kullanılır. Kolesterol embolisinde de kullanılmış ve distal iskemi ile böbrek fonksiyonlarında değişik sonuçlar elde edilmiştir. Kullanımda en sık görülen yan etkileri; baş ağrısı, 'flushing', bulantı ve daha az da olsa geçici kan basıncı düşmesidir. Elinav ve ark.ları da 4 vakalık kolesterol embolisi serisinde, iloprost tedavisi uygulamışlar ve 3 vakanın distal iskemileri düzelmiş, bir vakada ise 2 parmak amputasyonu ile sonuçlanmıştır. Böbrek fonksiyonları, bir vakada düzelmiş, diğer 3 vakanın ise böbrek fonksiyonlarında değişme olmamış (1). Kullanmakta olduğumuz aspirin, statin ve klopidogrel tedavisi ile herhangi bir düzelme olmaması üzerine literatürdeki verilere dayanarak, tedaviye iloprost eklenmesine karar verdik. Uyguladığımız tedavi sonucu, hastanın ekstremitelerindeki nekroz, sağ ayakta 2, sol ayakta 1 parmak ile sınırlı kaldı ve böbrek fonksiyonları da düzeldi. Taburcu edilen hastanın 4 aylık takibinde herhangi bir bozulma izlenmedi.



Şekil 1. Tedavi döneminde ayak parmak distallerinde prograse olarak sağ ayak 3-4. parmak ve sol ayak 5. parmak distalinde nekrozla sonlanan dolaşım bozukluğu

Kolesterol emboli sendromu, akut böbrek yetersizliği ayırıcı tanısında, özellikle anjiyografi veya diğer vasküler girişimler sonrası yaşlı hastalarda, ilk akla gelen durumlardan olmalıdır (7). Tanıda girişim ile bulgular başlangıcı arasında, 1-2 aya varan bir zaman olabileceği de unutulmamalıdır. Tedavi olanakları çok kısıtlı ve mortalitesi de yüksek olan bu tabloda, vakamızdan elde ettiğimiz olumlu sonuca da dayanarak, iloprost'un bir tedavi seçeneği olabileceğini düşünmekteyiz. İlk sonuçlar ümit verici olsa da, tedavi maliyeti çok yüksek olan iloprost'un, kolesterol embolisinde terapötik değerini kanıtlayabilmek için daha ileri düzeyde klinik çalışma yapılması gerekmektedir. Ayrıca kolesterol emboli oluşumunda, en sık invazif girişimlerin rol oynadığı unutulmamalı ve özellikle yaşlı hastalarda, endikasyon belirlenmesinde çok daha titiz davranılmalıdır.

Kaynaklar

1. Elinav E, Chajek-Shaul T, Stern M. Improvement in cholesterol emboli syndrome after iloprost therapy. *BMJ* 2002; 324: 268-9.
2. Fine MJ, Kapoor W, Falanga V. Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the English literature. *Angiology* 1987; 38: 769-84.
3. Zuccala A, Zucchelli P. A renal disease frequently found at postmortem, but rarely diagnosed in vivo. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1762-7.
4. Van Jaarsveld BC, Bartelink AKM, Erkelens DW. Cholesterol crystal embolization. *Netherlands J Med* 1991; 38: 86-92.
5. Resnik KS. Intravascular cholesterol clefts as an incidental finding: cholesterol embolism or not? *Am J Dermatopathol* 2003; 25: 497-9.
6. Kazancıoğlu R, Erkoç R, Bozfakıoğlu S, Türk S, Gören T, Kayacan SM, et al. Clinical outcomes of renal cholesterol crystal embolization. *J Nephrol* 1999; 12: 266-9.
7. Dupont JP, Lightstone L, Clutterbuck JE, Gaskin G. Lesson of the week: cholesterol emboli syndrome. *BMJ* 2000; 321: 1065-7.
8. Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 840-50.
9. Hassegawa M, Sugiyoma S. Apheresis in the treatment of cholesterol embolic disease. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 435-8.
10. Matchett WJ, McFarland DR, Eidt JF, Moursi NM. Blue toe syndrome: treatment with intra-arterial stents and review of therapies. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 585-92.