

İki Kardeşte Tip V Hiperlipoproteinemi*

TYPE VHYPERLIPOPROTEINEMIA IN TWO SIBLINGS

Yard.Doç.Dr.A.Denizmen AYGÜN, Doç.Dr.Hüseyin GÜVENÇ,
Doç.Dr.Kenan KOCABAY, Dr.Saadet AKARSU

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, ELAZIĞ

ÖZET

Tip V hiperlipoproteinemi şilomikron ve VLDL trigliserid düzeylerinin yüksekliği ile kendini gösteren, ender bir lipoprotein metabolizması bozukluğudur. Karın ağrısı ve önkolda ksantomları olan 3 ve 7 yaşlarındaki iki kardeş hastada, serumda trigliserid ve kolesterol, lipoprotein elektroforezinde ise VLDL ve şilomikron yüksekliği nedeniyle tip V hiperlipoproteinemi tanısı konuldu. Neden olabilecek primer bir hastalık bulunamadı. Çocukluk döneminde genellikle semptom vermediği için sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Hiperlipoproteinemi Tip V

T Klin Pediatri 1993, 2:198-200

Serumda bulunan üç ana lipid fraksiyonu olan trigliserid, kolesterol ve fosfolipidler apolipoproteinlere bağlanarak lipoprotein komplekslerini oluştururlar. Her bir lipoprotein kompleksinin elektroforez ile gösterilebilen, elektroforetik mobilite, lipid içeriği ve lipid/protein oranı gibi farklı özellikleri bulunur. Buna göre lipoproteinler, çoğu trigliserid şeklinde lipid içeren şilomikronlar, çoğu trigliserid ve daha azı kolesterol esterleri içeren düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve en çok fosfolipid bulunduran yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) olmak üzere dört ana gruptadırlar (1-3).

Plazma lipoproteinleri değişik sayıda apolipoproteinlerle birlikte ve plazmada eriyebilirlik özelliklerini verirler. Ayrıca apolipoproteinler yağ metabolizmasındaki kritik enzimlerde kofaktör ve lipoprotein tanıyan re-

SUMMARY

Type V hyperlipoproteinemia which revealed marked elevation of both chylomicron and VLDL triglycerides, is a rare disorder of lipoprotein metabolism. Two siblings each 3 and 7 year-old having abdominal pain and xanthomas on the forearm were diagnosed as type V hyperlipoproteinemia in respect to the high titres of triglycerides and cholesterol in serum and VLDL and chylomicron in lipoprotein electrophoresis. No primary disease was found. Two patients were presented because this disorder is usually not expressed in childhood.

Key Words: Type V hyperlipoproteinemia

Anatolian J Pediatr 1993, 2:198-200

septörlerde ligand gibi görev yaparlar, insan apolipoproteinlerinin moleküler biyolojilerinin ilerlediği oranda dislipoproteinemilerin fizyopatolojileri de daha aydınlanmaktadır (4,5).

Pratik açıdan dislipoproteinemi çeşidinin tanımı hem çocukta, hem de ebeveynlerinden dislipoproteineminin kaynak ve ağırlığı ile orantılıdır. Çocukta ve ebeveynlerinden birinde total veya LDL kolesterolün artışı LDL reseptör gendeki defekte bağlı dominant geçişli ailevi hiperkolesterolemi gösterir (6). Birçok çocukta total ve LDL kolesterol düzeylerinde orta veya düşük seviyelerde artışlar olur ki, poligenik hiperkolesterolemi düşünülür (7). En ağır trigliserid artışıyla seyreden tablolarda lipoprotein IIpaz veya apo C II eksikliklerinde (8), disbetaiipoproteinemilerde (9) ve tip V hiperlipoproteinemide (10) rastlanılır.

Çocukluk çağında enden görülen otozomal dominant geçişli olan Tip V hiperlipoproteinemi, iki kardeşte birden neden olabilecek primer bir hastalık bulunmadan tanı konulduğu için sunuldu.

OLGU SUNUMU

Hasta I: B.A. 3 yaşında erkek hasta, bulantı, kusma ve tekrarlayan karın ağrısı yakınmaları ile yatırıldı.

Geliş Tarihi: 05.01.1993

Kabul Tarihi: 13.11.1993

Yazışma Adresi: Yard.Doç.Dr.A.Denizmen AYGÜN
Fırat Üniversitesi Araştırma Hastanesi
23200 ELAZIĞ

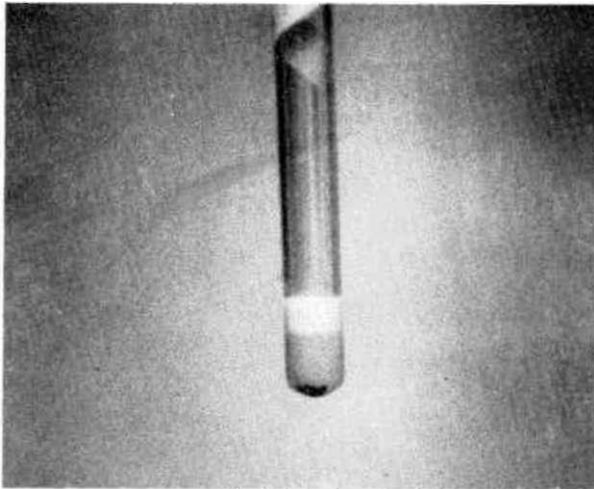
2-5 Kasım 1992 tarihleri arasında Antalya'da yapılan XXXVI. Milli Pediatri Kongresi'nde sunulmuştur.

Tablo 1. Hastalarımızın lipoprotein elektroforez değerleri ve normal değerler

Fraksiyon (%)	Hasta I	Hasta II	Normal
Şilomikron	19.7	5.9	0-1.0
Beta	9.4	7.9	32.0-58.0
Pre-beta	64.8	80.8	9.0-37.0
Alfa	6.1	5.3	10.0-37.0

Kusma ve karın ağrısı aralıklarla dört aydan beri sürmekteydi. Ailede önemli bir hastalık öyküsü yoktu, ancak anne ve baba birinci dereceden akrabaydı. Boyu 10. persantile, ağırlığı 25-50. persantile uymaktaydı. Sol inguinal herni ve önkol derisi üzerinde çapları 0.5 cm'yi geçmeyen birkaç ksantom dışında özellik yoktu. Hb: 10.3 g/dl, Htc.:%33, B.K.:6600/mm³, periferik yayması normal olarak değerlendirildi, idrar mikroskopisinde bol sodyum urat kristalleri görüldü. Açlık kan şekeri 85 mg/dl, üre 31 mg/dl, total lipid 4860 mg/dl, kolesterol 348 mg/dl, trgliserid 1370 mg/dl ve elektrolit değerleri normal düzeylerde bulundu. Lipoprotein elektroforezinde şilomikron %19.7 (normal:0), pre-beta lipoprotein %64.8 (normal: %9-37), beta lipoprotein %9.4 (normal: %32-58) ve alfa lipoprotein %6.1 (normal: %10-37) bulundu (Tablo 1). Bekletilmiş plazmada üst kısımda krema tabakası oluşumu ve alt kısmında bulanıklık gözlemlendi (Şekil 1). Fizik ve laboratuvar bulguları ile hipotiroidi, diabetes mellitus ve nefrotik sendrom gibi hastalıklar ekarte edildi.

Hasta II: M,A, Hasta I'in kızkardeşi. Kollarda ksantom dışında muayenede bir özellik yoktu. Boy ve ağırlık olarak persantil değerleri 25-50 persantil arasında uymaktaydı. Tam kan sayımı ve periferik kan yayması normal sınırlar içindeydi. Serum total lipidi 3063 mg/dl, kolesterolü 360 mg/dl ve trgliserid düzeyi 2128 mg/dl



Şekil 1. Erkek hastada bekletilmiş plazmada şilomikron yüksekliğine bağlı olarak yüzeyde oluşan krema tabakasının görünümü.

bulundu. Lipoprotein elektroforezinde şilomikron %6, pre-beta lipoprotein %80.8, beta lipoprotein %7.9 ve alfa lipoprotein %5.2 düzeylerinde saptandı (Tablo 1). Anne ve babada yapılan araştırmada lipid düzeyleri normal bulundu.

Her iki hastada var olan belirgin trigliserid ve hafif düzeyde kolesterol yüksekliği ve lipoprotein elektroforezindeki şilomikron ve VLDL yüksekliği sonucu tip V primer hiperlipoproteinemi tanısı konuldu. Tip I ile ayırıcı tanısında önemli olan lipoprotein lipaz enzimi tayini olanaksızlıklar yüzünden yapılamadı. Hastalara bu bulgular ışığında uygun diyet tedavisi önerildi (3).

TARTIŞMA

Çocukluk çağında normal plazma lipid ve lipoprotein düzeyleri erişkin yaş grubuna göre düşük bulunmakta, ancak yenidogan dönemi ile adolesan yaş grubu arasında önemli fark bulunmamaktadır. Lipoprotein yoğunlukları da ilk yirmi yıllık dönemde değişmezken sadece HDL kolesterol düzeyleri erkeklerde 15 yaştan sonra düşüş gösterir. Dislipoproteinemi terimi ise anormal lipoprotein profillerini tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır. Primer hiperlipidemi ikincil nedenler dışlandıktan sonra tanımlanabilmektedir (5). İkincil nedenler içerisinde ilk yaşta en sık iki neden konjenital biliar atrezi ve glikojen depo hastalığıdır. Daha geç çocukluk döneminde hipotiroidi, diabetes mellitus ve nefrotik sendrom en önemli nedenlerdir. Anabolizan steroidler ve prednizolon türevleri de sekonder hiperlipoproteinemi nedenleri olabilirler. Bizim iki kardeş hastamızda da, yukarıda saydığımız hastalıklar ile uyumlu fizik muayene ve laboratuvar bulgusu yoktu. Bu nedenler ekarte edilebildiğinden hastalarımıza primer lipoproteinemi tanısı konuldu.

Hiperlipidemili hastalar klasik olarak plazma lipoprotein fenotiplerine uygun olarak beş ana grupta sınıflandırılırlar (tip I, IIa, IIb, III, IV, V hiperlipoproteinemi). Ancak, bu örnekler genotip tanımlama vermezler (1-3). Apolipoproteinler için gen kodlama, lipoprotein yıkım yolları için anahtar enzimler, şilomikron artıkları ve LDL reseptörleri gibi lipoprotein yıkımlarının reseptörlerinin tayinleri daha yardımcıdır (4,5). Çocukluk çağında, hiperkolesterolemli sıklıkla LDL kolesterol düzeylerinin yüksek oluşu şeklinde görülür (Tip II). Trigliserid düzeyleri ise genellikle normal (Tip IIa) ve bazen de yüksektir (Tip IIb). Bunun yanında kolesterol düzeyleri 95. persantil altında iken, HDL kolesterol düzeyleri yüksek bulunabilir. Hipertrigliseridemi ise sıklıkla VLDL düzeylerinin artmış ve kolesterol düzeylerinin normal oluşuyla seyrederek (Tip IV). Diğer formları çocukluk çağında oldukça seyrektir (11) (Tip I, III ve V). Bizim iki hastamızda trigliserid ve kolesterol yüksekliği nedeniyle öncelikle tip I, IIb, III ve V düşünüldü. Tip I'de, şilomikronlarda belirgin artış, bunun yanında VLDL, HDL ve LDL düzeyleri normal seviyelerde bulunur. Ayrıca lipoprotein lipaz ve apo C II eksikliği vardır. Tip IIb'de ise trigliserid ar-

tısında ön planda olan VLDL seviyeleridir, şilomikronlarda artış olmaz ve bekletilen tüpte krema tabakası oluşmaz. Tip I'ld@ şilomikronlarda artış yoktur, tip V'te ise VLDL yanında şilomikronlar da mevcuttur ve bekletilen plazmada krema tabakası oluşur. Bizim her iki hastamızda da lipoprotein lipaz ve apo C II değerleri bakılmadı, ancak VLDL belirgin artarken, şilomikronlarda da artış mevcuttu, bekletilen plazmasında krema tabakası oluşmaktaydı.

Tip V hiperlipoproteinemi çocukluk çağında ve adolesan dönemde seyrek görülen bir hastalıktır. Aynı anda ekzojen trigliseridler olan şilomikronlarda ve endojen trigliseridler olan VLDL'de yükselme olmaktadır. Lipoprotein elektroforezi yapıldığında şilomikronların yüksekliğine bağlı olarak yoğun bant ve VLDL yüksekliğine bağlı olarak geniş pre-beta bandı gözlenmektedir (12,13). Her iki kardeşte şilomikronlar %19.7 ve %6, VLDL ise %64.8 ve %80.8 gibi yüksek düzeylerde bulundu.

Plazma lipidlerinde yükselmenin ilk belirtisi erüptiv ksantomlardır. Ayrıca İpemla retinalis, abdominal ağrı ve pankreatit gözlenebilmektedir (14). İki kardeşte de ksantomlar mevcutken, sadece erkek çocukta ek olarak dört aydır süregelen karın ağrısı vardı.

Hiperlipideminin ateroskleroz ile ilişkisi bilinmesine rağmen, serum lipid yoğunlukları ve aterosklerozun diyetle ilişkisi tam gösterilememiştir. Özellikle ateroskleroz eğilimli ailelerin ve çocuklarının serum lipid ve lipoprotein düzeylerinin spesifik kantitatif yöntemlerle kontrol altına alınması çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Cortner JA, Coates PM, Tershakovec AML. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. In: Behrman RE, Vaughan VC, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 13th ed. Philadelphia: Saunders, 1992:352-8.
2. Brun JM, Pacaud A. Hyperlipoproteinemia. Epidemiology, physiopathology, diagnosis, principles of dietary and drug treatment. Rev Prat 1992; 42:1412-8.
3. Kweiterovich PO Jr. Diagnosis and management of familial dyslipoproteinemia in children and adolescents. Pediatr Clin North Am 1990; 37:1489-523.
4. Breslow JL. Genetic basis of lipoprotein disorders. J Clin Invest 1989; 84:373-80.
5. Lusic AJ. Genetic factors affecting blood lipoproteins. The candidate gene approach. J Lipid Res 1988; 29:397-429.
6. Goldstein JL, Brown MS. Familial hipercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. The Metabolic Basis of Inherited Disease. 6th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1989:1215.
7. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II: Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. J Clin Invest 1975; 52:1544.
8. Brunzell JD. Familial lipoprotein lipase deficiency and other causes of the chylomicronemia syndrome. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. The Metabolic Basis of Inherited Disease. 6th ed. Vol 1. New York: Mc Graw-Hill, 1989:1165.
9. Mahley RW, Rail SC Jr. Type III hyperlipoproteinemia (Dysbetalipoproteinemia). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. The role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. The metabolic basis of inherited disease, ed 6. New York: Mc Graw-Hill, 1989; 1:
10. Kweiterovich PO, Farah JR, Brown WV, et al. The biochemical, clinical and familial presentation of type V hyperlipoproteinemia in childhood. Pediatrics 1977; 59:513.
11. Gotto AM Jr. Clinical diagnosis of hyperlipoproteinemia. Am J Med 1983; 74:5-9.
12. Kuusi T, Taskinen MR, Solaviki T, Kauppinen-Makelin R. Role of apolipoprotein E and C in type V hyperlipoproteinemia. J Lipid Res 1988; 29:293-8.
13. Sniderman AD, Wolfson C, "eng B, et al. Association of hyperapobetalipoproteinemia with endogenous hypertriglyceridemia and atherosclerosis. Ann Intern Med 1982; 97:833-9.
14. Yeshurun D, Chung H, Gotto AM Jr, Taunton DO. Primary type V hyperlipoproteinemia in childhood. J Am Med Assoc 1977;238:2518.