

Homozigot Ailesel Hipobetalipoproteinemi

Homozygous Familial Hypobetalipoproteinemia: Case Report

Serhat SAYIN^a

^aİç Hastalıkları Kliniği,
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Konya

Geliş Tarihi/Received: 17.12.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 10.02.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Serhat SAYIN
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği, Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
drserhat_sa@hotmail.com

ÖZET Ailesel hipobetalipoproteinemi, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve apolipoprotein B'nin aşırı düşük serum düzeyleri ile karakterize, lipid metabolizmasının nadir görülen genetik bir hastalıdır. Heterozigot ve homozigot formu mevcuttur. Heterozigot formuna 1/500 sıklıkta, homozigot formuna ise 1/1.000.000 sıklıkta rastlanır. Homozigot durumda serum düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve apolipoprotein B düzeyi çok düşüktür ya da saptanamaz. Lipoprotein B yokluğu, yağ malabsorpsiyonu, akantositoz, pigmente retinopati ve nöromusküler dejenerasyon gibi spektrumu olabilen ciddi klinik bir tablo içerebilir. Bu çalışmada, asemptomatik genç bir kadın serum LDL kolesterol ve apolipoprotein B düzeyi çok düşük olması üzerine, homozigot ailesel hipobetalipoproteinemi olarak nadir bir olgu olması nedeni ile tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hipobetalipoproteinemi, ailesel, apolipoprotein B; lipoproteinler, LDL

ABSTRACT Familial hypobetalipoproteinemia (FHBL) is a rare genetic disorder of lipid metabolism that is associated with abnormally low serum levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and apolipoprotein B. Heterozygous and homozygous form is available. Heterozygous form, 1/500; homozygous form 1/1.000.000 often found. In the homozygous state, LDL cholesterol and apolipoprotein B levels are extremely low or undetectable. When the B-lipoproteins are absent, the clinical phenotype can be severe and may include fat malabsorption, acanthocytosis, retinitis pigmentosa and neuromuscular degeneration. In this article, since it's a rare case, a young asymptomatic female diagnosed as familial hypobetalipoproteinemia according to extremely low serum LDL cholesterol and apolipoprotein B levels.

Key Words: Hypobetalipoproteinemia, familial, apolipoprotein B; lipoproteins, LDL

Türkiye Klinikleri J Intern Med 2016;1(2):106-10

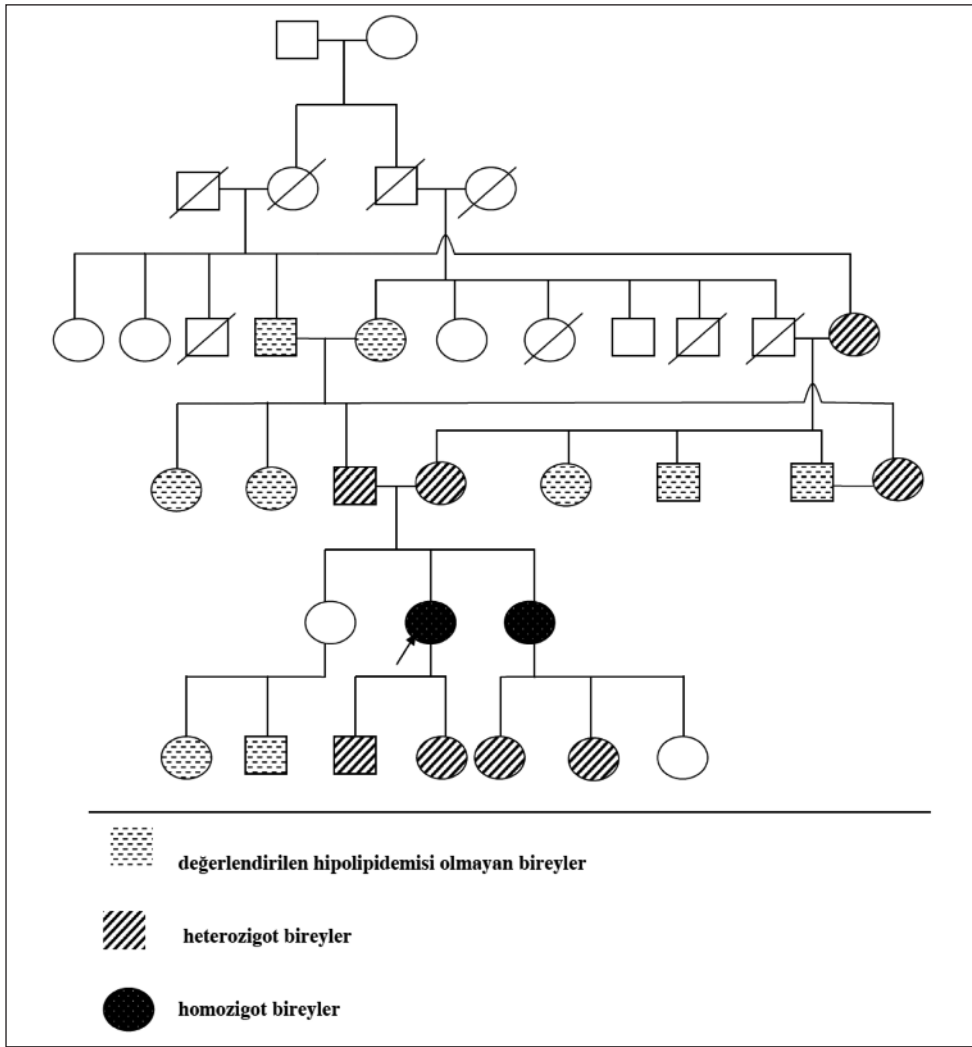
Ailesel hipobetalipoproteinemi [familial hypobetalipoproteinemia (FHBL)] apoprotein B metabolizmasının plazma total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein [low-density lipoprotein (LDL)] düzeylerinde düşüklükle giden otozomal dominant geçişli bir hastalıdır. Plazma total kolesterol, LDL düşüklüğü ve karaciğer yağlanması bulunan hastalarda bu hastalık akla gelmelidir. Bu çalışmada hipobetalipoproteinemi (HBL)'li bir olguyu hipolipideminin ayırıcı tanısında düşünmek ve hipolipideminin önemini vurgulamak için sunduk.

OLGU SUNUMU

Yirmi altı yaşındaki kadın olgu polikliniğimize rutin kontrolü için başvurdu. Şikâyeti yoktu. Fiziki muayenesinde TA: 90/70 mmHg, kilo: 74 kg, beden

doi: 10.5336/intermed.2015-49037

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri



ŞEKİL 1: Aile soyağacı (Pedigri).

kitle indeksi (BKİ): 29 kg/m² diğer sistem muayeneleri doğal idi. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde; HGB: 11,6 (12-16) g/dL, MCV: 71 (80-96) fL, AST/ALT: 38/31 (0-35) U/L, Alb: 4,2 (3,5-5) g/dL, kreatinin: 0,65 (0,8-1,25) mg/dL, APG: 92 (70-105) Mg/dL, TSH: 1,2 (0,35-5,5) µIU/mL, total kolesterol: 63 (110-200) mg/dL, trigliserid: 30 (0-200) mg/dL, HDL: 53 (40-90) mg/dL, LDL: 3,5 (100-130) mg/dL idi. Olgunun lipit profili ikinci kez kontrol edildi ve sonuçlar benzer bulundu. Olgunun anamnezinde diyare, kilo kaybı, nörolojik defisit gibi bir patoloji yoktu. Hipolipidemisi mevcut idi. Lipit elektroforezinde beta bandı %2,5 olarak izlendi. Apolipoprotein B (Apo B) düzeyi <11 mg/dL, ferritin: 4,5 (10-291) ng/mL ve vitamin E düzeyi: 8 µmol/L idi. Batın ultrasonografi (USG)'sinde kara-

ciğer parankiminde grade 1 ekojenite artışı izlendi. Periferik yaymasında eritrosit morfolojisi hipokrom mikrositer karakterde idi, ancak akantosit izlenmedi. Retinopati açısından göz hastalıkları ile konsülte edildi ve olgunun göz muayenesi doğal olarak değerlendirildi. Olguya FHBL teşhisi kondu. HPB'li olgunun diğer aile bireyleri çağrıldı ve tetkikleri istendi. Bir kız kardeşinde benzer laboratuvar sonuçları görüldü. Aile soyağacı çizildi (Şekil 1). Olgunun ve diğer aile bireylerinin sonuçları Tablo 1'de görülmektedir.

TARTIŞMA

HBL plazma LDL-kolesterol ve Apo B düzeyinde düşüklük ile karakterize bir hastalıktır.

TABLO 1: Olgumuz ve diğer aile bireylerinin sonuçları.

	Baba 56 yaş	Anne 57 yaş	Olgumuz 26 yaş	Abla-1 28 yaş	Abla-2 35 yaş
Total kolesterol Mg/dL	89	105	63	54	122
Trigliserid mg/dL	52	47	30	18	57
HDL mg/dL	51	53	53	50	45
LDL mg/dL	27	41	3,5	1	65
Apo B 53-182 mg/dL	22	28	<11	<11	55
AST U/L	19	19	38	36	15
ALT U/L	13	18	31	43	13
Lipit elektroforez					
Alfa -%13-44	53/33	52/37	86/2,5	72/7,6	
Beta -%30-62					
Vitamin E 11,6- 46,4	12,3	16,2	12,5	8,8	17,1
Vitamin D Ng/mL					
Kış: 10-60	14	6	4	6	
Yaz: 20-120					
Vitamin A umol/L 1,05-2,45	1,43	1,3	0,8	1,04	
PY'de akantosit	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Göz muayenesi	Doğal	Doğal	Doğal	Doğal	Doğal
Batin USG	Doğal	KC-grade 1 steatoz	KC-grade 1 steatoz	KC-grade 1 steatoz	Doğal

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; ApoB: Apolipoprotein B; AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; PY: Periferik yayma; USG: Ultrasonografi.

HBL'nin en sık sekonder nedenleri; kronik pankreatit, karaciğer yetmezliği, hipertroidi, mal-nutrisyon ve yüksek doz statin kullanımınıdır.¹

Primer HBL bir grup genetik hastalık içerir: Abetalipoproteinemi (ABL), şilomikron retansiyon hastalığı [chylomicron retention disease (CMRD)] ve FHBL. CMRD enterositlerden Apo B sekresyonunda defekte neden olan bilinmeyen bir mutasyon sonucu oluşur. Mikrozomal trigliserid transfer protein (MTP) mutasyonu ile ilişkili olabilir. Plazma Apo B 48 yokluğu ile karakterizedir.

ABL; saptanamayan plazma LDL-C ve Apo B düzeyleri ve çok düşük plazma trigliserid ve kolesterol (30 mg/dL'nin altında) düzeyleri ile karakterize nadir otozomal resesif bir hastalıktır. MTP geni kromozom 4q22-24' te kodlanmıştır. MTP endoplazmik retikulum, hepatosit ve enterositlerde bulunur. Yeni oluşan çok düşük yoğunluklu lipoprotein [very low density lipoprotein

(VLDL)]'ye trigliserid taşınmasında rol oynar. ABL'de 30'dan fazla MTP mutasyonu tanımlanmıştır.

ABL ve CMRD, erken çocukluk döneminde semptomların (steatore, nörolojik belirtiler, akantositoz, retinitis pigmentosa, büyüme geriliği) başlaması ve agresif seyretmesi ile karakterizedir. Bu hastalıklar olgumuzun kliniği ile uyumlu değildi.

FHBL'de PCSK9 ve ANGLPT3 mutasyonları sık görülür. Proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) LDL reseptör degradasyonunu artıran bir serin proteazdır. PCSK9 geninde oluşan mutasyonla degradasyon önlenir, böylece karaciğerin LDL-C alımı artar. Sonuçta plazma LDL-C düzeylerinde %30-70 arasında bir azalma olur.²

Angiopietin-like protein 3 (ANGPTL3) 460 amino asitten oluşur. Lipoprotein ve endotelial lipazı inhibe eder. ANGPTL3 eksikliği, lipoprotein lipaz ve endotelial lipaz aktivitesinin artmasına,

böylece VLDL ve yüksek yoğunluklu lipoprotein [high density lipoprotein (HDL)] katabolizmasının hızlanmasına neden olacaktır. Sonuçta plazma LDL-C ve HDL-C düzeyleri düşecektir. ANGPT3 gen mutasyonu familial kombine hipolipidemi ile ilişkilidir.³

FHBL, LDL kolesterol ve Apo B'nin aşırı düşük serum düzeyleri ile karakterize lipit metabolizmasının nadir görülen genetik bir hastalığıdır.⁴ Lipit metabolizmasının otozomal dominant bozukluğudur. Heterozigot formuna 1/500 sıklıkta, homozigot formuna ise 1/1.000.000 sıklıkta rastlanır.⁵

Bu hastalık ilk kez 1979 yılında Steinberg ve ark. tarafından tanımlanmıştır.⁶ Apo B, apolipoproteinlerin en büyük grubunu oluşturur. Apo B, VLDL ve şilomikronlar oluşumu ve salgılanması için önemlidir. Apo B geni kromozom 2p24'te bulunur.⁷ Apoprotein B eksikliği sonucu karaciğerden Apoprotein B içeren VLDL kolesterol sentezi azalırken barsaklarda da şilomikronlar oluşmamaktadır.⁸ Apo B-100 ve Apo B-48 adında iki subtipi vardır. Apo B-48 enterositler tarafından sentezlenir ve şilomikronların önemli bir bileşenidir. Apo B-100 karaciğer tarafından sentezlenir ve VLDL ve LDL parçacıklarının önemli bir protein bileşenidir.⁹

FHBL homozigot veya heterozigot olabilir. Heterozigotlar genellikle çok düşük Apo B içeren serum lipoprotein düzeyleri dışında hiçbir klinik belirti vermez. Aterojenik lipoprotein düzeyleri düşüktür.^{10,11} Heterozigotlarda LDL kolesterol ve total kolesterol normal düzeylerin yarısından daha az görülürken, homozigotlarda total kolesterol 50 mg/dL sınırının da altına iner.¹ Olgumuzda total kolesterol 63 mg/dL, LDL kolesterol 3,5 mg/dL, trigliserid: 30 mg/dL ve HDL kolesterol 53 mg/dL bulundu. Total kolesterol ve LDL kolesterol normal değerlerin yarısından daha azken HDL kolesterol normaldi. Çok düşük LDL kolesterol düzeyi

homozigot FHBL ile uyumluydu. Homozigot FHBL'de yağ emilim bozukluğu, nörolojik belirtiler, akantositoz, retinitis pigmentosa ve/veya alkolle bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı da dâhil olmak üzere ise geniş bir klinik spektrum olabilir.^{12,13} Olgumuzda nörolojik hastalık bulgusu, görme bozukluğu veya diyare yoktu. FHBL hastalarında VLDL'nin sentez kusuruna bağlı olarak karaciğer yağlanması görülür.⁸ Olgumuzda üst batın USG ile grade 1 steatoz saptandı.

FHBL'ye neden olan bir çok Apo B gen (Apo B 2'den-89'a kadar) mutasyonu tanımlandı.¹³

Yağ emilim bozukluğuna bağlı olarak yağda emilen vitamin (A,E,D) düzeyleri düşüktür. Olgumuzda vitamin A ve D düzeyleri düşük saptandı.

Homozigot FHBL'li hastalarda tedavi steatoz için yağdan kısıtlı diyet ve nöromuskuler ve retinal dejeneratif hastalık progresyonunu önlemek için vitamin A ve E desteği içermelidir.¹

Hipolipideminin sebep olduğu bozukluklar,¹⁴

- Adrenal yetersizlik,
- Anemi,
- İntrakraniyal kanama,
- Enfeksiyonlara eğilim,
- Mortalite artışı

Sonuç olarak hipolipidemi genellikle tedavi gerektirmeyen bir durum gibi algılsa da aslında primer ve sekonder nedenlerinin araştırılması, mümkünse altta yatan nedenin düzeltilmesi ve hastaların yakın takip edilmesi gereken bir klinik tablodur. Ciddi klinik bulgusu olmayan HBL'li bireylerin tedavisi genellikle gereksizdir. Ancak ciddi klinik vakaların diyetle E vitamini başta olmak üzere, yağda eriyen vitaminler ve esansiyel yağ asitleri ile desteklenmesi gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Whitfield AJ, Barrett PH, van Bockxmeer FM, Burnett JR. Lipid disorders and mutations in the APOB gene. *Clin Chem* 2004;50(10): 1725-32.
2. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol* 2014;25(3):161-8.
3. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, Peloso GM, Guiducci C, Sougnez C, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med* 2010;363(23):2220-7.
4. Lam MC, Singham J, Hegele RA, Riazzy M, Hiob MA, Francis G, et al. Familial hypobetalipo-proteinemia-induced nonalcoholic steato-hepatitis. *Case Rep Gastroenterol* 2012;6(2): 429-37.
5. Burnett JR, Proos AL, Koutts J, Burnett L. Familial hypobetalipoproteinemia: a rare presentation to the lipid clinic. *Med J Aust* 1993;159(4):272-4.
6. Steinberg D, Grundy SM, Mok HY, Turner JD, Weinstein DB, Brown WV, et al. Metabolic studies in an unusual case of asymptomatic familial hypobetalipoproteinemia with hypoal-phalipoproteinemia and fasting chylomicrone-mia. *J Clin Invest* 1979;64(1):292-301.
7. Lusis AJ, West R, Mehrabian M, Reuben MA, LeBouef RC, Kaptein JS, et al. Cloning and expression of apolipoprotein B, the major protein of low and very low density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82(14):4597-601.
8. Mahley RW, Weisgraber KH, Farese RV Jr. Disorders of lipid metabolism. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders Company; 2002. p.1678-9.
9. Herbert PN, Hyams JS, Bernier DN, Berman MM, Saritelli AL, Lynch KM, et al. Apolipoprotein B-100 deficiency. Intestinal steatosis despite apolipoprotein B-48 synthesis. *J Clin Invest* 1985;76(2):403-12.
10. Muñoz Torres M, Cano Romera A, Domínguez S, Cano Parra MD, Lobón JA, Escobar Jiménez F. [Familial hypobetalipoproteinemia: description of a heterozygous form with important biochemical alterations]. *Rev Clin Esp* 1991;188(2):81-2.
11. Tarugi P, Averna M, Di Leo E, Cefalù AB, Magnolo L, Cattin L, et al. Molecular diagnosis of hypobetalipoproteinemia: an ENID review. *Atherosclerosis* 2007;195(2):e19-27.
12. Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet* 2009;10(2):109-21.
13. Linton MF, Farese RV Jr, Young SG. Familial hypobetalipoproteinemia. *J Lipid Res* 1993; 34(4):521-41.
14. Bayram F, Sabuncu T, Özkan Y, Gökçe C, Cesur M, Sönmez A, ve ark. Hipolipidemiye yaklaşım. *Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 1. Baskı. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2015. p.44-5.