

Nefrotik Sendromlu Hastada Statin Tedavisine Bağlı Rabdomiyoliz ve Trombositopeni Birlikteliği

Statin Treatment-Induced Rhabdomyolysis and Thrombocytopenia Coexistence in Nephrotic Syndrome Patients

ÖZ

Hiperlipidemi nefrotik sendromun bir komponenti olup, kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı için tedavi edilmelidir. Statinler tedavide ilk tercih edilen ilaçlardır. Statin tedavisi alan hastalarda gastrointestinal yan etkiler sık görülmektedir. 73 yaşında nefrotik sendromu olan ve hiperlipidemi nedeniyle statin tedavisi başlanan erkek hasta kas güçsüzlüğü ile kliniğe başvurmuş, rabdomiyoliz ve trombositopeni tesbit edilmiştir. Statin tedavisinin kesilmesiyle şikayetlerinde iyileşme görülmüştür. Statin tedavisi ilişkili rabdomiyoliz ve trombositopeni birlikteliği olgusu nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Statin, Rabdomiyoliz, Trombositopeni

ABSTRACT

Hyperlipidemia is a component of the nephrotic syndrome and should be treated for increased risk of cardiovascular diseases. Statins are first choice in treatment. However, gastrointestinal side effects are commonly seen in patients with statin therapy. A 73-year-old man who used statin therapy for hyperlipidemia due to nephrotic syndrome presented to our clinic with muscle weakness and rhabdomyolysis and thrombocytopenia was detected. The patient's complaints improved after discontinuation of statin therapy. We report the case of thrombocytopenia and rhabdomyolysis associated with statin therapy in this patient, as it is a rare entity.

KEY WORDS: Statin, Rhabdomyolysis, Thrombocytopenia

GİRİŞ

Nefrotik Sendrom massif proteinüri (3.5 g/gün ün üzeri), hipoalbuminemi, yaygın ödem, hiperlipidemi ve lipidüri ile karakterize bir bozukluktur. Nefrotik sendromlu hastalarda hiperlipidemi koroner arter hastalığı riskini 5,5 kat, koroner arter hastalığına bağlı ölüm riskini 2,8 kat arttırmaktadır (1). Bu nedenle tedavi edilmesi gerekmektedir. Tedavisinde statin grubu ilaçlar ilk sırada yer alır. Statinlerin en sık görülen yan etkileri bulantı, kusma gibi gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı, döküntü, periferik nöropati olarak belirtilmektedir. Klinik açıdan en önemli yan etkileri ise hepatotoksisite, rabdomiyoliz ve ilaç etkileşimleridir. Miyalji statinlerin sık görülen

yan etkileri arasındadır ancak rabdomiyoliz oldukça nadirdir. Rabdomiyoliz, normalin üst sınırının 10 katından fazla kreatin kinaz yükselmesi ve birlikte kas semptomlarının olduğu ciddi miyopati olarak tanımlanır (2). Statinlerin tam olarak hangi mekanizma ile miyopati yaptığı bilinmemekle birlikte ileri yaş, diyabetin eşlik ettiği kronik böbrek yetmezliği, gemfibrozil, nikotinik asit, anti-fungaller, makrolid grubu ilaç kullanımı bu riski arttırmaktadır (3). Trombositopeni de yine statin kullanımının nadir bir yan etkisi olup, mekanizması henüz net olarak açıklanamamıştır (4). Nefrotik sendrom ile takip ettiğimiz ve statin tedavisi başladığımız bir hastada gelişen trombositopeni ve rabdomiyolizin birlikteliği, nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

Didem DEMİRCİOĞLU

Merve UYAN

Tuğba YILMAZ

Elif İNANÇ

Betül GÜZEL

Orçun ALTUNÖREN

Özkan GÜNGÖR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı,
Kahramanmaraş, Türkiye



Geliş Tarihi : 05.02.2016

Kabul Tarihi : 10.02.2016

Yazışma Adresi:

Özkan GÜNGÖR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı,

Kahramanmaraş, Türkiye

Tel : +90 506 664 80 54

E-posta : ozkan.gungor@yahoo.com

OLGU

73 yaşında erkek hasta, 3 aydır olan el ve bacaklarda şişlik şikayeti ile Nefroloji polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde uzun süredir olan Diabetes mellitus (DM), hipertansiyon ve yakın zamanda tanı konulmuş kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) mevcuttu. Hasta bunlar için insülin, trandolopril ve salbutamol inhaler tedavisi almaktaydı. Fizik muayenede; vücut sıcaklığı: 37 C°, kan basıncı: 160/95 mmHg, nabız:80/dk, bilateral pretibial 2+ ödemi mevcuttu. Laboratuvarında; tam idrar analizinde 3+ proteinüri, 24 saatlik idrarında 5,5 gram/gün proteinüri, kan tetkiklerinde ise albümin: 2,1 g/dl (3,5-5,2), kreatinin: 0,9 mg/dl (0,6-1,2), low density lipoprotein (LDL) kolesterol: 312 mg/dl (0-130) idi. Hastanın göz dibi muayenesinde, nonproliferatif diyabetik retinopati mevcuttu. Hastada ön planda diyabetik nefropati ve buna bağlı nefrotik sendrom düşünüldü bu nedenle böbrek biyopsisi yapılmadı. Hipervolemi olması nedeni ile hasta kliniğimize yatırıldı, furosemid tedavisi başlandı. Hiperlipidemi tedavisi için yatışı boyunca 40 mg atorvastatin tedavisi verildi. 1 hafta içerisinde hipervolemisi gerileyen hasta taburcu edilirken; atorvastatin 40 mg 1x1, polistiren sulfonat 15 gr 2x0,5, furosemid 40 mg 3 x1, trandolapril 2 mg 1x1 reçete edildi. Taburculuktan 3 gün sonra tüm vücutta yaygın kas ağrısı, hareket kısıtlılığı ve güçsüzlük şikayetleriyle acil servise başvurdu. Biyokimya tetkiklerinde ılımlı kreatinin yüksekliği: (1,6 mg/dl), kas enzimlerinde artış (kreatin kinaz (CK): 1591 u/l (20-200), Aspartat amino transferaz (AST): 93 u/l (0-34)), beyaz küre: 10,800, hemoglobin: 11,6 g/dl, trombosit: 92,000 olması üzerine hasta rabdomiyoliz ve trombositopeni tanısı ile kliniğimize yatırıldı. Bulguların statin tedavisine bağlı olabileceği düşünülerek atorvastatin kesildi. Hastanın periferik yaymasına bakıldı, trombositopeni ile uyumlu idi. İzole trombositopeniyi açıklayacak başka etiyoloji saptanmadı. Takiplerinde kreatinin, CK ve trombosit değerleri normale geldi ve semptomları geriledi. Tablo I'de hastanın yatışından itibaren bakılan laboratuvar parametreleri özetlenmiştir.

Tablo I: Hastanın laboratuvar parametrelerinin değişimi.

	Kreatinin (mg/dl)	CK (u/l)	AST (u/l)	ALT (u/l)	Trombosit (mm ³)
Başvuru	1.6	1591	93	34	92.000
2. Gün	1.6	3475	406	114	17.000
4. Gün	1.2	521	143	83	23.000
6. Gün	0.97	358	83	69	42.000
8. Gün	0.9	196	54	44	136.000

CK:Kreatinin kinaz, **AST:** Aspartat amino transferaz, **ALT:** Alanin amino transferaz.

TARTIŞMA

Glomerülonefritli hastalarda lipid metabolizma bozuklukları sık görülmektedir ve hiperlipidemi nefrotik sendromun komponentlerinden biridir. Bu hastalarda kolesterol, LDL, trigliserid ve lipoprotein-a düzeyleri yüksek olarak saptanır (1). Nefrotik sendromlu hastaların %80'inde LDL düzeyi 130 mg/dl nin üzerindedir. High density lipoprotein (HDL) düzeyi ise normal veya azalmış olabilir. Total kolesterol düzeyi ise değişken olup nadir olarak 500 mg/dl' nin üzerine çıkmaktadır (5). Kolesterol düzeyleri, proteinüri miktarı ile doğru, albumin ile ters orantılıdır. Nefrotik sendromlu hastalarda hiperlipidemi oluşumunun birçok mekanizması vardır (6). Hipoalbüminemi ve onkotik basınçtaki azalmaya karşı kompensatuvar olarak karaciğerde apolipoprotein B içeren lipoproteinlerin sentezinde artış olur. Yine lipid katabolizmasında rol oynayan lipoprotein lipaz ve lesitin kolesterol açıl tranferaz enzimlerinin aktivitelerinin azalması da sorumlu tutulan bir diğer faktördür (6). Bu hastalardaki lipoprotein-a düzeyinde artış doğrudan artmış ateroskleroz ve protrombotik olaylarla ilişkilidir (7). Hiperlipidemi nedeniyle endotelial disfonksiyon oluştuğuna dair çalışmalar vardır (8). Nefrotik sendromlu hastalarda koroner arter hastalığı riski ve bununla ilişkili ölüm oranı artmıştır. Hiperlipideminin diğer önemli bir yönü de mevcut glomerüler hastalığın progresyonuna yol açmasıdır. Muhtemelen bu etki, aterojenik apolipoprotein B'nin glomerüler ve intersitisyel lezyonlarda artışa yol açmasından kaynaklanmaktadır (9).

Hiperlipideminin yol açtığı tüm bu olumsuz etkiler nedeniyle tedavi edilmesi gerekir. Tedavide öncelikle kolesterolden fakir diyet ve yaşam tarzı değişikliği önerilmekle birlikte yeterli yanıt sağlanamaz ise ilaç tedavisi önerilmektedir, statinler ilk sırada tercih edilen ilaçlardır.

Statin kullanımı total kolesterol, LDL kolesterol, daha az oranda da trigliserit miktarında düşüş ve endotel fonksiyonlarında düzelleme sağlar, ancak renoprotektif etkileri kanıtlanmamıştır (10). Statin kullanımı sonrası hastalarda bulantı, diyare gibi gastrointestinal yan etkilerin yanı sıra miyopati, döküntü, periferik nöropati ve hepatit de görülebilmektedir (11). Miyopati, statin monoterapisinde doza bağımlı, oldukça nadir rastlanan ancak fark edilmez ve ilaca devam edilirse rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilecek ciddi bir yan etkidir. Rabdomiyoliz kreatin kinaz enziminde 10 kat ve üzeri artış, miyoglobiniüri ve ciddi miyopati semptomları ile tanımlanır (2). Rabdomiyoliz için en önemli risk faktörleri; ileri yaş, vücut yapısının ince olması, enfeksiyon, metabolik bozukluklar (özellikle kronik böbrek yetersizliğinin diyabet ile birlikte olması), kollajen doku hastalıkları, travma, hipotermi ve fibrat (özellikle gemfibrozil), makrolid grubu antibiyotikler, verapamil, amiodoron, nikotinik asit gibi ilaçlarla statinlerin birlikte kullanımınıdır (3). Statinlerin hangi mekanizma ile miyopati yaptığı net olarak bilinmemekte ancak kolesterol sentezi sırasında ortaya çıkan ubiquinone bileşiklerinin sentezini inhibe ettiği düşünülmektedir (3). Ancak bu mekanizma in

vitro olarak desteklenmesine karşılık, klinik çalışmalarla desteklenmemiştir. Statinlerin sitokrom P-450 enzim sistemi ile metabolize edilen diğer bazı ilaçlarla birlikte alınması miyopati riskini artırdığından, bu enzim sistemi ile statin etkileşiminin miyopati ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Statin tedavisi sonrası rabdomiyoliz akut ya da kronik dönemde karşımıza çıkabilir, bu yüzden hastalar tedavi başlanırken kas ağrısı ve/veya güçsüzlük semptomları gelişimi açısından bilgilendirilmelidir. Rabdomiyoliz geliştikten sonra bu hastalarda mutlaka ilaç kesilmeli, uygun hidrasyon yapılmalı ve böbrek fonksiyonları takip edilmelidir. Bizim hastamızda statin tedavisi kesildi ancak hasta hipervolemik olduğu için hidrasyon yapılmadı, izlemde kas enzimleri ve renal fonksiyonlarında düzelme görüldü.

Statin kullanımının oldukça nadir görülen ve literatürde az sayıda olgu sunumu olarak bildirilmiş bir diğer önemli yan etkisi de trombositopenidir. Literatürde bildirilen olgularda simvastatin kullanımı ön planda olup, atorvastatin ve rosuvastatin kullanımı ile de görülen olgular vardır (4,12,13). Oluşum mekanizması net olmamakla birlikte trombosit yapısı, fonksiyon ve agregasyonunda bozulmaya yol açtığı öne sürülmektedir. Olgular karşımıza purpura, dış eti kanaması ve epistaksis gibi klinik bulgularla gelebileceği gibi asemptomatik de olabilirler. Bu hastalarda trombositopeniye yol açabilecek diğer nedenler (enfeksiyon, diğer ilaçlar) dışlanmalı ve statin tedavisi kesilmelidir. Bizim hastamız kas ağrısı ve güçsüzlük yakınması ile başvurmuş ve rabdomiyoliz tanısı klinik ve laboratuvar bulgularıyla desteklenmiştir. Ancak hastada trombositopeniye bağlı herhangi bir semptom görülmemiş ve tesadüfen saptanmıştır. Hastanın bu dönemde aktif bir enfeksiyon kliniği olmadığından ve trombositopeni yapabilecek başka bir ilaç tedavisi olmadığından bu yan etki de statin tedavisine bağlanmıştır. Trombosit replasmanı yapılmaksızın, statin tedavisi kesildikten sonra trombositopeninin düzelmesi de bunu desteklemektedir. Bizim olgumuzda statin tedavisinin iki ağır yan etkisi olan rabdomiyoliz ve trombositopeni birlikte görülmüş ve literatürde birlikteliğine rastlanmamıştır, ve statin tedavisinin kesilmesine çok iyi cevap alınmıştır.

Sonuç olarak, nefrotik sendrom tanısı alan hastada statin kullanırken miyopati gelişim riski açısından dikkatli olunmalıdır. Miyalji tarifleyen hastalar göz ardı edilmemeli mutlaka kas enzimleri kontrol edilmelidir. Yine çok nadir görülen bir yan etki olan trombositopeni akılda tutulmalı, asemptomatik olabileceği bilinmeli ve hastalar kontroller esnasında bu açıdan da değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Chmielewski M, Zdrojewski Z, Rutkowski B: Lipid disturbances in the nephrotic syndrome. *Przeegl Lek* 2003;60:758-761
2. Mohassel P, Mammen AL: The spectrum of statin myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:747-752
3. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD: A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J* 2014;168:6-15
4. Vrettos I, Papageorgiou S, Economopoulou C, Pappa V, Tsirigotis P, Tountas N, Economopoulos T, Dervenoulas J: Rosuvastatin-induced thrombocytopenia. *South Med J* 2010;103:676-678
5. Kronenberg F: Dyslipidemia and nephrotic syndrome: Recent advances. *J Ren Nutr* 2005;15:195-203
6. Kes P, Reiner Z, Brunetta B: Lipoprotein disorders in chronic kidney failure, nephrotic syndrome and dialysis. *Lijec Vjesn* 2002;124:372-377
7. Mirrakhimov AE, Ali AM, Barbaryan A, Prueksaritanond S, Hussain N: Primary nephrotic syndrome in adults as a risk factor for pulmonary embolism: An up-to-date review of the literature. *Int J Nephrol* 2014;2014:916760
8. Sharma B, Saha A, Dubey NK, Kapoor K, Anubhuti, Batra VV, Upadhayay AD: Endothelial dysfunction in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Atherosclerosis* 2014;233:704-706
9. Sastre C, Rubio-Navarro A, Buendía I, Gómez-Guerrero C, Blanco J, Mas S, Egido J, Blanco-Colio LM, Ortiz A, Moreno JA: Hyperlipidemia-associated renal damage decreases Klotho expression in kidneys from ApoE knockout mice. *PLoS One* 2013;8:e83713
10. Kavalipati N, Shah J, Ramakrishan A, Vasawala H: Pleiotropic effects of statins. *Indian J Endocrinol Metab* 2015;19:554-562
11. Law M, Rudnicka AR: Statin safety: A systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97:52C-60C
12. Ames PR: Simvastatin-induced thrombocytopenia: A further case and a brief on its clinical relevance. *Ann Hematol* 2008;87:773-774
13. González-Ponte ML, González-Ruiz M, Duvós E, Gutiérrez-Iñiguez MA, Olalla JJ, Conde E: Atorvastatin-induced severe thrombocytopenia. *Lancet* 1998;352:1284