

# Çocuklarda hipolipidemiler

## Hypolipodemias in children

Cahit Barış ERDUR, Yiğithan GÜZİN

Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Cerrahi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Servisi, İzmir

### ÖZ

Plazma lipoprotein düzeylerinin düşüklüğü ile karşımıza çıkan hipolipidemiler primer (genetik) veya sekonder (kazanılmış) nedenlere bağlı olabilir. Hiperlipidemilerin aksine, hipolipidemilerin neden ve sonuçları konularında klinisyenlerin farkındalığı çoğu zaman yeterli olmamaktadır. Bununla birlikte, hipolipidemiler altta yatan ciddi bir sorunun göstergesi olabilir. Açıklanamayan hipolipidemilerin olası nedenleri kesinlikle araştırılmalıdır. Bu makalede, çocuklarda primer ve sekonder hipolipidemilerin nedenleri ve mekanizmaları tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Hipolipidemi, çocuklar

### ABSTRACT

Hypolipidemia is defined as a decrease in plasma lipoprotein caused by primary (genetic) or secondary (acquired) factors. Unlike hyperlipidemia, physicians are usually inadequately aware of hypolipidemia, its causes and consequences. However, hypolipidemias can be a marker for an underlying, serious problem. Unexplained hypolipidemias should always be investigated for their possible causes. In this report, causes and mechanisms of primary and secondary hypolipidemias in children were discussed.

**Key words:** Hypolipodemia, children

**Alındığı tarih:** 30.07.2015

**Kabul tarihi:** 28.10.2015

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Cahit Barış Erdur,  
Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Süt-2 Servisi,  
Alsancak-İzmir

**e-mail:** bariserdur@yahoo.com

## GİRİŞ

Hipolipidemi plazma lipoprotein düzeylerinde primer (genetik) veya sekonder (kazanılmış) faktörlere bağlı olarak gelişen düşüklüktür. İlk kez 1911 yılında Chauffard ve ark. tarafından aktif tüberkülozlu bir hastada tanımlanmıştır <sup>(1)</sup>. Ancak geçen bir asırlık süre içerisinde hem erişkin hem de çocuk hastalarda hipolipidemiler ile ilgili çok az sayıda yayın bulunmaktadır. Hipolipidemiler altta yatan önemli bir hastalığın göstergesi olabileceği gibi, kendisi de çeşitli bozukluklara yol açabilmektedir. Bu makalede çocukluk çağında hipolipidemiye yol açan durumlar tartışılmıştır.

## Tanım

Hipolipidemi, plazma lipoprotein düzeylerinin düşük olması olarak tanımlanmaktadır. Çocuklarda yaşlara göre plazma lipoprotein beşinci persantil

değerleri Tablo 1’de verilmiştir <sup>(2)</sup>. Ancak hangi değerlerin hipolipidemi için alt sınır kabul edilmesi gerektiği konusunda kesin bilgiler yoktur.

## Epidemiyoloji

Çocukluk çağında hipolipidemilerin sıklığı bilinmemektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada, sağlıklı 1479 erişkin erkek taranmış ve hipolipidemi sıklığı beyazlarda %1.8 iken, zencilerde %3.6 bulunmuştur <sup>(3)</sup>. Herhangi bir nedenle hastaneye yatırılmış erişkinlerde hipolipidemi sıklığı %0,5 ile 6.2 arasında bildirilmiş ve erkeklerde daha sık bulunmuştur <sup>(4-7)</sup>.

## Etiyoloji ve Sınıflama

Çocukluk çağında hipolipidemiler sekonder ve primer olarak iki grupta incelenmektedir. Sekonder hipolipidemiler lipid metabolizması ile ilgili primer

Tablo 1. Çocuklarda yaşlara göre beşinci persantil plazma kolesterol ve trigliserit düzeyleri.

Yaş Grupları	Trigliserit (mg/dl)	Total Kolesterol (mg/dl)	“Low dansity lipoprotein” (LDL) (mg/dl)	“High Density Lipoprotein” (HDL) (mg/dl)
<b>Kord kanı</b>	14	42	17	13
<b>1-4 yaş</b>				
erkek	29	114	Bilinmiyor	Bilinmiyor
kız	34	112	Bilinmiyor	Bilinmiyor
<b>5-9 yaş</b>				
erkek	28	125	63	38
kız	32	131	68	36
<b>10-14 yaş</b>				
erkek	33	124	64	37
kız	39	125	68	37
<b>15-19 yaş</b>				
erkek	38	118	62	30
kız	36	118	59	35

bir bozukluk olmadan ortaya çıkarlar. Primer hipolipidemiler ise lipid metabolizmasındaki bir monogenik bozukluktan kaynaklanırlar.

#### A) Sekonder hipolipidemiler

Primer hipolipidemilerden daha sık görülürler. Karaciğer hastalıkları, sepsis, malign hastalıklar, postoperatif dönem, kronik enflamatuvar hastalıklar, malabsorpsiyon veya malnutrisyon ile seyreden durumlar ve bazı endokrinolojik bozukluklar sekonder hipolipidemiye neden olabilir. Crook ve ark. <sup>(7)</sup> bir yıl boyunca hastanede yatan bütün hastaları içeren bir çalışmada, 57 hastada (%0,5) hipokolesterolemi (plazma kolesterolu <3 mmol/l) bulmuşlardır. Aynı çalışmada plazma kolesterol düzeyi ile albumin düzeyleri arasında korelasyon olduğu görülmüş ve ağır hipokolesterolemili (<1,5 mmol/l) hastalarda mortalite (%71), olmayanlara göre (%3) yüksek saptanmıştır. Sekonder hipolipidemi durumlarında altta yatan hastalık tedavi edilmelidir.

#### Sık görülen sekonder hipolipidemi nedenleri

##### Anemiler

Anemili hastalarda proliferen olan eritroid seri hücrelerinin artmış kolesterol gereksinimi hipolipidemiye yol açabilir. Artmış makrofaj koloni stimüle edici faktörün serum kolesterol düzeylerini düşürücü etkisi, “Low density lipoprotein” (LDL) katabolizmasını

artıran LDL’ye yönelik otoantikörler ve hipersplenizm durumu anemili hastalarda hipolipidemi nedeni olarak öne sürülmüştür <sup>(8-10)</sup>.

#### Kronik hastalıklar, onkolojik hastalıklar ve yoğun bakım hastaları

Bu hastalarda genellikle benzer mekanizmalar tanımlanmıştır. Beslenme yetersizliği, hepatik sentezin azalması ve proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-10, TNF) lipid metabolizması üzerine etkileri hipolipidemiye yol açabilir <sup>(11-15)</sup>. Ayrıca akut faz yanıtı olarak hipolipidemi görülebilir <sup>(16)</sup>. Malign hücrelerde LDL reseptör aktivitesinin artışı gösterilmiştir <sup>(17)</sup>. Kronik karaciğer hastalıklarında hepatik sentezde azalma temel etkindir <sup>(18)</sup>.

#### Hipertiroidi

Hipertiroidili hastalarda LDL reseptör aktivitesinde ve LDL katabolizmasında artış görülür. Ayrıca kolesterolün safra ile atılımı artar <sup>(19,20)</sup>.

#### Enfeksiyonlar

Akut, kronik, bakteriyel, viral, parazitik tüm enfeksiyonlarda hipolipidemi ortaya çıkabilir. Proinflamatuvar sitokinlerin lipid metabolizmasına olan etkilerine bağlı olarak görülür <sup>(21)</sup>.

#### Malabsorpsiyon sendromları

Diyetteki yağlar lipoproteinlerin eksojen kaynağıdır.

Beslenme yetersizliğinde olduğu gibi yağ emilim bozukluğu olan durumlarda da hipolipidemi gözlemlenebilir <sup>(22)</sup>.

### **B) Primer hipolipidemiler:**

Sekonder hipolipidemilere oranla daha az sıklıkta karşımıza çıkmaktadırlar. Lipid metabolizmasındaki genetik bir bozukluktan kaynaklanırlar.

Primer hipolipidemiler düşük "Low Dansity Lipoprotein" (LDL) ve "High Dansity Lipoprotein" (HDL) nedenleri olarak iki grupta incelenir.

#### **1) Düşük LDL nedenleri:**

İntestinal yolda lipidlerin transportu üç aşamada gerçekleşir. Önce lümeninde diyetteki yağlar emulsifiye ve hidrolize olur. İkinci aşamada hidrolize yağlar enterositlere alınır. Son aşamada enterositlerde yeniden sentezlenme, lipoprotein olarak paketlenme ve sekresyon gerçekleşir. Yemek sonrası intestinal şilomikron oluşumu yağ ve yağda eriyen vitaminlerin emilimi için zorunlu basamaktır. Şilomikron oluşum aşamasında Apo B8, mikrozomal transfer protein (MTP) ve Sar1B GTPase proteinleri gereklidir. Apo B8 geninde defekt sonucu familial hipobetalipoproteinemi, MTP geninde defekt sonucu abetalipoproteinemi, Sar1B GTPase geninde defekt sonucu şilomikron retansiyon hastalığı oluşur.

#### **a) Abetalipoproteinemi**

##### **(Bassen-Kornzweig Sendromu) (ABL)**

MTP geninde mutasyon sonucu oluşur. Çoğu mutasyon proteinin kısalması ve fonksiyon kaybına neden olarak hastalığa yol açar. Bazı missense mutasyonlar ise hafif formlara neden olur. Otozomal resesif geçiş gösterir. Heterozigot olgularda klinik ve labortuar bulguları normaldir. Homozigot olgularda ise bulgular infantil dönemde başlar <sup>(23)</sup>. Gastrointestinal sistem bulguları olarak klinikte steatore ve batında distansiyon ilk aylarda başlar. Yağlı beslenme ile artarak devam eder. Hastaların yağdan kaçınmayı öğrenmesi ile yaşla beraber azalma görülür. Büyüme geriliği sık görülen bir bulgudur. Hastalarda hepatomegali ve hepatosteatoz görülür. Karaciğer hastalığının siroza ilerlemesi ve karaciğer nakli gerektirmesi

enderdir <sup>(24)</sup>. Gastrointestinal sistem dışı bulgulardan nörolojik bulgular yaş ilerledikçe ortaya çıkar. E vitamini tedavisine rağmen oluşabilir. En önemli temel patoloji demiyelinizasyondur. Klinikte karşımıza ataksi, Romberg pozitifliği, tremor, dizatri, dismetri, disdiadokokinezi, derin tendon reflekslerinde azalma, parestezi, fasiyal paralizi şeklinde çıkabilir <sup>(24)</sup>. Nörolojik tablo Freidreich ataksisini andırmaktadır. Göz ile ilgili ilk bulgular gece körlüğü ve renk ayrımında bozulmadır. Pigmental retinal dejenerasyon görülebilir, E vitamini tedavisi ile progresyon azalır. Kseroftalmi ve korneal ülserasyon A vitamini eksikliğine bağlıdır <sup>(24)</sup>. Kas tutulumu hem düz hem çizgili kasları tutabilir. Mortalite nedenleri arasındadır. Kardiyomyopati görülebilmeye karşın bu hastalarda hipokolesterolemi nedeniyle koroner kalp hastalıkları çok enderdir <sup>(24)</sup>. Laboratuvar da periferik yaymada akantositozis görülmesi en erken bulgudur. Dolaşan eritrositlerin %50-100'ü akantosit şeklinde görülür. Anemi hemolize bağlı olarak ortaya çıkar. Apo B içeren tüm lipoproteinler serumda düşük saptanır. Açlık plazma kolesterolü 20-50 mg/dl'nin, trigliserit 10 mg/dl'nin altındadır. Sentezde azalma ve eliminasyonda hızlanma nedeni ile HDL kolesterol düzeylerinde %50'ye varan düşüşler olabilir. Yağlı beslenmeden sonra plazmada şilomikron görülmez. Lipoprotein elektroforezinde prebeta ve beta bandı yoktur. Serum E vitamini düzeyinde belirgin azalma, protrombin zamanı uzaması ve transaminaz yüksekliği diğer laboratuvar bulguları olarak karşımıza çıkar. İnce bağırsak biyopsisinde enterositlerde yağ vakuelleri görülür. Maternal abetalipoproteinemide yenidoğan bebek sağlıklı olarak dünyaya gelebildiği gibi, çeşitli fetal anomaliler (anoftalmi, kardiyak defektler, akciğerde kistler, eklem kontraktürleri, inmemiş testis, küçük böbrekler) görülebilir. Fetal anomaliler A vitamini eksikliğine bağlı oluşabilir. <sup>(24,25)</sup> Tedavide yağdan kısıtlı diyet steatoreyi azaltır, protein ve karbonhidrat emilimini artırır. Başlangıçta günde 5 g'dan daha az verilen yağ, zamanla hastanın toleransına göre artırılabilir. Yeterli enerji alımı için diyetdeki karbonhidrat ve proteinler artırılmalıdır. Yağda eriyen vitaminler destek olarak verilmelidir.

Yüksek doz E vitamini (100-300 mg/kg/g, 100 IU/kg), plazma E vitamini düzeyini normalin %30'una kadar çıkarabilir. Tedavi 16 aydan önce başlarsa nörolojik bulguları önlemede daha başarılı bulunmuştur. Bazı hastalarda nörolojik bulgulara regresyon olabilmektedir. Yüksek doz A vitamini (100-400 U/kg/g) plazma düzeyini normale getirebilir. D vitamini (400-10 000 U/g), K vitamini (5 mg/g), gerekirse Fe, folik asit desteği verilmelidir <sup>(24,26)</sup>. Prognozu etkileyen faktörler arasında tanı yaşı, erken tedavi başlanması, karaciğer, kalp ve kas tutulumu bulunmaktadır. Erken tanı, erken tedavi başlanması anlamına gelse de, erken tanı alanlarda fenotip daha ağır ve prognoz daha kötü olmaktadır. Hastaların %25'i 20 yaşından sonra tanı alır. Erken tedavi başlanması önemlidir çünkü yağda eriyen vitaminler yüksek dozda başlanmaz ise doz vitamin tedavisi verilmez ise ilk dekatta nörolojik ve göz bulguları başlar, bazı hastalar kör ve yatağa bağımlı olabilir. Hastalar en fazla 2-3 dekat yaşayabilir <sup>(24)</sup>.

### **b) Familial hipobetalipoproteinemi (FHBL)**

APOB gen defekti sonucu ortaya çıkar. Otozomal kodominant geçiş gösterir. Heterozigot FHBL sıklığı 1/500-1/1000 olarak bildirilmektedir. Mutasyon sonucu ApoB proteininde kısalma ve fonksiyon kaybı gelişir. ApoB 100 ve ApoB 48 aynı genin (APOB) ürünüdür. ApoB48 defektinde şilomikron sentez bozukluğuna bağlı hipolipidemi görülür iken, APOB100 defektinde "very low density lipoprotein" (VLDL) klirens bozukluğuna bağlı hiperkolesterolemi oluşur <sup>(27)</sup>. Klinikte heterozigot olgular genelde asemptomatiktir. Toplum taramalarında plazma LDL kolesterol ve apoB normalin %25-30'u kadar düşük saptanabilir. Hipokolesterolemi nedeniyle koroner kalp hastalıkları çok enderdir <sup>(23)</sup>. En önemli uyarıcı bulgu yağlı karaciğer ve transaminazlarda hafif yükselmedir. Yağlı dışkılama ve karında şişkinlik görülebilir. Dışkıda hafif yağ atılımı olabilse de çocuklarda büyüme genelde normaldir. Periferik yaymada hafif akantositoz görülebilir. On yaşında kız hastada safra taşı oluşumu bildirilmiştir <sup>(28)</sup>. FHBL homozigot ve "compound" heterozigot olgular son derece ender

olarak karşımıza çıkmaktadır. Plazma LDL kolesterol ve apo B düzeyi çok düşüktür veya hiç yoktur. Büyüme geriliği, steatore ve yağlı karaciğer ortaya çıkar. FHBL homozigot olgularda tedavi ABL gibidir. Yağdan kısıtlı diyet steatoreyi azaltır, protein ve karbonhidrat emilimini artırır. Yüksek doz E vitamini ve A vitamini tedavisi verilmelidir. FHBL heterozigot olup E vitamini düzeyi düşük olanlara E vitamini desteği yapılmalıdır <sup>(23)</sup>.

### **c) Şilomikron retansiyon hastalığı**

Sar1 B (SARA 2) geninde mutasyon sonucu oluşur. Sar1 b proteini COP II veziküllerinin oluşumundan ve vezikül içinde bulunan şilomikronun hücre içi trafiğinden sorumludur. Hipobetalipoproteinemi tablosu ile karakterizedir. Plazmada ApoB 48 selektif yoktur ve postprandial plazmada şilomikron saptanamaz. Fransa ve Kanada'da yapılan bir çalışmada, ortalama yaşları 12 yıl, ortalama tanı yaşı 2 ay ve takip süreleri 4-10 yıl arasında değişen 16 çocuk hasta incelenmiştir. Normal prenatal ve natal öykü, büyüme geriliği, kronik steatore, plazma kolesterol düzeyinde düşüklük, normal plazma trigliserit düzeyi, yüksek doz desteğe rağmen E vitamini düzeyinde düşüklük tüm olgularda saptanmıştır. Hipoalbuminemi %80, ALT yüksekliği %75, hepatomegali ve hepatosteatoz %25 olguda bildirilmiştir <sup>(29)</sup>. Erişkin hastalarda ayrıca kas ağrıları, kas krampları, DTR'de azalma, CK yüksekliği, ekokardi-yografik incelemede ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve kas biyopsisinde lipid vakuelleri görüldüğü bildirilmiştir <sup>(30)</sup>. Tedavide yağdan kısıtlı diyet, yağda eriyen vitamin desteği (ABL tedavi dozlarında) verilir. Hastalarda büyüme, A, D ve E vitamini eksiklik bulguları izlenir. Göz muayenesi, elektoretinogram, nörolojik muayene, EMG, kemik mineral dansite ölçümü belirli aralıklarla yapılmalıdır.

## **2) Düşük HDL nedenleri**

### **a) Tangier hastalığı**

ABCA1 protein mutasyonu sonucu oluşan monogenik bir hastalıktır. Bu eksiklik nedeniyle dokulardaki kolesterol HDL partikülüne aktarılamaz. Karaciğer, dalak, kemik iliği ve intestinal epitelde köpük hücrele-

ri oluşur. Fibroblast ve nöronlarda kolesterol esterleri birikir. Heterozigot olgularda klinik bulgu görülmez. Plazma HDL düzeyi alt sınırın %50'sine kadar düşük saptanabilir. Literatürde homozigot Tangier hastalığı olan yüzden az olgu tanımlanmıştır. Homozigot olgularda çocukluk döneminde klinik bulgular başlar. Bir çalışmada, adenoid ve tonsillerin turuncu/sarı renkte olması ve büyümesi (%88) oranında bildirilmiştir. Yetişkinlerde tonsillektomi/tonsillerde skar nedeniyle saptanamayabilir. Hepatosplenomegali (%44-%66), periferik nöropati (%64), korneal opasiteler (%34), koroner kalp hastalığı (%31), lenfadenopati (%19), rektal mukozada milimetrik turuncu birikimler (%88) ve değişik oranlarda ishal görülebilmektedir <sup>(31,32)</sup>. Periferik nöropatiye erişkin hastalarda sık rastlanır. Schwann hücrelerinde anormal lipid depolanmaları sonucu ortaya çıkar. Yaşam kalitesini belirleyen en önemli parametre nöropatinin derecesidir. Kas güçsüzlüğü, duyu kaybı oluşabilir. İzole kranial sinir tutulumu, oküler sinir felci, DTR azalması görülebilir. Siringomiyeli ile giden tablo ilerleyicidir, hastayı yatağa bağımlı hale getirir. Laboratuvarda trombositopeni (30000-120000/mm<sup>3</sup>) sık görülür (%93). Eritrosit membranında kolesterol azalması ve fosfatidil kolin artışı nedeniyle %60 oranında hemolitik anemi görülebilir. Plazma HDL kolesterol düzeyi çok düşüktür veya hiç yoktur. APO-A1 ve LDL kolesterol düzeyleri de düşük saptanır. Plazma trigliserit düzeyleri normal veya hafif yüksek olabilir. Tedavide koroner kalp hastalığı risk faktörlerinden (obezite, yağlı beslenme, sigara, sedanter yaşam) kaçınma önerilir. Koroner kalp hastalığı açısından izlem ve gerekirse medikal ve cerrahi tedavi yapılır.

#### **b) APO A-1 eksikliği**

APO A-1 HDL partikülünün oluşması için gerekli bir proteindir. Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enziminin aktivasyonunu sağlar. Hücre yüzey reseptörleri (SR B1) ve membran transport proteinleri (ABCA1) ile HDL'nin interaksiyonunda görev alır. APO A-1 geninde mutasyon olduğunda plazma HDL kolesterol düzeyi düşer. Heterozigot olgularda mutasyon proteinin fonksiyonunu etkiliyor ise plazma HDL

kolesterol düzeyi düşük saptanır. Homozigot olgularda HDL kolesterol düzeyi çok düşüktür veya hiç yoktur. Bu olgularda ksantoma, ksantelazma, palmar, plantar, tendinöz ksantomlar, korneal opasite görülebilir <sup>(32)</sup>. 40-50 yaşlarından önce koroner kalp hastalığı gelişebilir. Laboratuvarda plazma HDL kolesteron düşüklüğü yanında plazma Apo A-1 düzeyi hiç bulunamaz. LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri normaldir.

#### **c) Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) eksikliği**

Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enzimi serbest kolesterolü kolesterol esterlerine dönüştürerek matür HDL partikülü oluşmasını sağlar. LCAT geninde 40'tan fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlara göre iki hastalıktan biri ortaya çıkar:

Klasik LCAT eksikliği: Tam eksiklik

"Fish eye disease" (FED): Kısmi eksiklik

FED olgularında korneal bulanıklaşma en önemli bulgudur. HDL kolesterol düzeyi 10 mg/dl'nin altındadır. Rutin lipoprotein ve lipid analizleri ile klasik LCAT'tan ayırt edilemez.

Klasik LCAT eksikliğinde heterozigot olgularda klinik bulgu yoktur. Bazen HDL kolesterol düzeyi düşük saptanabilir. LCAT aktivitesi %50'nin altında bulunabilir. Homozigot olgularda korneal bulanıklaşma, nefritik/nefrotik sendrom, anemi triadı görülür. Korneada bulanıklaşma genellikle 3. dekattan sonra belirgindir <sup>(33,34)</sup>. Böbrek tutulumu en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Neden tam belli olmamakla beraber, anormal yapıdaki lipoproteinlerin (LpX) böbrek hasarı yaptığı düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarında, LpX'in renal mezangial hücrelerde monosit kemoatraktan protein (MCP 1) üretimini artırarak köpük hücreleri oluşumu ve glomeruloskleroza yol açtığı gösterilmiştir. İlk bulgu proteinüri, hipoalbuminemi ve ödemdir. Genellikle 20'li yaşlarda ortaya çıkar. Erişkin LCAT eksikliği hastalarının ilk başvuru bulgusu olabilir. Böbrek biyopsisinde mezangial matris ve bazal membranda lipid vakuelleri görülür. Hematüri, hipertansiyon ortaya çıkabilir. Ellili yaşlarda kronik böbrek yetmezliğine ilerleyebilir (50'li yaşlar) <sup>(35)</sup>. Hemolitik anemi eritrosit membran lipid



Tablo 2. Familial HDL eksikliği sendromlarının ayırıcı tanısı.

Klinik özellik	Tangier hastalığı	APO A1 eksikliği	LCAT eksikliği	Fish eye disease
Etkilenen gen	ABCA1	APOA1	LCAT	LCAT
Tonsil anomalisi	Evet	Yok	Yok	Yok
Hepatosplenomegali	Evet	Yok	Yok	Yok
Nöropati	Evet	Yok	Yok	Yok
Korneal opasite	+	+/+++	+++	+++
Ksantomlar	Yok	Evet	Bazen	Yok
Nefropati	Yok	Yok	+	Yok
Serum kolesterol	Düşük	Normal	Normal/Yüksek	Normal
Kolesterol esterleri	Normal	Normal	Düşük	Düşük/Normal
Trigliserit	Yüksek	Düşük/Yüksek	Yüksek	Yüksek
LDL-kolesterol	Düşük	Normal	Normal	Normal
HDL-kolesterol (%)	Yok	Yok	10	10
Apo A-1 (%)	2-5	0-2	15-30	15-30
LCAT aktivitesi	Normal	Normal	Düşük	Düşük

profilinde değişmeye bağlı oluşur. Eritrosit üretiminde de azalma anemiye katkıda bulunur. Kemik iliği incelemesinde “sea blue” histiositler ve köpük hücreleri görülür. Laboratuvarında plazma HDL kolesterol düzeyi çoğunlukla 10 mg/dL’nin altındadır. Plazma LDL kolesterol düzeyi de düşük bulunur. Total plazma kolesterol düzeyi yüksek veya normaldir. Bunun nedeni çok fazla serbest kolesterol içeren, lipoprotein X adı verilen büyük çaplı anormal LDL partikülleri artmıştır. Plazma trigliserit düzeyi de normal ya da yüksek saptanır. LCAT aktivitesi ise yoktur. Bir çalışmada LCAT mutasyonu olan (homozigot / “compound” heterozigot) 19-70 yaş arası, 4’ü FED, 11’i klasik, LCAT eksikliği tanılı 15 erişkin hasta incelemeye, koroner kalp hastalığı (%0), hipertansiyon (%30), korneal opasite (%100), anemi (%80), böbrek hastalığı (%60) oranında saptanmıştır <sup>(36)</sup>. Tedavide total kolesterol ve trigliserit düzeyleri yüksek hastalarda hastalarda plazma lipid düzeyini düşürmeye yönelik tedavinin böbrek hastalığının ilerlemesine engel olabileceği düşünülüyor. Yağdan kısıtlı diyet, statinler, LDL aferezi, fenofibrat, nikotinik asit tedavileri bu amaçla kullanılabilir. Bir yayında 29 yaşında, proteinüri ile gelen LCAT eksikliği olan hastada total kolesterol, trigliserit 6 hafta fenofibrat ve nikotinik asit kullanım sonrası total kolesterol, lipoprotein x ve trigliserit düzeylerinde anlamlı düşme saptanmış, 12 aylık kullanım sonucu proteinürinin belirgin azaldığı bildirilmiştir <sup>(37)</sup>. Korneal bulanıklaşma

durumlarında korneal transplantasyon gerekebilir. Böbrek tutulumu durumunda anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü kullanılabilir. Hemodiyaliz ve renal transplantasyon gerekebilir. Renal transplantasyon sonrası hastalık yineleyebilir. Kan transfüzyonları ile LCAT düzeyi yükseltilebilir.

Familial HDL eksikliği sendromlarının ayırıcı tanısı Tablo 2’de verilmiştir <sup>(32)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Wilson RF, Barletta JF, Tyburski JG. Hypocholesterolemia in sepsis and critically ill or injured patients. *Crit Care* 2003;7:413-414.  
<http://dx.doi.org/10.1186/cc2390>
2. Tershakovec AM, Rader DJ. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. In: Nelson. Textbook of Pediatrics. Behram RW, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17<sup>th</sup> ed, Philadelphia, Saunders 2004: 445-459.
3. Glueck CJ, Kelley W, Gupta A, Fontaine RN, Wang P, Gartside PS. Prospective 10-year evaluation of hypobetalipoproteinemia in a cohort of 772 firefighters and cross-sectional evaluation of hypocholesterolemia in 1,479 men in the National Health and Nutrition Examination Survey I. *Metabolism* 1997;46:625-633.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0026-0495\(97\)90004-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0026-0495(97)90004-4)
4. Oster P, Muchowski H, Heuck CC, Schlierf G. The prognostic significance of hypocholesterolemia in hospitalized patients. *Klin Wochenschr* 1981;59:857-860.  
<http://dx.doi.org/10.1007/BF01721056>
5. Lévesque H, Gancel A, Pertuet S, Czernichow P, Courtois H. Hypocholesterolemia: prevalence, diagnostic and prognostic value. Study in a department of internal medicine. *Presse Med* 1991;20:1935-1938.

6. Windler E, Ewers-Grabow U, Thiery J, Walli A, Seidel D, Greten H. The prognostic value of hypocholesterolemia in hospitalized patients. *Clin Investig* 1994;72:939-943. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00577732>
7. Crook MA, Velauthar U, Moran L, Griffiths W. Hypocholesterolaemia in a hospital population. *Ann Clin Biochem* 1999;36:613-616. <http://dx.doi.org/10.1177/000456329903600508>
8. Yokoyama M, Suto Y, Sato H, Arai K, Waga S, Kitazawa J, Maruyama H, Ito E. Low serum lipids suggest severe bone marrow failure in children with aplastic anemia. *Pediatr Int* 2000;42:613-619. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1442-200x.2000.01310.x>
9. Bjerve KS, Evensen SA, Stray-Pedersen S, Skrede S. On the pathogenesis of acquired hypo-beta-lipoproteinemia. A case associated with sideroblastic anemia. *Acta Med Scand* 1982;211:313-318. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0954-6820.1982.tb01953.x>
10. Asai K, Kuzuya M, Naito M, Funaki C, Kuzuya F. Effects of splenectomy on serum lipids and experimental atherosclerosis. *Angiology* 1988;39:497-504. <http://dx.doi.org/10.1177/000331978803900602>
11. Giovannini I, Boldrini G, Chiarla C, Giulianti F, Vellone M, Nuzzo G. Pathophysiologic correlates of hypocholesterolemia in critically ill surgical patients. *Intensive Care Med* 1999;25:748-751. <http://dx.doi.org/10.1007/s001340050940>
12. Ettinger WH, Sun WH, Binkley N, Kouba E, Ershler W. Interleukin-6 causes hypocholesterolemia in middle-aged and old rhesus monkeys. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50:137-140. <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/50A.3.M137>
13. Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, Rubin AL. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:107-114. <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.1998.v32.pm9669431>
14. Ripollés Piquer B, Nazih H, Bourreille A, Segain JP, Huvelin JM, Galmiche JP, Bard JM. Altered lipid, apolipoprotein, and lipoprotein profiles in inflammatory bowel disease: consequences on the cholesterol efflux capacity of serum using Fu5AH cell system. *Metabolism* 2006;55:980-988. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2006.03.006>
15. Nosedá G. Anti-lipoprotein autoantibodies with hypolipidemia in infectious rheumatism. *Schweiz Med Wochenschr* 1975;105:1-58.
16. Chiarla C, Giovannini I, Siegel JH. The relationship between plasma cholesterol, amino acids and acute phase proteins in sepsis. *Amino Acids* 2004;27:97-100. <http://dx.doi.org/10.1007/s00726-004-0064-x>
17. Peterson C, Vitols S, Rudling M, Blomgren H, Edsmyr F, Skoog L. Hypocholesterolemia in cancer patients may be caused by elevated LDL receptor activities in malignant cells. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1985;2:143-147.
18. D'Arienza A, Manguso F, Scaglione G, Vicinanza G, Bennato R, Mazzacca G. Prognostic value of progressive decrease in serum cholesterol in predicting survival in Child-Pugh C viral cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1213-1218. <http://dx.doi.org/10.1080/00365529850172593>
19. Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones* 2002;1:218-223. <http://dx.doi.org/10.14310/horm.2002.1170>
20. Kung A, Pang R, Lander I, Lam K, Janus E. Changes in serum lipoprotein (a) and lipids during treatment of hyperthyroidism. *Clin Chem* 1995;41:226-231.
21. Bentz MH, Magnette J. Hypocholesterolemia during the acute phase of an inflammatory reaction of infectious origin. 120 cases. *Rev Med Interne* 1998;19:168-172. [http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663\(97\)80715-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663(97)80715-1)
22. Brar P, Kwon GY, Holleran S, Bai D, Tall AR, Ramakrishnan R, Green PH. Change in lipid profile in celiac disease: beneficial effect of gluten-free diet. *Am J Med* 2006;119:786-790. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.12.025>
23. Tarugi P, Aversa M, Di Leo E, Cefalù AB, Noto D, Magnolo L, Cattin L, Bertolini S, Calandra S. Molecular diagnosis of hypobetalipoproteinemia: an ENID review. *Atherosclerosis* 2007;195:19-27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.05.003>
24. Zamel R, Khan R, Pollex RL, Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:19. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-3-19>
25. Seckler MD, Linden J. Maternal abetalipoproteinemia resulting in multiple fetal anomalies. *Neonatology* 2008;94:310-313. <http://dx.doi.org/10.1159/000151653>
26. Berriot-Varoqueaux N, Aggerbeck LP, Samson-Bouma M, Wetterau JR. The role of the microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia. *Annu Rev Nutr* 2000;20:663-697. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.nutr.20.1.663>
27. Hooper AJ, van Bockxmeer FM, Burnett JR. Monogenic hypocholesterolaemic lipid disorders and apolipoprotein B metabolism. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005;42:515-545. <http://dx.doi.org/10.1080/10408360500295113>
28. Lancellotti S, Zaffanello M, Di Leo E, Costa L, Lonardo A, Tarugi P. Pediatric gallstone disease in familial hypobetalipoproteinemia. *J Hepatol* 2005;43:188-191. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2005.03.012>
29. Peretti N, Roy CC, Sassolas A, Deslandres C, Drouin E, Rasquin A, Seidman E, Brochu P, Vohl MC, Labarge S, Bouvier R, Samson-Bouma ME, Charcosset M, Lachaux A, Levy E. Chylomicron retention disease: a long term study of two cohorts. *Mol Genet Metab* 2009;97:136-142. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.02.003>
30. Silvain M, Bligny D, Aparicio T, Laforêt P, Grodet A, Peretti N, Ménard D, Djouadi F, Jardel C, Bégué JM, Walker F, Schmitz J, Lachaux A, Aggerbeck LP, Samson-Bouma ME. Anderson's disease (chylomicron retention disease): a new mutation in the SARA2 gene associated with muscular and cardiac abnormalities. *Clin Genet* 2008;74:546-552. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01069.x>
31. Rahalkar AR, Hegele RA. Monogenic pediatric dyslipidemias: classification, genetics and clinical spectrum. *Mol Genet Metab* 2008;93:282-294. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.10.007>
32. von Eckardstein A. Differential diagnosis of familial high density lipoprotein deficiency syndromes. *Atherosclerosis*

- 2006;186:231-239.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.10.033>
33. Kastelein JJ, Pritchard PH, Erkelens DW, Kuivenhoven JA, Albers JJ, Frohlich JJ. Familial high-density-lipoprotein deficiency causing corneal opacities (fish eye disease) in a family of Dutch descent. *J Intern Med* 1992;231:413-419.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.1992.tb00953.x>
34. Bourcier T, Chibane S, Boutboul S, Abitbol M, Borderie V, Laroche L, Héron E. Fish eye disease revealing a partial LCAT deficiency. *Rev Med Interne* 2005;26:518-519.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2004.11.010>
35. Jahanzad I, Amouecian S, Attaranzadeh A. Familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency. *Arch Iran Med* 2009;12:179-181.
36. Calabresi L, Pisciotta L, Costantin A, Frigerio I, Eberini I, Alessandrini P, et al. The molecular basis of lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency syndromes: a comprehensive study of molecular and biochemical findings in 13 unrelated Italian families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1972-1978.  
<http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000175751.30616.13>
37. Yee MS, Pavitt DV, Richmond W, Cook HT, McLean AG, Valabhji J, Elkeles RS. Changes in lipoprotein profile and urinary albumin excretion in familial LCAT deficiency with lipid lowering therapy. *Atherosclerosis* 2009;205:528-532.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.11.033>