

Ailevi Hiperkolesterolemi (2 olgu nedeniyle)

Dr. Ayşe Balat¹, Dr. Ayşehan Akıncı¹, Dr. Mehmet Turgut¹, Dr. Mustafa Çekmen², Dr. Sezai Orhan³

Ailevi hiperkolesterolemi, düşük dansiteli lipoprotein reseptör genindeki otozomal dominant defekt sonucu plazmada düşük dansiteli lipoprotein kolesterolün artışı ile giden, kalıtsal bir hastalıktır. Bu makalede ailevi hiperkolesterolemi tanısı alan iki olgu sunuldu. Ailevi hiperkolesteroleminin etyopatogenezi, klinik özellikleri ve tedavisi gözden geçirildi. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1997;4(3):302-305]

Anahtar Kelimeler : Ailevi hiperkolesterolemi

Familial hypercholesterolemia : report of two cases

Familial hypercholesterolemia is a genetic disorder due to an autosomal dominant defect in the gene coding the low density lipoprotein receptor and results in increased plasma levels of low density lipoprotein cholesterol. In this article, two patients diagnosed as familial hypercholesterolemia were presented and the pathogenesis, clinical findings, and therapeutic aspects of familial hypercholesterolemia were reviewed. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1997;4(3):302-305]

Key Words: Familial hypercholesterolemia

Ailevi hiperkolesterolemi (AH), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörünü kodlayan genin defekti sonucu oluşur. Hastalık otozomal dominant geçiş gösterir. Homozigot ve heterozigot fenotipleri vardır. Sık görülen metabolik hastalıklardan biri olup toplumun yaklaşık % 0.1-0.5'ini etkilemektedir. Ateroskleroz oluşumunda en önemli etkenlerden biri olan kolesterol, özellikle LDL-kolesterol, bu hastalarda yüksek olduğundan erken tanı ve uygun yaklaşımla tedavi, aterosklerozun önlenmesi açısından oldukça önemlidir (1,2). Bu makalede ailevi hiperkolesterolemi tanısı alan iki kardeş sunuldu ve ailevi hiperkolesteroleminin etyopatogenezi, klinik özellikleri ve tedavisi gözden geçirildi.

OLGULAR

İki kızkardeş üniversitemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine dizlerde ağrı ve şişlikler nedeniyle başvurdu.

Olgu 1: 15 yaşında kız hasta, dizlerde ağrı ve şişlik yakınmasıyla başvurdu. Bu yakınmasının yaklaşık 6-7 yıldır olduğu, dizlerinde sarı, ciltten kabarık şişliklerin başladığı, bunların daha sonra yüzünde ve dirseklerinde de çıktığı öğrenildi. Anne ve baba arasında 2. dereceden akrabalık vardı.

Fizik muayenede; Boy: 156 cm (%25-50), ağırlık: 47 kg (%10-25), tansiyon: 100/60 mm Hg. Yüzde göz etrafında, dirseklerde ve diz kapaklarında ksantomlar

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya

² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Malatya

³ Malatya Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Malatya

mevcuttu. Göz muayenesinde bilateral alt korneal kutupta lipid birikimi vardı (Resim 1A,B).

Hemoglobin: 11.3 gr/dl. Htc: %32.8, beyaz küre: 8300/mm³, trombosit sayısı: 422000/mm³, periferik yaymada eritrosit morfolojisi normokrom normositerdi. İdrar dansitesi: 1030, pH: 5.5, protein ve şeker yok, mikroskopik incelemede: Bol amorf urat kristalleri vardı. EKG normal, ekokardiyografide: aort kapaklarında minimal kalınlaşma mevcuttu.

Olgunun kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyonları normal sınırlarda olup serum kolesterol, trigliserid ve lipid elektroforezi sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Olgu 2: 11 yaşında kız hasta, kardeşi ile aynı yakınmaların 4-5 yıldır olması nedeniyle başvurdu. Fizik muayenede; Boy: 134 cm (%3-10), ağırlık: 26 kg (%3↓), tansiyon: 100/60 mm Hg. Yüzde göz etrafında, dirseklerde ve diz kapaklarında ksantomlar mevcuttu. Göz muayenesinde bilateral alt korneal kutupta lipid birikimi vardı (Resim 1C,D).

Hemoglobin: 11.7 gr/dl. Htc: %33.4, beyaz küre: 6800/mm³, trombosit sayısı: 400000/mm³, periferik yaymada eritrositler normokrom, normositerdi.

İdrar dansitesi: 1030, pH: 5, protein ve şeker yok, mikroskopik incelemede: 1-2 lökosit, 1-2 kalsiyum oksalat kristali mevcut. EKG normal, ekokardiyografide: aort kapaklarında minimal kalınlaşma mevcuttu.



Resim 1. 1 (A,B) ve 2(C,D) no'lu olgularda yüzde ve dizlerde sarı-pembe renkli ksantomlar görülmektedir. Gözlerde bilateral alt korneal kutupta lipid birikimi mevcuttur.

Olgunun kan şekeri, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda olup serum kolesterol, trigliserid ve lipid elektroforezi sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Anne ve babanın öykülerinden göğüs ağrısı, nefes darlığı gibi yakınmalarının olmadığı öğrenildi. Fizik muayenelerinde ksantom olmayıp, telekardiyogram, EKG ve ekokardiyografileri normaldi. Serum lipid ve lipid elektroforezi sonuçları ise Tablo 1'de gösterilmiştir. Ailenin 3. çocuğunun da herhangi bir yakınması olmayıp fizik muayene ve laboratuvar bulguları (telekardiyografi, EKG ve ekokardiyografi dahil) normal sınırlardaydı.

Her iki olguda var olan belirgin kolesterol yüksekliği (>500mg/dl), lipid elektroforezi bulguları ve 10 yaşından önce ortaya çıkan ksantomlar nedeniyle ailevi hiperkolesterolemi tanısı kondu. Diyet, kolestiramin ve multivitamin başlanarak yakın takibe alındı.

TARTIŞMA

Ailevi hiperkolesterolemi (AH), düşük dansiteli lipoprotein reseptör genindeki otozomal dominant bir defekt sonucu plazmada düşük dansiteli lipoprotein kolesterolün (LDL) artışı ile giden, kalıtsal bir hastalıktır. Heterozigotlarda prevalansı 67-1000 kişide 1'dir. Genel popülasyondaki insidansı ise % 0.1-0.5 arasında değişmektedir (1). Ülkemizdeki insidansı ise tam bilinmemektedir.

Çocuklukta yerleşen homozigot AH'nin başlıca belirtileri; ileri derecede hiperkolesterolemi, plantar veya tüberoz ve tendon ksantomları ile korneal arkustur. Serum kolesterol düzeyleri 500 mg/dl veya daha yüksek olup heterozigotların en az iki katıdır. Tendon ve deri ksantomları ilk 10 yıl içinde gelişir, bazı olgularda doğumda bile var olabilir (3,4). Olgularımızda kolesterol düzeyleri 500 mg/dl'nin üzerinde, ksantomlar ise 5-6 yaşlarından itibaren

Tablo 1. Olgularımız ve ailesinin serum lipid ve lipid elektroforez sonuçları

	Yaş (yıl)-cins	Serum lipidleri			Lipid elektroforezi			
		Total Kolesterol (mg/dl) *(120-290)	HDL (mg/dl) (34-88)	LDL (mg/dl) (74-174)	Trigliserid (mg/dl) (30-170)	β (40.7-71.9)	Pre β (0-29.6)	α (9.8-46.2)
Anne	42	279	69 (34-88)	193 (74-174)	84	63.5	15.1	21.3
Baba	44	393	56 (27-67)	294 (87-186)	211	55	27.4	17.5
1.çocuk	15- kız	697	38 (35-74)	649 (59-137)	49	80	5.9	14
2.çocuk	11-kız	730	35 (37-70)	672 (68-136)	111	81.4	8.8	9.7
3.çocuk	9-kız	232	60 (36-73)	159 (68-140)	64	61	9.2	29.5

*Parantez içindeki veriler normal değerleri göstermektedir.

belirginleşmeye başlamıştı. LDL reseptör gen mutasyonlarının akraba evliliklerinde yüksek olduğu bilinmektedir (5). Hastalarımızın anne ve babasının 2. derece akraba oluşları da bu görüşü desteklemektedir. Plazma kolesterol düzeyleri, gen defektinin yapısına bağlı olarak gelişen LDL reseptör eksikliği ile ilişkilidir. Reseptör üretme yeteneğinin olmadığı mutasyonlarda klinik bulgular, olgun fakat anormal reseptörlerin bulunduğu mutasyonlardakine göre daha ağır olmaktadır (3).

Ailevi hiperkolesterolemili olguların aort kökündeki ateromatöz oluşumlar puberteye doğru açığa çıkar ve aortik sistolik üfürüm, koroner ostial stenoz, aort kökünün anjiyografik daralması ile kendini gösterir (6). Özellikle son yıllarda yapılan araştırmalarda hiperbetalipoproteinemi başlangıcının erken çocukluk yaşlarına doğru uzandığı gösterilmiş olup aterosklerozu önleme girişimlerinin bu yaşlarda başlatılması gerektiği görüşü ağırlık kazanmıştır (7,8). Çünkü bu çocuklarda kardiyovasküler hastalıkların insidansı artmakta ve tedavi edilmeyen olgularda koroner arterlerdeki değişiklikler pubertede ortaya çıkmaktadır (9,10). Daha iyi tedavi yöntemleri bulunmadan önce, hastaların erken yaşta akut koroner yetmezliğine bağlı olarak ani ölümü kaçınılmazdı. Bu olguların postmortem incelemelerinde, aort kapağı, valsalva sinüsleri ve asendan aortada yoğun ateromatöz infiltrasyonlar ve diğer büyük arterlerde de bunlara benzer, fakat daha hafif değişiklikler görülmüştür. Histolojik incelemelerde ise, fazla sayıda köpük hücrelerine ve kolesterol kristallerine rastlanmıştır (11,12). Olgularımızın ekokardiyografilerinde sadece aort kapaklarında minimal kalınlaşma mevcuttu.

Heterozigot fenotipler 30-40 yaşına kadar asemptomatik olabilmesine rağmen koroner yetersizlik homozigotlara göre geç, normal popülasyona göre erken ortaya çıkmaktadır. Bunlarda semptomlar ortaya çıkmadan önce tanı konularak erken tedavi başlanması ile koroner kalp hastalığı riskinin azaltılabileceği bildirilmektedir. Ayrıca heterozigot AH'de görülen kardiyovasküler komplikasyonları önlemede dişi cinsiyetli olmanın önemli bir koruyucu rolünün olduğu, ancak homozigot AH'de olmadığı belirtilmektedir. Bunun nedeninin, HDL-kolesterol değerlerinde normal şartlarda görülen cinsiyet farklılıklarının, homozigotlarda görülmemesinin olduğu sanılıyor (13,14).

Hiperkolesterolemik bir olguda tendon ksantomların görülmesi AH tanısı için tipiktir. Ancak bu patognomik bulgunun görülmediği yetişkinlerde ve çocuklarda tanı koymak zorlaşmaktadır. Homozigot AH'de, amniotik sıvıdan hazırlanan fetal hücre kültürleri ve bu hücrelerde, LDL reseptörlerinin normal komplemanlarının %5'den az bulunduğunu gösteren bağlama çalışmaları ile antenatal tanı konulabileceği bildirilmiştir. Yaşamın ileri yıllarında tanı koymada ise deri fibroblast kültürleri kullanılabilir (15). Heterozigot AH'nin doğumsal tanısı için en sağlıklı yol ise kordon kanından LDL-kolesterolü ölçmektir. Kordon kanındaki LDL-kolesterolü 1.06 mmol/l'den büyük olan birçok bebeğin, 1 yaşından sonra, 95 persentilin üzerinde bir LDL-kolesterolle sahip olduğu bildirilmiştir. Toplum taramalarında sadece serum total kolesterolünün ölçülmesinin, normal LDL düzeyli çocuklarda yalancı pozitifliğe, AH'li çocuklarda ise yalancı negatifliğe yol açması gibi sıkça rastlanan sakıncaları olduğundan, AH'nin

çocuklukta iken tanısının konulmasında total kolesterol'den çok, LDL-kolesterol değerlerine bakılması gerektiği vurgulanmıştır (15). Olgularımızın ikisinde de LDL-kolesterol değerleri kendi yaş gruplarına göre oldukça yüksekti.

Heterozigot olguların tedavisinde doymamış yağlardan zengin, doymuş yağ ve kolesterolden fakir diyetin 2-3 haftada plazma kolesterol düzeyini %15-30 oranında azalttığı bildirilmektedir. Homozigot AH'de ise tedavi oldukça büyük sorundur. Diyetlerine safra tuzları bağlayan ilaçların eklenmesi ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Bu hastalarda kolestiramin, kolestipol, lovastatin, nikotinik asit gibi ilaçlar kullanılabilir. LDL reseptör aktivitesi çok az olan olgularda kombine ilaç tedavisi önerilmektedir. Diyet ve ilaç uygulamasına az yanıt veren olgularda, kolesterolü düşürmede en yararlı ve güvenilir yöntemlerden biri de plazma değişimi veya LDL aferezisidir. Karaciğer transplantasyonu ise hepatik LDL-reseptörlerinin eksikliğini düzelterek normale yakın bir kolesterol düzeyi sağlayabilmektedir.

Her ne kadar bu önlemler aorta-koroner aterosklerozun gelişme hızını yavaşlatırsa da koroner ostial stenoz gelişen olgularda koroner arter bypas girişimi ve ileri fibrozis gelişmiş ise aort kapak replasmanı gerekebilmektedir (2,15-18).

KAYNAKLAR

- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases. 7th ed. NY McGraw-Hill Inc 1995:1981-2030.
- Mellies MJ, Rymaszewski Z, Glveck CJ. Atherosclerosis. In: Adams FH, Emmanouilides GC, Riemenschnneider TA, eds. Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Baltimore: Williams and Wilkins Co 1989:801-2.
- Sprecher DL, Hoeg JM, Schaefer EJ, Zech LA, Gregg RE, Lakatos E, Brewer HB Jr. The association of LDL receptor activity, LDL cholesterol level, and clinical course in homozygous familial hypercholesterolemia. Metabolism 1985; 34: 294-9.
- Fredrickson DS, Levy RI. Familial hyperlipoproteinemia. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, eds. The Metabolic Basis of Inherited Disease. NY: McGraw-Hill Inc; 1972:545-81.
- Goldstein JL, Brown MS. The LDL- receptor defect in familial hypercholesterolemia. Med Clin N Am 1982; 66:335-8.
- Allen JM, Thompson GR, Myant NB, Steiner R, Oakley CM. Cardiovascular complications of homozygous familial hypercholesterolemia. Br Heart J 1980; 44: 361-8.
- Garcia RE, Moodie DS. Lipoprotein profiles in hypercholesterolemic children. AJDC 1991; 84: 147-50.
- Çakır S, Özme Ş, Ciliv G, Renda M. Elli yaş altındaki infarktüs hikayesi olan ailelerin çocuklarında aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1991; 34:115-9.
- The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. JAMA 1990; 264: 3018-24.
- Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. Arteriosclerosis 1989; 9(suppl I):19- 32.
- Buja LM, Kovanen PT, Bilheimer DW. Cellular pathology of homozygous familial hypercholesterolemia. Am J Pathol 1979; 97: 327-45.
- Atalay S, Ege B, İmamoğlu A, Öcal B, Ceyhan K. Ailevi homozigot hiperkolesterolemi (3 olgu nedeniyle). T Klin Pediatri 1993; 2:201-4.
- Gagne C, Moorjani S, Brun D, Toussaint M, Lupien PJ. Heterozygous familial hypercholesterolemia. Relationship between plasma lipids, lipoproteins, clinical manifestations and ischaemic heart disease in men and women. Atherosclerosis 1979; 34: 13-24.
- Seftel HC, Baker SG, sandler MP, Forman MB, Joffe BI, Mendelsohn D, Jenkins T, Miény CJ. A host of hypercholesterolaemic homozygotes in South Africa. Br Med J 1980; 281: 633-6.
- Thompson GR. The hyperlipidaemias. In: Lloyd JK, Scriver CR, eds. Genetic and Metabolic Disease in Pediatrics. London: Butterworths, 1985:211-33.
- Lambert M, Lupien PJ, Gagne C, Levy E, Blaichman S, Langlois S, Hayden M, et al. Treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents: effect of lovastatin. Pediatrics 1996; 97: 619-28.
- Raveh D, Israeli A, Arnon R, Eisenberg S. Effects of lovastatin therapy on LDL receptor activity in circulating monocytes and on structure and composition of plasma lipoproteins. Atherosclerosis 1990; 82:19-26.
- Stein EA. Treatment of familial hypercholesterolemia with drugs in children. Arteriosclerosis 1989; 9(suppl I): 1-145-I-151.

Yazışma Adresi : Dr Ayşe BALAT
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
44069 MALATYA
Telefon/fax : 422- 3410259 (Ev)
İş Fax : 422- 3410728 ve 3410729