

# Ailevi Homozigot Hiperkolesterolemi (3 Olgu Nedeniyle)

FAMILIAL HOMOZYGOUS HYPERCHOLESTEROLEMIA (3 CASES)

Doç.Dr.Semra ATALAY\*, Prof.Dr.Binnaz EGE\*, Prof.Dr.Ayten İMAMOĞLU\*,  
Uz.Dr.Burhan ÖCAL\*\*, Uz.Dr.Koray CEYHAN\*\*

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 'Pediatri ABD, "Patoloji BD, ANKARA

## ÖZET

1987-1992 yılları arasında, A.Ü.Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Kliniğinde, ailevi homozigot hiperkolesterolemi tanısı alan ve yaşları 9-13 arasında değişen üç olgu sunuldu. Hastalarımız, ksantomların 10 yaştan erken başlaması ve serum kolesterol seviyesinin 500 mg/dl'den yüksek olması ile homozigot tanısı aldılar. 1 no'lu olgumuzda, iki-boyutlu ekokardiyografi ile aort kökünde ateroskleroz plağı görülmüş ve bu hasta 3 yıl sonra miyokard enfarktüsü nedeniyle kaybedilmiştir. Bu yazıda ailevi hiperkolesterolemili olguların patogenezi, klinik özellikleri ve tedavileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi hiperkolesterolemi. Aort stenozu,  
Miyokard enfarktüsü

T Klin Pediatri 1993, 2:201-204

## SUMMARY

In Ankara University Pediatric Cardiology Clinic, between 1987-1992 cases were diagnosed as homozygous familial hypercholesterolemia whose ages were between 9 and 13 years old. Homozygous hypercholesterolemia was diagnosed by the raised serum cholesterol levels (above 500 mg/dl) and the presence of xanthomas before the age of 10 years. In the first case, atheroma had been revealed in the aortic root by 2-D echocardiography and this patient died after 3 years follow by myocardial infarction. In this article, the pathogenesis, clinical findings and therapeutic aspects of familial hypercholesterolemia were reviewed.

Key Words: Familial, Homozygous,  
Hypercholesterolemia

Anatolian J Pediatr 1993, 2:201-204

Aterosklerozaya bağlı koroner arter hastalığı gelişmiş ülkelerde ölümlerin en önemli sebebidir (1), Ateroskleroz oluşumunda çeşitli faktörler rol oynamasına karşın, majör etkenlerden biri serum kolesterol, özellikle LDL kolesterolün yükselmesidir (1). Son yıllarda ailevi hiperkolesterolemilerin patogenezi ve insidansı ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır (2-4). Bu çalışmalarda, hiperbetalipoproteinemi başlangıcının erken çocukluk yaşlarına uzadığı gösterilmiş ve aterosklerozu önleme girişimlerinin bu yaşlarda başlatılması görüşü yaygınlaşmıştır.

Bu yazımızda ailevi Tıp II homozigot hiperkolesterolemi tanısı alan üç hasta sunulmuş ve ailevi hiperkolesterolemili olguların etyopatogenezi, klinik özellikleri ve tedavileri gözden geçirilmiştir.

Geliş Tarihi: 26.5.1993

Kabul Tarihi: 14.12.1993

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Semra ATALAY  
Hoşdere Cad. 195/3  
Çankaya, ANKARA

## MATERYEL VE METOD

1987-1992 yılları arasında A.Ü.Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bölümünde, ailevi homozigot hiperkolesterolemi tanısı alan üç olgu ve aileleri incelendi. Bu olguların ikisi erkek, birisi kız olup, yaşları 9-13 arasında değişiyordu. Hastaların anne ve babaları 1. derece akraba olup, 2 ve 3 numaralı olgu kardeşler. Rutin muayenelerine ilaveten, elektrokardiyogram (EKG), telekardiyogram (TELE), ekokardiyogram (EKO), serum lipid ve lipid elektroforezi ve cilt biyopsisi yapıldı.

## BULGULAR

Hastalarımıza ait klinik ve laboratuvar bulgular Tablo Tde gösterilmiştir, iki ve 3 no'lu hastalarımızın ksantomlar dışında yakınmaları olmayıp, kardiyolojik değerlendirilmeleri normal bulunmuştur. Hastalarımızın her üçünde de ksantomlar el ve ayaklarda, dizler, parmak araları ve asil tendonunda yerleşmişlerdi (Şekil 1). 1 no'lu olgumuzda ise, iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik incelemede, aort kökünde ateroskleroz plağı görülmüş ve valvüler aort darlığı tanısı konulmuştur (Şekil 2).

Tablo 1. Olgularımızın klinik ve laboratuvar değerlendirilmesi

Vaka No	Yaş Cins	Yakınma	Fizik inceleme	EKG	TELE	EKO
1	9 E	Göğüs ağrısı, Nefes darlığı, Çabuk yorulma, El ve ayaklarda şişlikler	Suprasternal çentikte trii sağ 2, İCA'da 4°/6'den sis. ejek. üfürümü El ve ayaklarda ksantomlar	LVH* ST ve T değişikliği 0	N	Aort kapağının hareketleri kısıtlı, sol koroner kusp sınırlı Aort kökünde aterom plağı mevcut Doppier ile AV'inde 25 mm Hg'lık gradient mevcut
2	13-K	El ve ayaklarda şişlikler	Ksantomlar mevcut	N	N	N
3	10-E	El ve ayaklarda şişlikler	Ksantomlar mevcut	N	N	N

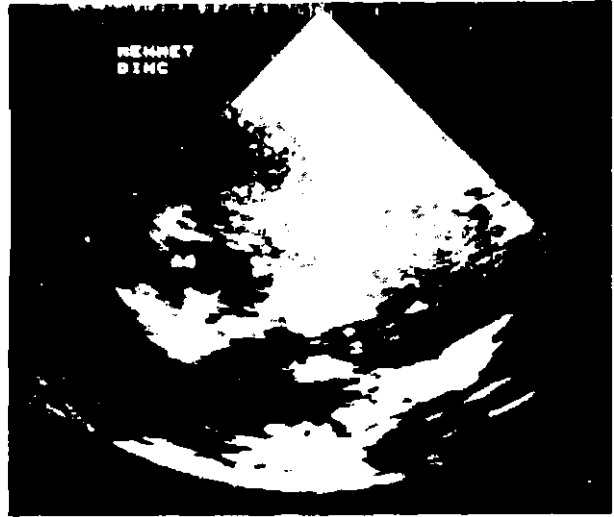
\* Sol ventrikül hipertrofisi

Hastalarımıza ve ailelerine ait serum lipid ve lipit elektroforez değerleri Tablo 2'de görülmektedir. Her üç olgunun da serum lipid ve kolesterol değerleri çok yüksek olup, beta lipoproteinlerinde artma görülmüştür. 1 no'lu hastanın anne ve babasının lipid, kolesterol ve beta-lipoprotein değerleri yüksek olarak bulundu. Bu ailenin beş çocuğundan ikisinin ani öldükleri öğrenildi. Ancak bu çocukların uzakta olmaları nedeniyle, lipid

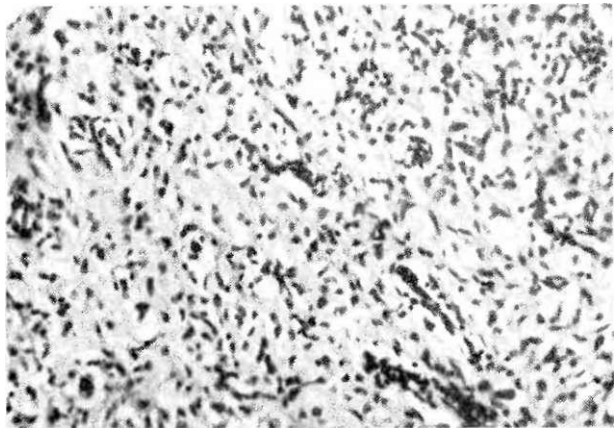
profilleri çalışılmadı. 2 ve 3 no'lu hastalarımızın anne, baba ve kardeşlerinde lipid, kolesterol ve beta-lipoprotein değerleri yüksek olup, ilk kardeşlerinde göğüs ağrı-



Şekil 1. Dizlerde, ayak parmakları ve parmak aralarında san pembe renkte ksantomlar görülmektedir.



Şekil 2. 2-Boyutlu ekokardiyogram. Aort kökünde dens eko görünümü (beyaz ok). AO: aorta.



Şekil 3. HEX10 iltihabi fibröz doku arasında köpük hücre grupları ve arada dev hücreler izlenmektedir.

Tablo 2. Olgularımıza ve ailelerine ait serum lipid ve lipid elektroforez sonuçları

Aile	Yaş cins	Ksantom	Anjina pectoris	Serum lipidleri (mg/dl)			Lipid elektroforezi (%)		
				T.lipid (220-720)	Kolesterol (110-220)	Trigliserid (60-140)	Beta (32-58)	Pre beta (9-37)	Alfa (10-37)
<b>Ünç ailesi:</b>									
Anne	35	-	-	1080	260	73	66	16.1	18.0
Baba	35	-	-	930	320	82	55	16.1	28.0
4. çocuk (1.Hastamız)	9-E	+	+	1854	659	134	88.30	3.50	8.10
<b>Kara ailesi:</b>									
Anne	37	-	-	1153	261	161	63.20	3.40	33.20
Baba	37	-	-	1250	280	150	66.20	33.30	9.50
1. çocuk (eksitüs)	12-E	+	+						
2. çocuk	16-K	-	-	980	270	95	68.40	15.60	27.0
3. çocuk (2.Hastamız)	19-K	+	-	2021	649	134	88.30	3.50	8.10
4. çocuk (3.Hastamız)	10-K	+	-	1923	681	52	82.60	7.60	9.50
5. çocuk	2.5-K	-	-	860	250	65	62.50	18.30	19.0

sı, nefes darlığı yakınmaları ile birlikte ksantomların bulunduğu ve ani öldüğü öğrenildi.

Hastalarımıza ve ailelerine ait klinik ve laboratuvar incelemesi sonucu, Tip IIa homozigot hiperlipoproteine mi tanısı konularak, ksantomadan yapılan biyopsi ile bu tanı kesinleştirildi (Şekil 3). Hastalarımıza ve ailelerine doymamış yağlardan zengin, doymuş yağ ve kolesterolden fakir diyet ile birlikte, kolestiramin 250 kg/mg/gün başlanıldı. Kontrollere gelmeyen 1 no'lu hastanın 3 yıl sonra ani göğüs ağrısı yakınması ile öldüğü öğrenildi, iki ve 3 no'lu olgularımızda ise, düzenli tedaviye rağmen, total lipid ve kolesterol değerlerinde hafif düşme olduğu gözlemlendi,

## TARTIŞMA

Ailevi hiperkolesterolemi, plazmada düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) artışı ile giden, kalıtsal bir hastalıktır (1). Son yıllarda fibroblast kültürlerinden LDL reseptör aktivitesi tayini yapılarak, bu olgularda LDL için gerekli hücre yüzey reseptörlerinin yokluğu veya eksikliği saptanmıştır (5). Ayrıca homozigotlarda amnion hücre kültürlerinden, LDL reseptör analizleri ile prenatal tanı konulması da mümkün olabilmektedir (6). LDL reseptör gen mutasyonlarının akraba evliliklerinde yüksek olduğu dikkati çekmektedir (5). Bizim hastalarımızın anne ve babalarının 1. derece akraba oluşları da bu görüşü desteklemektedir.

Hastalık otozomal dominant geçiş gösterir, homozigot ve heterozigot fenotipleri vardır (1). Homozigotlarda serum kolesterol düzeyleri 500 mg/dl veya daha yüksek olup, heterozigotların en az iki katıdır. Tendon ve deri ksantomları ilk 10 yıl içinde gelişir ve bazen doğumda bile var olabilir (7). Homozigot olgularda erken yaşlarda ortaya çıkan vasküler hastalık ve arkus kornea, prognozunu kötüleşmesine yol açar. Hastalar erken yaşlarda ateroskleroz komplikasyonları ile kaybedilirler (1,7). Her üç olgumuzun anne ve babasında Tip

II şeklinde lipoprotein değişikliği ve LDL kolesterol seviyesinin heterozigot olan ebeveynlerin iki katı olması gibi major faktörlerin bulunması homozigot olduklarını desteklemektedir. Ayrıca hastalarımızda, plasma kolesterol düzeylerinin 500 mg/dl'den yüksek oluşu, trigliserid seviyesinin 50-100 mg/dl arasında bulunması ve ksantomların 10 yaştan önce belirmesi gibi tanıya yardımcı diğer kriterler de mevcuttur. Postmortem çalışmalarda homozigot fenotipinde, koroner arterlerde %75 oranında aterosklerotik plaklar görülmüştür. Aterom plakları çıkan aortada, İnen aortaya göre daha sıktır, supravalyüler, valvüler, subvalvüler bölge ve sol ventrikül endokardına yayılabilir. Ayrıca mitral valv ve atriyum endokardı da hastalığa katılabilir (7-9). Miyokard enfarktüsü nedeniyle en genç ölüm, 18 aylık homozigot çocukta bildirilmiştir (7). Yurdumuzda 1979 yılında Onat ve arkadaşları 11 yaşındaki homozigot bir olguda aort stenozu geliştiğini ve EKG'sinde ST-T değişikliği bulunduğunu saptamışlardır (9). Ancak bu hastada aterom plaklarını gösterme olanağı bulunamamış ve ölümünden sonra otopsi de yapılamamıştır. Özme ve arkadaşlarının yayınladıkları homozigot hiperkolesterolemili bir başka olguda ise aterom plakları anjiodiyografi ile gösterilmiştir (10).

Bizim muhtemel miyokard enfarktüsü nedeniyle ölen 1 no'lu hastamızda da, aort kökündeki aterom plağı iki-boyutlu ekokardiyografi ile gösterilmiştir. Tip II homozigot ve heterozigotların %70'inde geçici iskemik ataklarla giden serebrovasküler olaylar görülebilmektedir. Tınaztepe ve arkadaşları serebrovasküler olay geçiren 14 yaşında homozigot bir olguyu yayınlamıştır (11).

Heterozigot fenotipler 30-40 yaşına kadar asemptomatik olabilir. Bu olgularda koroner yetersizlik, homozigotlara göre geç, normal popülasyona göre erken belirlir. Bu hastalarda semptomlar ortaya çıkmadan önce tanı konularak, erken tedavi başlaması ile koroner kalp

hastalığı riski azaltılabilir. Bu amaçla 2 ve 3 no'lu olguların heterozigot kardeşlerine tedavi başlanmıştır.

Heterozigot olguların tedavisinde; doymamış yağlardan zengin, doymuş yağ ve kolesterolden fakir diyetin, 2-3 haftada plasma kolesterol seviyesini %15-30 oranında azalttığı bildirilmektedir. Homozigotlarda ise, diyetle safra tuzları bağlayan ilaçların eklenmesi ile de iyi sonuçlar alınamamaktadır (1). Bu hastalarda kolestiramin, kolestipol, lovastatin, nikotinic asit gibi ilaçlar denenmiştir (1). LDL reseptör aktivitesi çok az olan olgularda kombine ilaç tedavisi önerilmektedir (12). Tedaviye yeni bir yaklaşım ise, endojen sterol biyosentezini inhibe eden HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin (3-hidroksi-3-metilglutaryl Co enzim A) kullanılmasıdır (13). 20 yaşından önce anjina pectoris ve miyokard enfarktüsü geçirenlerde ise, plazmaferesis önerilmektedir (1). Bütün bu araştırmalara karşın, başlanmış bir koroner yetersizlikte diyet ve ilaçların enfarktüsü ne derece önleyebileceği tartışma konusudur.

Avrupa ve ABD'de aileli hiperkolesterolemi sıklığı 1:500 olarak bildirilmektedir (5). Yurdumuzda bu konuda yapılan çeşitli çalışmalar olmasına karşın (14,15), tedavisi zor ve mortalitesi yüksek olan aileli hiperkolesterolemili olguların insidansını belirlemek için, daha geniş araştırmaların yapılmasının gereğini vurgulamak istedik.

### KAYNAKLAR

- Mellies MJ, Rymaszewski Z, Glveck CJ. Atherosclerosis. In; Adams FH, Emmanouilides GC, Riemensensneider TA, eds. Heart disease in infants, children and adolescents. Baltimore: Williams and Wilkins Co., 1989: 801-2.
- Garcia RE, Moodie DS. Lipoprotein profiles in hypercholesterolemia children. AJDC 1991; 84: 147-50.
- Kwiterowich PO Jr. Biochemical, clinical epidemiologic, genetic, and pathologic data in the pediatric age group relevant to the cholesterol hypothesis. Pédiatrie 1986; 78: 349-62.
- 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.
- Goldstein JL and Brown MS. The LDL reseptör defect in familial hypercholesterolemia. Med Clin N Amer 1982; 66:335-8.
- Assman G. Lipid metabolism and atherosclerosis. New York: Schattauer, Stuttgart, 1982.
- Fredrickson DS, Levy RI. Familial hyperlipoproteinemia. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, eds. The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 1972:545-81.
- Roberts WC. The structure of the aortic valve in clinically isolated aortic stenosis: an autopsy study of 162 patients over 15 years of age. Circulation 1970; 40:91-5.
- Onat T, Arısoy N, Eskinazis M. Aileli hiperbetalipoproteinemi (Tip II): Çocukluk çağında koroner yetersizlik ve aort stenozu gösteren homozigot şekli. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi 1979; 10:60-8.
- Özme Ş, Sarıkayalar F. Familial hiperkolesterolemik ksantomatozis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1977; 20:36.
- Tınaztepe K, Saraçlar M, Kaya S. Bu sayının vakası: Tanınız nedir? (Nefes darlığı, prekordial ağrı, dirsek ve dizde sarı nodüller deri lezyonları ve hemipleji.) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1986; 29:355-62.
- Malloy MJ, Kane JP, Kunitake ST and Tun G. Complementarily of colestipol, niacin and lovastatin in treatment of severe familial hypercholesterolemia. Annals of Internal Medicine 1987; 107:616-23.
- Mabuchi H, Haba T, Tatami R, et al. Effect of an inhibitor of 3-hydroxy - 3-methylglutaryl coenzyme A. A reductase on serum lipoprotein and ubiquinone-10 levels in patients with familial hypercholesterolemia. N Eng J Med 1981; 305:458-82.
- Özme Ş, Ege M, Özalp I, Ciliv G. Serum lipids and lipoproteins in children from families with early coronary heart disease. The Journal of Pediatrics 1977; 19:67.
- PaçA, Kalaycı AG, Atasal S, et al. Plasma lipid profile in obese children and in children hereditarily predisposed to coronary heart disease. Turk J Resc Med Sci 1991; 9:37.