

# Ailesel hipobetalipoproteinemi

Bahadır CEYLAN (\*), Aydın MAZLUM (\*\*), Şule CEYLAN (\*\*\*)

## SUMMARY

### Familial hypobetalipoproteinemia

*In this report, we presented a case with familial hypobetalipoproteinemia (FHBL). A 34-year-old man was admitted to our hospital because of upper abdominal pain. The patient have plasma total and LDL cholesterol levels that are below half of normal and elevated plasma transaminase levels. Liver biopsy revealed steatohepatitis.*

*In conclusion, FHBL should always be kept in mind for the etiology of fatty liver in patients with low total and LDL cholesterol levels*

**Key words:** Familial hypobetalipoproteinemia

**Anahtar kelimeler:** Ailesel hipobetalipoproteinemia

FHBL apoprotein B metabolizmasının plazma total kolesterol ve LDL düzeylerinde düşüklükle giden otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Plazma total kolesterol ve LDL düşüklüğü ve karaciğer yağlanması bulunan hastalarda bu hastalık akla gelmelidir. Bu yazıda HBLP' li bir olguyu sunduk.

## OLGU

Otuzdört yaşındaki erkek hasta karın üst kısmında ağrı ve halsizlik yakınmasıyla başvurdu. Yakınmaları 3 yıldan beri devam ediyordu. Hasta yaklaşık 8 yıldır karaciğer enzimlerindeki yükselme nedeniyle çeşitli doktorlar tarafından tetkik edilmiş, ancak herhangi bir tanıya ulaşamamıştı. Fizik muayenede midklavikuler hatta 1 cm hepatomegali dışında patoloji yoktu. Hastanın boyu 160 cm ve ağırlığı 50 kilogramdı. Nörolojik muayene ve göz dibi incelemesi normaldi. Serum AST (aspartat transaminaz) 57 U/lit [N(normal): 15-40], ALT (alanin transaminaz) 120 U/lit (N:13-42) bulundu. Olgunun açlık kan şekeri, serum üre, kreatinin, ALP (alkalen fosfataz), GGT (gama glutamil transpeptidaz), total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albumin ve gama globulin düzeyleri normaldi. Protrombin zamanı 13,8 saniyeydi (N: 13,5 sn; INR: 1,08). Serum CRP düzeyi 1,1 mg/lit (N: 0-8) ve saatlik sedimentasyon hızı 5 mm bulundu. Periferik kan sayımında lökosit 4300/mm<sup>3</sup>, trombosit 135.000/mm<sup>3</sup>, hematokrit 45,8, he-

moglobin 14,8 g/dl, MCV (ortalama eritrosit volümü) 90 µm<sup>3</sup> bulundu. Periferik kan yaymasında eritrosit morfolojisi normaldi. Transaminaz düzeylerindeki iki kat yükselmeyi açıklamak amacıyla ELİSA ile ölçülen HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total ve anti-HCV negatif bulundu. Otoimmün hepatit açısından ELİSA ile bakılan anti-düz kas antikorları, anti-mikrozomal antikor, anti-nükleer antikor ve anti-karaciğer böbrek mikrozomal antikor negatifti. Saatlik sedimentasyon hızının 5 mm olması da otoimmün hepatitin karşılığı bir durum olarak değerlendirildi. Üst batin ultrasonografisinde karaciğer longitudinal uzunluğu 160 mm idi ve birinci derecede karaciğer dansite artışı vardı. Hepatit işaretleyicilerinin ve otoimmün hepatiti düşündürebilecek antikorların negatif olması ve ultrasonografide karaciğer dansite artışının olması etyolojide karaciğer yağlanmasını akla getirdi. Serum total kolesterol 86 mg/dl (N: 150-220), total trigliserit 45 mg/dl (N: 50-160), HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol 38 mg/dl (N: 30-60), LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol 33 mg/dl (N< 130) ve VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol 15 mg/dl (N: 25-50) bulundu. Etiyolojiyi aydınlatmak amacıyla karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Biyopsinin patolojik incelemesinde evre II-III karaciğer parenkim yağlanması, hafif iltihabi infiltrasyon ve orta derecede fibrozis bulundu. Serum lipid profili ve karaciğer biyopsisindeki bulgular göz önüne alındığında hastalığın ailesel hipobetalipoproteinemi olabileceği düşünüldü. Gaita incelemesinde makroskopi normaldi ve mikroskopik incelemede eritrosit, lökosit ve parazit yumurtası ve kisti görülmedi. Üst batin ağrısını açıklamak için yapılan üst gastrointestinal endoskopide antral gastrit ve gastroözofageal reflüye bağlı birinci derecede özofajit vardı. Olgunun üç erkek kardeşi vardı. Bir erkek kardeşte benzer lipid profili bulunurken baba, anne ve diğer kardeşler bu açıdan normal bulundu. Lipid profili olgumuzla benzer olan kardeşin incelenmesinde karaciğer enzimlerinde iki kat artışla birlikte karaciğer biyopsisinde steatohepatit bulundu. Olguya 10 mg/kg dozunda ursodeoksikolik asit tedavisi başlandı. Bu tedavi ile bir ay sonra serum AST 45 U/lit, ALT 55 U/lit bulundu.

## TARTIŞMA

Ailesel hipobetalipoproteinemi apoprotein B'de mutasyonla karakterize otozomal dominant geçişli bir hastalıktır<sup>(1)</sup> ve 1/500 sıklıkta görülür<sup>(2)</sup>. Apoprotein B eksikliği sonucu karaciğerden apoprotein B içeren VLDL sentezi azalırken, bağırsaklarda da şilomikronlar oluşmamaktadır<sup>(3)</sup>. VLDL kolesterolün azalması, öncüsü

SSK İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği\*; Atlas Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği\*\*; Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı\*\*\*

olduğu LDL kolesterolünde azalmasına yol açar. Hastalar bu mutasyon açısından heterozigot veya homozigot olabilirler (2). Heterozigot olanlar genelde asemptomatik olup, erişkin yaşta tesadüfen karşımıza çıkarken homozigot olanlar çocuk yaşta bağırsaklardaki şilomikron sentezinin bozulmasına bağlı yağ malabsorpsiyonu, akantositoz, retinitis pigmentosa ve vitamin E eksikliğine bağlı ilerleyici nörolojik hastalıkla ortaya çıkar (2). Olgumuz antral gastrit ve reflü özofajiti ile uyumlu olan semptomlar haricinde semptomsuzdu. Nörolojik hastalıkları düşündürecek yakınmaları, görme bozukluğu ve uzun süreli ishal anamnezi yoktu. Bu nedenlerle olgumuz klinik olarak heterozigot hipobetalipoproteinemi ile uyumluydu.

Heterozigot hipobetalipoproteinemilerde genelde anormal fizik muayene bulgusuna rastlanmaz. Bazen karaciğer yağlanmasına bağlı olarak hepatomegali bulunabilir (2). Olgumuzda da 1 cm hepatomegali dışında patolojik muayene bulgusu yoktu. Homozigot tiplerde görülebilecek nörolojik bulgular ve retinitis pigmentozayı ortaya çıkarmak için yapılan nörolojik muayene ve göz muayenesi normaldi. FHBL'de laboratuvar değerlendirmede serum total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol ve VLDL kolesterolde düşüklük tesbit edilirken, HDL kolesterol genelde normal veya hafif artmıştır (4). Heterozigotlarda LDL kolesterol ve total kolesterol normal düzeylerin yarısından daha azken homozigotlarda total kolesterol 50 mg/dl sınırının altına iner (1,5). Olgumuzda total kolesterol 86 mg/dl, LDL kolesterol 33 mg/dl, VLDL kolesterol 15 mg/dl ve HDL kolesterol 38 mg/dl bulundu. Total kolesterol ve LDL kolesterol normal değerlerin yarısından daha azken HDL kolesterol normaldi. Bu bulgular heterozigot FHBL ile uyumluydu.

Gaita direkt incelemesinde yağ partikülleri ve sindirilmemiş gıdaların görülmemesi ve periferik kan yaymasında akantositozisin olmaması da heterozigot FHBL ile uyumluydu. FHBL hastalarında VLDL'nin sentez kusuruna bağlı olarak karaciğer yağlanması görülür (3). He-

terozigot FHBL hastalarının karaciğerindeki yağ miktarının normal insanlara göre üç kat fazla olduğu bulunmuştur (6). Olgumuzda da 8 yıldır tesbit edilen 2-3 kat transaminaz yüksekliği vardı ve bunu aydınlatmak amacıyla yapılan üst batin ultrasonografisinde birinci derecede karaciğer dansite artışı ve karaciğer iğne biyopsisinde 2-3. derecede karaciğer yağlanması, hafif inflamasyon ve orta derecede fibrozis bulundu. FHBL tanısı otozomal baskın geçen düşük total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin varlığında düşünülür. Olgumuzun ailesi incelendiğinde, üç erkek kardeşten birinde benzer lipid profili varken diğer iki erkek kardeş ve ebeveynlerde lipid profili normaldi. Bu durumda bizim olgumuzda hastalığın genetik geçişinin otozomal çekinik olduğu düşünüldü. Bu bulgu literatür bilgileriyle uyumsuz bir durum olarak karşımıza çıktı.

Transaminaz artışı nedeniyle incelenen hastalarda plazma total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde düşüklük tesbit edilirse FHBL'ye bağlı karaciğer yağlanması da akla gelmesi gereken tanılardan biri olmalı ve ailenin diğer bireyleride bu hastalık açısından taranmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Linton MF, Farese RV JR, Young SG: Familial hypobetalipoproteinemia. *J Lipid Res* 34:521-541, 1993.
2. Mahley RW, Weisgraber KH, Farese VF jr: Disorders of lipid metabolism. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (Eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, Saunders company: 2003; 1678-1679.
3. Whitfield AJ, Barrett PHR, Bockxmeer FMV, Burnett JR: Lipid disorders and mutations in the APOB gene. *Clinical Chemistry* 50(10):1725-1732, 2004.
4. Welty FK, Hubl ST, Pierotti VR, Young SG: Atruncated species of apolipoprotein B (B67) in a kindred with familial hypobetalipoproteinemia. *J Clin Invest* 87:1748-1754, 1991.
5. Mahley RW, Young SG: Hyperlipidemia: Molecular defects of apolipoproteins B and E responsible for elevated blood lipids. In Mockrin SC (ed). *Molecular Genetics and Gene Therapy of Cardiovascular Disease*. New York, Marcel Dekker 1996, pp.173-207.
6. Tanoli T, Yue P, Yablonskiy D, Schonfeld G: Fatty liver in familial hypobetalipoproteinemia: roles of the APOB defects, intra-abdominal adipose tissue, and insulin sensitivity. *J Lipid Res* 45:941-7, 2004.