

Ailesel hiperkolesterolemi

Faruk İNCECİK (*), Özlem SANGÜN (**), Cenk AKÇALI (**), İsmail GÜZELMANSUR (***)

SUMMARY

Familial hypercholesterolemia

Familial hypercholesterolemia is a hereditary disease characterized with the increase of LDL-cholesterol level in plasma as a result of mutational defect of LDL receptor gene. The disease presents in two forms as homozygous and heterozygous. The form which is homozygous has an incidence of 0.2 % in the population. Because the patients have high cholesterol, especially LDL-cholesterol levels which are the major factor that contribute to atherosclerosis, early diagnosis and treatment is very important. We therefore presented two families who have this rarely seen metabolic disorder of lipid metabolism which leads to coronary atherosclerosis, myocardial infarction and death at early ages.

Key words: Familial hypercholesterolemia, diagnosis and treatment

Anahtar kelimeler: Ailesel hiperkolesterolemi, tanı ve tedavi

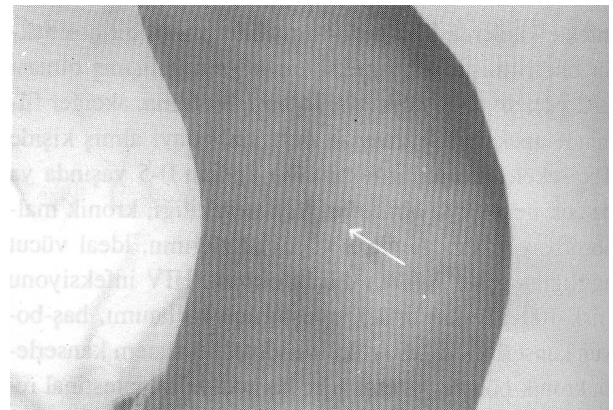
Hiperlipidemiler, birincil ve ikincil hiperlipidemiler olarak sınıflandırılırlar. Birincil hiperlipidemi tanısı, ikincil nedenler ekarte edildikten sonra konur ve tanı ve tedavi kolaylığı sağlamak açısından, hastaların plazma lipoprotein paternlerine göre 5 gruba ayrılır; tip I, IIa, IIb, III, IV ve V (1). Hiperkolesterolemi, nefrotik sendrom, diabetes mellitus ve hipotiroidizm gibi bir hastalığa ikincil olarak gelişebileceği gibi, ailesel birincil bir metabolik bozukluk olarak da ortaya çıkabilir. Birincil hiperlipidemilerden biri olan ailesel hiperkolesterolemi (FHK), çocukluk çağında görülen lipoprotein metabolizma bozukluklarından birisidir. FHK, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kullanımı ve kolesterol hemostazı için gerekli LDL reseptör molekülündeki defekt sonucu gelişen bir dislipidemi formudur (2). FHK, LDL-kolesterol düzeyinde yükseklikle seyreden, erken yaşta koroner arterioskleroz ve miyokard infarktüsüne yol açabilen bir hastalıktır. Bu nedenle, erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir (2,3). Biz de FHK tanısı koyduğumuz

iki aileyi literatür eşliğinde tartışmak istedik.

OLGULAR

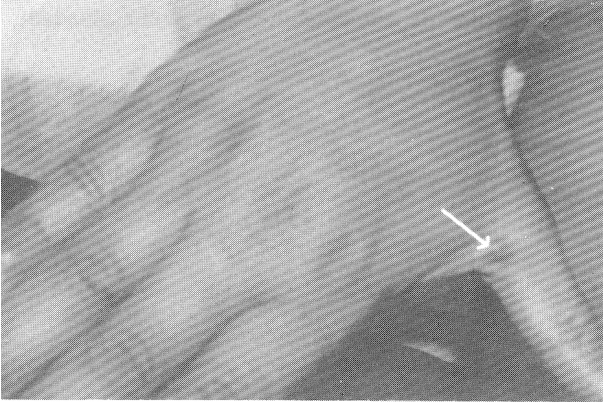
Olgu 1: 13 yaşında erkek hasta, her iki dizinde ve sağ elinde şişlik yakınmasıyla başvurdu. Bu yakınmasının yaklaşık 4-5 yıldır var olduğu, ilk önce dizlerinde sarı, ciltten kabarık şişliklerin başladığı, bunların daha sonra sağ elinde de ortaya çıktığı öğrenildi. Anne ve baba arasında 2. dereceden akrabalık mevcuttu. Fizik muayenede; boy 136 cm (10-25 p), ağırlık 36 kg (10-25 p) idi. Her iki diz kapaklarında (Şekil 1) ve sağ elinde ksantomlar mevcuttu (Şekil 2). Göz muayenesinde bilateral alt korneal kutupta lipid birikimi olduğu belirlendi. Diğer sistem muayeneleri doğal idi.

Laboratuvar incelemede; serum kolesterol 748 mg/dl ve LDL-kolesterol 688 mg/dl olarak saptanırken, hemogram, trigliserid, HDL-kolesterol, kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyonları düzeyleri normal sınırlarda bulundu. Batın US normal, EKO'da aort kapaklarında minimal kalınlaşma saptandı. Dopler US'de alt ve üst ekstremitelerde patoloji saptanmazken, her iki karotis ve vertebral arterlerde minimal intimal kalınlaşma belirlendi. Olgunun babasının kolesterolü 385 mgr/dl, LDL-kolesterolü 245 mgr/dl olarak saptanırken, fizik muayenesinde sol elinde ksantom dışında bir patoloji yoktu. Batın US ve EKO normal idi. Anne ve diğer 3 kardeşinin fizik muayeneleri ve kolesterol, LDL-kolesterol düzeyleri normal olarak bulundu.



Şekil 1. Olgu 1'in sağ dizindeki ksantomatöz lezyon (Ok işareti ile gösterilmiştir).

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Yard. Doç. Dr.*; Dermatoloji Yard. Doç. Dr.**; Devlet Hastanesi Radyoloji Uz. Dr.***



Şekil 2. Olgu 1'in sağ elindeki ksantomatöz lezyon (Ok işareti ile gösterilmiştir).

Olgu 2: 15 yaşında erkek hasta, dizlerinde ve sol dirseğinde var olan şişlik yakınmasıyla getirildi. Şişliklerinin yaklaşık olarak 6-7 yıl önce geliştiği öğrenildi. Anne ve baba arasında ikinci dereceden akrabalık olduğu ve olgunun dayısının 40 yaş civarında kalp krizinden öldüğü bildirildi.

Fizik muayenede; boy 153 cm (3-10p), ağırlık 55 kg (25-50p) idi. Her iki diz kapağında ve sol dirseğinde ksantomlar mevcuttu. Göz muayenesinde alt korneal kutupta lipid birikimi saptanmadı. Diğer sistem muayenelerinde bir patoloji yoktu.

Laboratuvar incelemede; serum kolesterol 520 mg/dl, LDL-kolesterol: 477 mg/dl saptanırken, hemogram, trigliserid, HDL-kolesterol, kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyonları normal sınırlarda bulundu. Batın US, EKG ve EKO normal olarak saptandı. Alt, üst, karotis ve vertebral arter Dopler US incelemeleri de normal bulundu.

Olgunun 20 yaşındaki kız kardeşinin, kolesterolü 658 mg/dl ve LDL-kolesterolü 562 mg/dl idi. Yapılan muayenesinde her iki diz ve dirseğinde ksantomları mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Batın US ve EKO normal olarak değerlendirildi. Ksantomların 10 yaşında geliştiği öğrenildi. Anne, baba ve erkek kardeşin fizik muayenelerinde ksantom olmayıp, kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri normal olarak bulundu.

Her iki olguda var olan belirgin kolesterol yüksekliği, trigliserid değerinin normal olması, ksantomlar varlığı, ikincil hiperkolesterolemiye neden olabilecek bir hastalık ve ilaç kullanımının olmaması nedeniyle ailesel hiperkolesterolemi tanısı kondu. İlk ailede 13 yaşındaki çocuğun LDL-kolesterolünün 450 mg/dl üzerinde olması, trigliserid değerinin normal olması, 10 yaş civarında ksantomların gelişmesi nedeniyle homozigot, babasının LDL-kolesterolünün 450 mg/dl altında olması, trigliserid değerinin normal olması ve ksantomların geç dönemde gelişmesi nedeniyle heterozigot ailesel hiperkolesterolemi olduğu düşünüldü. İkinci ailede, 15 yaşındaki olgunun ve ablasının LDL-kolesterolünün 450 mg/dl üzerinde olması, trigliserid değerinin normal olması ve 10 yaş civarında ksantomların gelişmesi nedeniyle homozigot ailesel hiperkolesterolemi tanısı konuldu. Hastalar, diyet, kolestiramin, simvastatin ve multivitamin tedavileri başlanarak takibe alındı.

TARTIŞMA

Ailesel hiperkolesterolemi, LDL reseptör genindeki bir defekt sonucu plazmada LDL-kolesterolün artışı ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. 19. kromozomun kısa kolunda yer alan LDL reseptör genindeki mutasyonlar sonucu gelişir. Dünyada, şu ana kadar yaklaşık olarak 700 civarında mutasyon bildirilmiştir (4,5). Homozigot FHK'nin genel popülasyondaki sıklığı % 0.2 civarındadır (2,6). Ülkemizdeki sıklık tam olarak bilinmemekte ve yayınlar az sayıdaki olgu sunumları şeklindedir (7,8). Bu hastalığın homozigot ve heterozigot olmak üzere iki varyantı vardır. Homozigot FHK sıklığı 1/1.000.000 gibi oldukça nadir olmakla birlikte, heterozigot FHK 1/500 gibi daha sık olarak görülmektedir (9). Kolesterol düzeyleri, homozigot olanlarda yüksek olup, ortalama 450-1000 iken, heterozigotlarda homozigotlara oranla düşük olup, ortalama 325-450 mg/dl civarındadır.

Ailesel hiperkolesterolemide, kişinin homozigot ya da heterozigot olmasına göre, plazma kolesterol düzeyinde ve buna bağlı gelişen klinik bulgularda farklılıklar mevcuttur. Homozigot FHK'nin başlıca belirtileri çok yüksek kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri, plantar veya tüberöz tendon ksantomları ve korneal arkustur. Ksantomlar özellikle dizlerde, dirseklerde, ellerin ekstensör yüzeyinde, tendonların üzerinde ve ciltte görülür. Tendon ve deri ksantomları genel olarak ilk 10 yıl içerisinde gelişir, ancak doğumdan itibaren mevcut olgular da bildirilmiştir (10,11). Heterozigot FHK ise çocukluk çağında ilk dekatta asemptomatik seyirli olup, ikinci dekatta % 10-15 oranında ksantomlar gelişir. Bizim her iki olgumuzda kolesterol düzeyleri 450 mg/dl'nin üzerindeydi ve ksantomlar 8-9 yaşlarından itibaren belirginleşmeye başlamıştı ve bu nedenle homozigot FHK olduklarına karar verildi.

LDL reseptör gen mutasyonlarının akraba evliliklerinde daha sık görüldüğü bilinmektedir (12). Olgularımızın her ikisinde de anne ve baba arasında 2. dereceden akrabalık mevcuttu. Plazma kolesterol düzeyleri, gen defektinin yapısına bağlı olarak gelişen LDL reseptör eksikliği ile ilişkilidir. LDL reseptör fonksiyonu olmayan ya da normalin % 2'sinden az olanlarda klinik bulgular, reseptör aktivitesi normalin % 2'sinden fazla olanlara göre daha ağır seyretmektedir (3).

Epidemiyolojik çalışmalarda, serum kolesterol düzeyindeki artışın koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk

faktörü olduğu gösterilmiştir (13,14). Serum kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyinde yükseklikle karakterize bir hastalık olan FHK'de erken dönemde gelişen ateroskleroz arasında güçlü bir birliktelik mevcuttur. Koroner kalp hastalığı homozigot olanlarda erken olarak görülür, özellikle 2. dekatta ortaya çıkarken, heterozigot olgularda ise 40'lı yaşlarda belirti vermeye başlar.

Ailesel hiperkolesterolemi olgularında koroner damarlarda ve aortada arterioskleroz gelişmesi, aortik sistolik üfürüm, koroner ostial stenoz, aort kökünün anjiyografik daralması ile kendini gösterir (15). Homozigot FHK'de anjina pectoris ve miyokard infarktüsü 20 yaşından önce gelişirken, heterozigot FHK'de genellikle 40 yaşlardan sonra gelişir. Heterozigot FHK'de klinik bulguların gelişmesi homozigotlara göre geç ortaya çıkmasına karşın, normal popülasyona göre daha erken ortaya çıkmaktadır. Bunlarda semptomlar ortaya çıkmadan önce tanı konularak erken tedavi başlanması ile koroner kalp hastalığı riskinin azaltılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, heterozigot FHK'de görülen kardiyovasküler komplikasyonları önlemede dişi cinsiyetin önemli bir koruyucu rolünün olduğu, ancak homozigot FHK'de bu özelliğin olmadığı bildirilmektedir (16). Postmortem incelemelerde, aort kapağı, valsalva sinüsleri ve asendan aortada yoğun ateromatöz plaklar ve diğer büyük arterlerde de bunlara benzer, fakat daha hafif değişiklikler saptanmıştır. Histolojik incelemelerde ise, fazla sayıda köpük hücrelerine ve kolesterol kristallerine rastlanmıştır (17). Wiegman ve ark. (18) yaptıkları çalışmada, FHK'li hastaların karotis ve vertebral arterlerinin duvarlarında belirgin intimal kalınlaşma saptadıklarını bildirmişlerdir. Biz de bir olgumuzda, bilateral karotis arterde ve vertebral arterde intimal kalınlaşma ve sol vertebral arterde stenoz saptadık. Bu olgunun EKO incelemesinde aort kapağında minimal kalınlaşma da mevcuttu.

Heterozigot olguların tedavisinde kolesterolden fakir diyetin 2-3 haftada plazma kolesterol düzeyini % 10-15 oranında düşürdüğü bildirilmektedir (19). Homozigot FHK'de diyet tedavisi ile birlikte kombine ilaç tedavisi gerekmektedir. Bu hastalarda kolestiramin, kolestipol, lovastatin, nikotik asid, probukol gibi ilaçlar kullanılmaktadır (20). Biz de hastalarımıza diyet, kolestiramin, simvastatin ve multivitamin tedavisi verdik. Diyet ve ilaç uygulamasına iyi yanıt vermeyen olgularda, plazma değişimi veya LDL aferezi uygulanabilir (21,22). Karaciğer nakli, parsiyel ileal bypas ve porto-kaval şant tedavisi de yapılmaktadır (23-25). Son zamanlarda gen tedi-

visi çalışmaları denenmekte olup, deneysel aşamadır.

KAYNAKLAR

1. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS: Fat transport in lipoproteins an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 276:34-44, 1967.
2. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS: Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, ed. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases*, 7 th ed. New-York: McGraw-Hill, 1981-2030, 1987.
3. Sprecher DL, Hoeg JM, Scafer EJ, et al: The association of LDL receptor activity, LDL cholesterol level, and clinical course in homozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 34:294-299, 1985.
4. Brown MS, Herz J, Goldstein JL: LDL-receptor structure. Calcium cages, acid baths and recycling receptors. *Nature* 388:629-630, 1997.
5. Heath KE, Gahan M, Whittall RA, et al: Low-density lipoprotein receptor gen (LDLR) world-wide website in familial hypercholesterolemia: update, new features and mutation analysis. *Atherosclerosis* 154:243-246, 2001.
6. Goldstein JL, Brown MS: Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 343:425-430, 1997.
7. Çam H, Aydın A, Haktan M, ark: Ailesel hiperkolesterolemi. *İstanbul Çocuk Kliniği Dergisi* 27:46-50, 1992.
8. Atalay S, Ege B, İmamoğlu A, ark: Ailevi homozigot hiperkolesterolemi. *T Klin Pediatr* 2:201-204, 1993.
9. Seth RK, Gulati S, Seth S, et al: Familial hypercholesterolemia. *Indian J Pediatr* 71:97-99, 2004.
10. Black MM, Gawkrödger DJ, Seymour CA, et al: Metabolic and nutritional disorders. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA. eds. *Text Book of Dermatology*, 6th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2068, 1998.
11. Rajamannan NM, Edwards WD, Splsberg TC: Hypercholesterolemic aortic valve disease. *N Engl J Med* 349:717-718, 2003.
12. Goldstein JL, Brown MS: LDL-receptor defect in familial hypercholesterolemia. *Med Clin N Am* 66:335-338, 1982.
13. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: new perspectives based on the Framingham Study. *Ann Intern Med* 90:85-91, 1979.
14. Holme I: Relation of coronary heart disease incidence and total mortality to plasma cholesterol reduction in randomised trials: Use of meta-analysis. *Br Heart J* 69:42-47, 1993.
15. Allen JM, Thompson GR, Myant NB, et al: Cardiovascular complications of homozygous familial hypercholesterolemia. *Br Heart J* 44:361-368, 1980.
16. Gagne C, Moorjani S, Brun D, et al: Heterozygous familial hypercholesterolemia. Relationship between plasma lipids, lipoproteins, clinical manifestations and ischemic heart disease in men and women. *Atherosclerosis* 34:13-24, 1979.
17. Buja LM, Kovanen PT, Bilheimer DW: Cellular pathology of homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Pathol* 97:327-345, 1979.
18. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, et al: Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 363:369-70, 2003.
19. Gulesserian T, Widhalm K: Effect of rapeseed oil substituting diet on serum lipids and lipoproteins in children and adolescents with familial hypercholesterolemia. *Journal of The American College of Nutrition* 21:103-108, 2002.
20. Stein EA: Treatment of familial hypercholesterolemia with drugs in children. *Arteriosclerosis* 12:145-151, 1989.
21. Demetriou K, H'Maltezou E, Pierides AM: Familial homozygous hypercholesterolemia: effective long-term treatment with cascade double filtration plasmapheresis. *Blood Purif* 19:308-313, 2001.
22. Stefanuti C, Notarbartolo A, Collardi V, et al: LDL apheresis in a homozygous familial hypercholesterolemia child age 4.5. *Artif Organs* 21:1126-1127, 1997.
23. Johnston ID, Davis JA, Moutafis CD, et al: Ileal by-pass in the management of familial hypercholesterolemia. *Proc R Soc Med* 60:746-748, 1967.
24. Castilla Cabezas JA, Lopez-Cillero P, Jimenez J, et al: Role of orthotopic liver transplant in treatment of homozygous FH. *Rev Esp Entern Dig* 92:601-608, 2000.
25. Hendry WG, Seed M: Homozygous familial hypercholesterolemia with supraaortic stenosis treated by surgery. *J R Soc Med* 78:334-335, 1985.