

LDL-AFEREZA U PACJENTA Z ZABURZENIAMI LIPIDOWYMI

Przypadek kliniczny

*Węgrzyn Agnieszka, Fijałkowski Marcin,
Rynkiewicz Andrzej*

*I Katedra i Klinika Kardiologii
Gdański Uniwersytet Medyczny*

Opis przypadku

- 25-letnia kobieta
- ciężka hipercholesterolemia (TC>1000 mg/dl)
- nagłe pogorszenie widzenia w prawym oku (ambulatoryjnie w badaniu dna oka podejrzenie zatorowości cholesterolowej)
- w 16 rż przeszczep wątroby z powodu autoimmunologicznego zapalenia wątroby
- od 4 lat pogorszenie funkcji wątroby o niejasnej etiologii, z cechami cholestazy

Opis przypadku



- stan po zakrzepicy żyły wrotnej dawcy
- stan po zakażeniu oraz protezowaniu dróg żółciowych
- przebyte zakażenie CMV
- hipersplenizm, żylaki przełyku
- małopłytkowość, granulocytopenia
- cukrzyca t.1

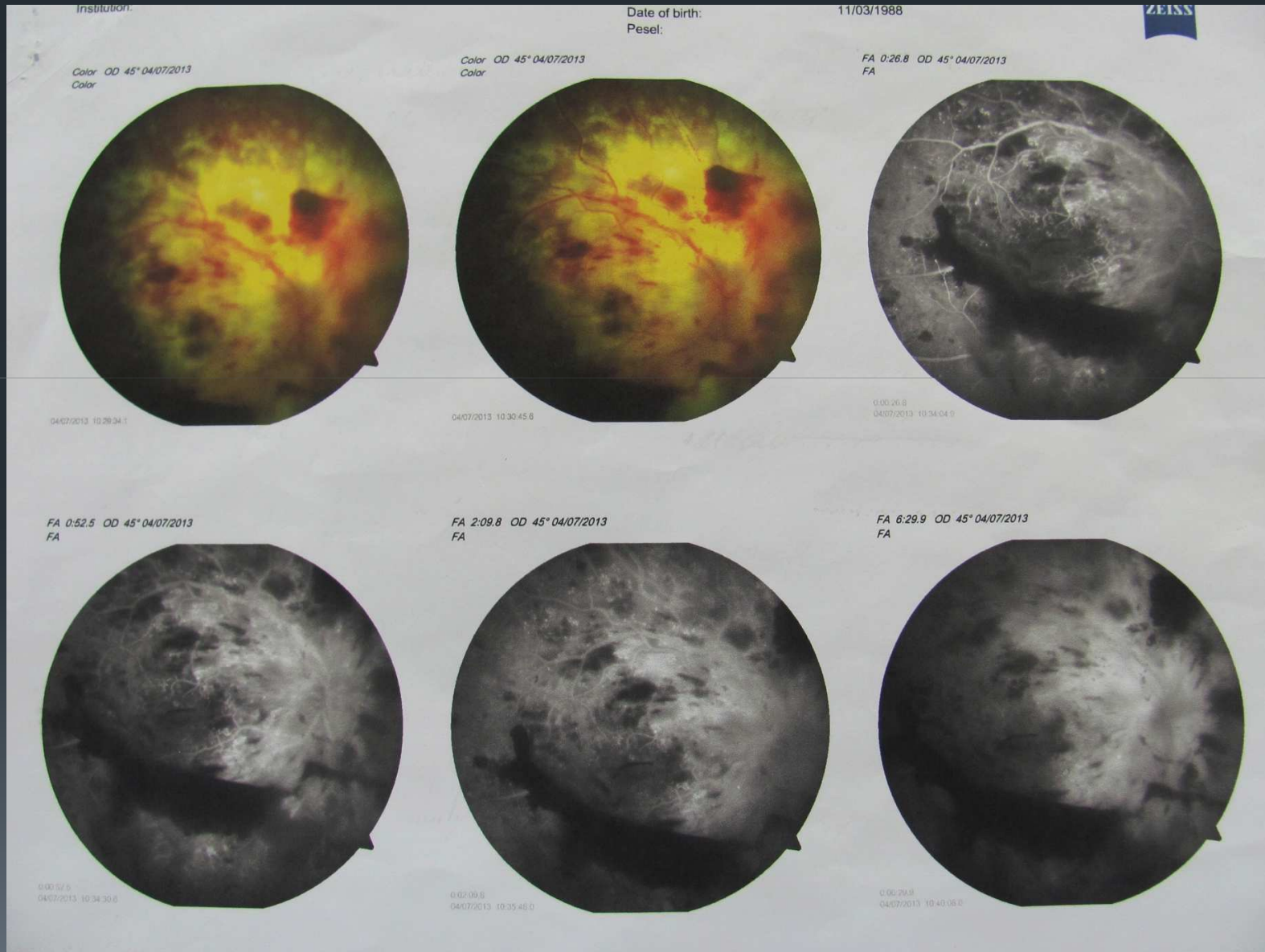


Opis przypadku

Przyjmowane leki:

- Cyklosporyna 300 mg/d
- Encorton 10 mg/d
- Spironol 25 mg/d
- Tritace 2.5 mg/d
- Ursofalk 250 mgx3
- Neomycyna doustnie 3x1 tabl
- Clexane 40 mg x1 sc

Angiografia fluoresceinowa oczu



Zakrzepica żyły środkowej siatkówki (CRVO)

- nagłe, pogorszenie widzenia
- czynniki ryzyka: hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze
- przyczyna: ucisk stwardniałej, zmiażdżcowanej tętnicy środkowej siatkówki na żyłę, zwiększenie lepkości krwi
- rokowanie poważne, powikłania: zaniewidzenie
- większość CRVO >65rż, rzadko <40rż

Central retinal vein occlusion in a young Chinese population: risk factors and associated morbidity and mortality. [Retina](#). 2010 Mar;30(3):479-84.

Badania dodatkowe



- ABPM- prawidłowy profil ciśnienia tętniczego
- Echo – prawidłowa funkcja LK
- IMT - norma
- Calcium Score – zero
- Poziom ApoB podwyższony >130 mg/dl

| Badania laboratoryjne | przy przyjęciu | 4 lata wcześniej |
|-------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Cholesterol całkowity (mg/dl) | 1452 | 223 |
| Cholesterol LDL (mg/dl) | 448 | 122 |
| Trójglicerydy (mg/dl) | 302 | 188 |
| HDL-C (mg/dl) | 48 | 63 |
| Bilirubina całkowita (mg/dl) | 6.38 | 0,96 |
| GGTP (U/l) | 3778 | 308 |
| ALT (U/l) | 297 | 112 |

Główne przyczyny ciężkiej hipercholesterolemii (TC > 1000 mg/dl)

- Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
- Niedobór apolipoproteiny E, postać homozygotyczna
- Cholestaza zewnątrzwątrobową



Hipercholesterolemia rodzinna
heterozygotyczna 1:500 osób

Objawy kliniczne CVD
zazwyczaj w 4-5 dekadzie życia

Dodatkowe przyczyny hiperlipidemii u pacjentki

WYKLUCZONE:

- Niedoczynność tarczycy (hormony tarczycy w normie)
- Otyłość (BMI < 25)
- Rodzinna hiperlipidemia (ujemny wywiad rodzinny)

OBECNE:

- Encorton 10 mg/d
- Cyklosporyna 300 mg/d
- Cukrzyca t.1
- Cholestaza zewnątrzwątrobowowa

Hiperlipidemia w chorobach wątroby



Inny profil lipoprotein, ruchomość elektroforetyczna
i nieprawidłowy skład

- Lipoproteina X (Lp-X) bogata w wolny cholesterol i fosfolipidy, niewiele ApoC i albuminy
- Lipoproteina Y (Lp-Y) bogata w trójglicerydy + ApoC, ApoB, pojawia się przy niedoborze LCAT lub HL
- Lipoproteina-B

W badaniu Ooi et al. zaobserwowano związek pomiędzy występowaniem nieprawidłowych lipoprotein a złym rokowaniem

Elektroforeza lipoprotein




Elektroforeza lipoprotein

- szeroka frakcja (bogata w triacyloglicerole i fosfolipidy, mało cholesterolu zestryfikowanego) - odpowiada nieprawidłowej lipoproteinie (LpY)

Wysoka zawartość wolnego cholesterolu i fosfolipidów w surowicy - odpowiada nieprawidłowej lipoproteinie (LpX)

Szczegółowa identyfikacja patologicznych lipoprotein w toku

Wytyczne Rady Redakcyjnej PFP dotyczący dyslipidemii



„...W przypadku
ciężkiej hipercholesterolemii
zaleca się niezwłoczne
zastosowanie leczenia”

Management of lipoprotein-x accumulation in severe cholestasis by semi-selective LDL-apheresis

„Hypercholesterolemia caused by LP-X
does not respond to statin therapy;

the only remedy is resolution of the biliary obstruction or LDL apheresis.

Cascade filtration may be considered as a first-choice treatment for patients with LP-X accumulation due to cholestasis”

AFEREZA



Apheresis (Αφαίρεσις) - z greckiego oznacza „usuwanie”
Technika pozaustrojowego usuwania z krążenia komórek
lub cząsteczek

1972 r. nieselektywna plazmafereza w cholestazie
w przebiegu PBC (Turnberg)

1975 r. nieselektywna plazmafereza w hoFH (Thompson)

1981 r. selektywna afereza LDL-cholesterolu (Stoffel)
techniką immunoadsorpcji

1995 r. LDL-afereza w Polsce

Wskazania do LDL-aferezy

- hipercholesterolemia rodzinna homozygotyczna
- hipercholesterolemia rodzinna heterozygotyczna, jeśli pomimo maksymalnie tolerowanej farmakoterapii
LDL-C \geq 300 mg/dl lub LDL-C \geq 160 mg/dl z progresją CVD
- izolowana hiperlipoproteinemia (a)
- ciężka mieszana hiperlipidemia (zespół nerczycowy)
- dyslipoproteinemia w chorobach wątroby z cholestazą
- zespół chylomikronemii
- zatorowość cholesterolowa
- hipercholesterolemia u pacjentów z waskulopatią po HTx

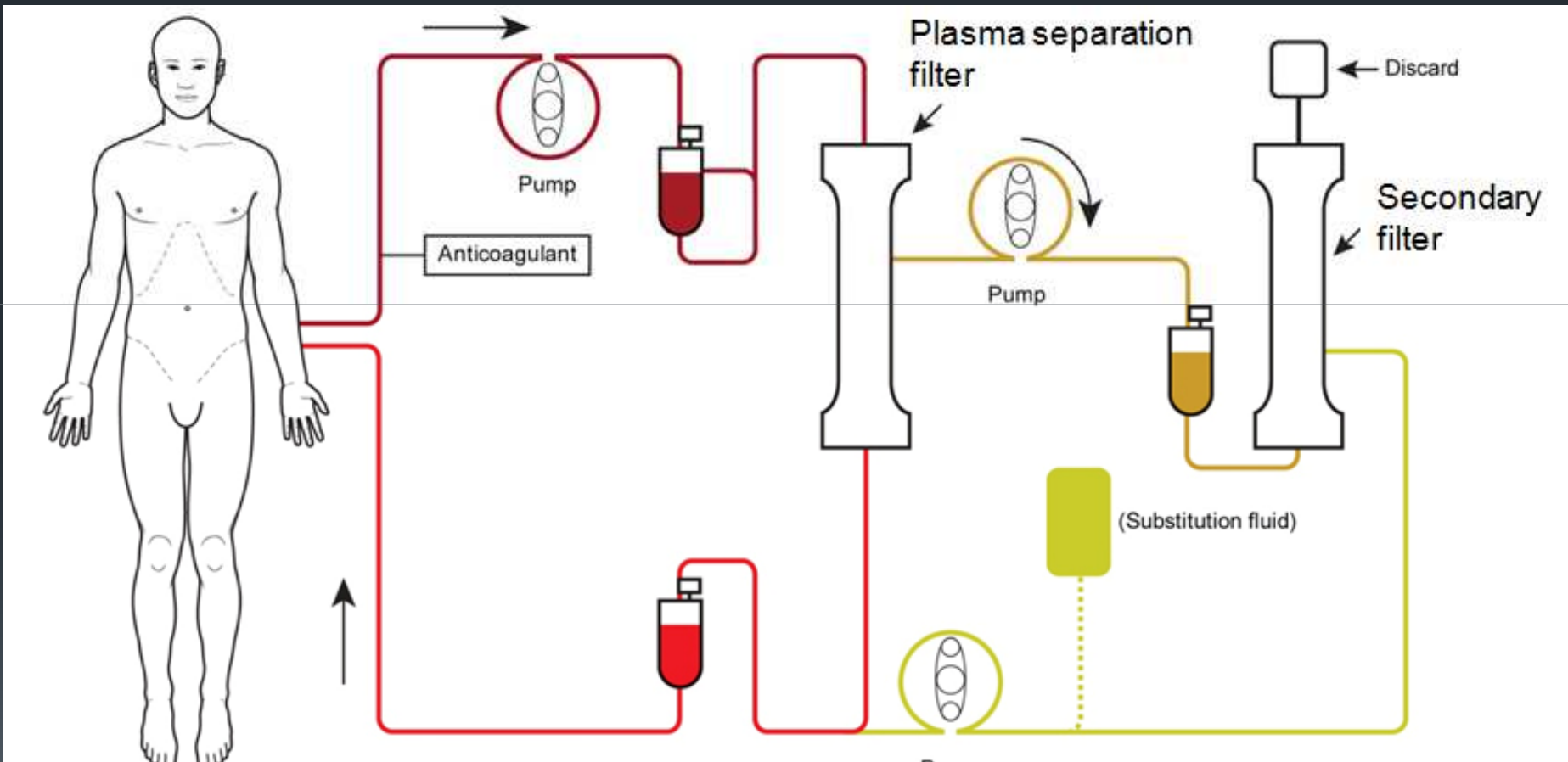
Techniki LDL-aferezy

- Immunoadsorption, IMA
- Polyacrylamide-adsorption , DALI (ang.direct adsorption of lipoproteins)
- Dextran sulfate cellulose adsorption, DSA
- Silicate gel adsorption, Adasarb
- HELLP (ang. heparin extracorporeal LDL precipitation system)
- DFPP (ang. double filtration plasmapheresis)

Podwójna
kaskadowa
filtracja
lipoprotein



DFFP schemat



LDL-afereza metodą kaskadowej filtracji lipoprotein MONET

- separator osoczowy Plasmaflux
- adsorber MONET
- oczyszczone osocze z elementami komórkowymi przetaczane z powrotem pacjentowi.
- czas zabiegu 2 do 3 godzin
- cyklicznie co 1-2 tygodnie
- eliminacja Ch-C, LDL-C , TG oraz lipoproteiny(a), fibrynogenu, alfa-2- makroglobuliny, czynników krzepnięcia
- redukcja TC i LDL-C o 49-76% od razu po zabiegu, a długoterminowo 45-52%

Terapia LDL-aferezą

| | przed | po 1 aferezie | % redukcji | Po tygodniu | Po 3 aferezie |
|------------------|-------|------------------|---------------|----------------|------------------|
| Ch-C (mg/dl) | 1467 | 411 | 72% | 555 | 315 |
| LDL-C (mg/dl) | ? | 356 | | 461 | ? |
| HDL-C (mg/dl) | 45 | 18 | 60% | 33 | 21 |
| TG (mg/dl) | 550 | 184 | 67% | 304 | 153 |
| Fibrynogen (g/l) | 3.47 | 0,91 | 74% | 2,27 | 1.1 |
| ALT (U/l) | 297 | 218 | | 190 | 137 |
| GGTP (U/l) | 4104 | 1715 | | 1878 | 1796 |

6 zabieg aferezy



| surowica | jednostki | przed aferezą | po aferezie |
|---|-----------|---------------|-------------|
| Cholesterol całkowity | mg/dL | 820 | 355 |
| Triacyloglicerole | mg/dL | 359 | 184 |
| Fosfolipidy | mg/dL | 1792 | 782 |
| Cholestrol wolny (niezestryfikowany) | mg/dL | 725 | 274 |
| Cholesterol zestryfikowany | mg/dL | 95 | 81 |
| Stopień zestryfikowania cholesterolu | % | 12 | 23 |
| Cholesterol HDL | mg/dL | 36 | 20 |
| Cholesterol nie-HDL | mg/dL | 784 | 335 |
| apolipoproteina A-I | mg/dL | 116 | 86 |
| apolipoproteina B | mg/dL | 192 | 87 |

Lipoproteina Y

| Frakcja usunięta w wyniku aferezy | Skład lipidowy usuniętej frakcji | Skład lipidowy prawidłowej frakcji <u>LDL</u> | Skład lipidowy frakcji LpY |
|---------------------------------------|----------------------------------|---|----------------------------|
| Triacyloglicerole | 47 % | 5 - 10% | ~ 45 % |
| Fosfolipidy | 34 % | 20 - 22% | ~ 30 % |
| Cholesterol całkowity: | 20% | 9 - 53 % | ~ 30 % |
| Cholesterol wolny (niezestryfikowany) | 8 % | 5 - 8% | |
| Cholesterol zestryfikowany | 12 % | 4 - 45% | |

Objawy uboczne LDL-aferezy

- Powikłania miejscowe związane z dostępem naczyniowym
- Hipotonia (ból głowy, nudności, zawroty głowy)
- Zmęczenie
- Przejściowa hipokalcemia i hipomagnezemia (ACD-A)
- Rzadko: wstrząs anafilaktyczny, duszność, gorączka, hemoliza (0.1‰–<1%)

Bezpieczeństwo zabiegów jest związane z intensywnym szkoleniem personelu oraz doświadczeniem

LDL-AFEREZA KORZYŚCI TERAPEUTYCZNE

- Obniżenie lepkości krwi i poprawa właściwości reologicznych krwi
- Wzrost stężenia tlenku azotu i poprawa funkcji śródbłonna
- Redukcja IMT
- Zatrzymanie lub regresja procesu miażdżycowego
- Poprawa przepływu w tętnicach wieńcowych i obwodowych, poprawa perfuzji mięśnia sercowego, zmniejszenie dolegliwości stenokardialnych

Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia.

Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group

- Redukcja złożonego punktu końcowego (zawał serca, PCI, CABG, zgon sercowy) w grupie LDL-aferezy o 72% vs 10% u pacjentów leczonych tylko farmakologicznie (statyny)
- Redukcja LDL-C o 52% w grupie LDL-aferezy vs 28% u pacjentów leczonych tylko farmakologicznie



Brak jasno określonych celów
leczenia LDL-aferezą
powiązanych z prewencją
incydentów sercowo-naczyniowych,
regresją lub stabilizacją CVD

Leki hipolipemizujące u pacjentki

Rosuwastatyna
w stopniowo zwiększanych dawkach
początkowo 5 mg/d,
aktualnie 20 mg/d
z dobrą tolerancją
ale słaby efekt hipolipemizujący

Problemy terapeutyczne



- Kolesewelam (wiąże cyklosporynę)
- Cyklosporyna i kortykosterydy (lipidy vs odrzucanie przeszczepu)
- Heparyna drobnocząsteczkowa (niskie PLT)
- Częstość zabiegów (raz na dwa tygodnie?)
- Zwężenie dróg żółciowych (ANA Scl-70)
- Retransplantacja wątroby (wysoka śmiertelność)
- Ezetimib
- Kwasy omega-3 >2g/d

Dziękuję



**Blood with no
LDL cholesterol
come back in
the other arm**

**Blood with LDL
cholesterol go
out one arm**

