

Ksantom Bulgusuyla Tanı Konulan Üç Yaşında Familyal Homozigot Hiperkolesterolemi

A 3-Year-Old Familial Homozygous Hypercholesterolemia Diagnosed by Xanthomas

Ebru KARAGÜN^a

^aDeri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği,
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Düzce

Received: 16.02.2018
Received in revised form: 17.04.2018
Accepted: 08.05.2018
Available online: 11.07.2018

Correspondence:
Ebru KARAGÜN
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Düzce,
TÜRKİYE/TURKEY
karagunebru@gmail.com

Bu çalışma, XXIII. Lütfü Tat Sempozyumu
(22-26 Kasım 2017, Ankara)'nda poster olarak
sunulmuştur.

ÖZET Homozigot familyal hiperkolesterolemi; otozomal dominant geçişli, 1/1.000.000 oranında görülen nadir bir hastalıktır. Familyal hiperkolesterolemideki temel defekt 19. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş olan düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörüyle ilgilidir. Bu defektler sonucu düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörlerinin sayısında azalma veya total yokluk ya da alternatif olarak, kusurlu reseptör yapımı söz konusudur. Bu defektler plazmada aşırı miktarda düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol birikimine bağlı olarak tendon ve cilt ksantomlarına, erken yaşta koroner arter hastalığına ve miyokard infarktüsüne bağlı ölümlere neden olmaktadır. Ksantomlar tanıyı düşündürülecek ilk bulgularlardır. Erken tanı ile başlanan tedaviyle koroner arter hastalığı gelişimi önenebilmektedir. Bu çalışmada, ksantom bulgusuyla tanı konulan üç yaşındaki familyal homozigot hiperkolesterolemili olgu sunularak; hastalığın etiopatogenezi, tanı ve tedavisinin literatür eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ksantom; hiperkolesterolemi tip 2; homozigot

ABSTRACT Homozygous familial hypercholesterolemia is a rare autosomal dominant disorder with a rate of 1/1.000.000. The main defect in familial hypercholesterolemia is related to the low-density lipoprotein receptor located in the short arm of chromosome 19. These defects include a reduction in the number of resultant low-density lipoprotein receptors or a total absence, or alternatively, a defective receptor construction. These defects lead to tendon and skin xanthomas, early-onset coronary artery disease and myocardial infarction-related deaths due to excessive accumulation of low-density lipoprotein cholesterol in the plasma. It's the first finding xanthomas are know. Coronary artery disease can be prevented with early diagnosis. Here we present a case of familial homozygous hypercholesterolemia diagnosed by xanthomastia at 3 years of age and the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of the disease are reviewed in the light of the literature.

Keywords: Xanthomas; hypercholesterolemia type 2; homozygote

Familyal hiperkolesterolemi (FH)'ler otozomal dominant geçişli bir lipid metabolizma hastalığıdır. FH'deki temel defekt 19. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş olan düşük yoğunluklu lipoprotein [low density lipoprotein (LDL)] reseptörüyle ilgilidir. Bu defektler sonucu LDL reseptörlerinin sayısında azalma veya total yokluk ya da alternatif olarak, kusurlu reseptör yapımı söz konusudur. FH heterozigot ve homozigot olarak iki gruba ayrılmaktadır. Homozigot familyal hiperkolesterolemi (HoFH) 1/1.000.000 olarak çok nadir görülmektedir.¹ HoFH'de LDL reseptörünü kodlayan gendeki bir bozukluk, LDL partiküllerinin hücrenel alımında ve yıkımda anormalliğe, aşırı yükselen kolesterol düzeylerine, ksantomalara, pre-

matür koroner hastalıklarına ve erken yaşta miyokard infarktüsüne bağlı ölümlere neden olmaktadır. Deri ve tendon ksantomları FH hastalarında tanıya yönlendirecek ilk bulgudur.²

Bu çalışmada, dermatolojik muayenede tesadüfen saptanan deri ksantomlarından HoFH tanısı konulan üç yaşındaki kız olgu, hastalığın nadir görülmesi ve erken tanı ile başlanan tedaviyle koroner arter hastalığının önlenebileceğinin vurgulanması amacıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Üç yaşındaki kız olgu, her iki diz bölgesinde renk değişikliği nedeni ile aile tarafından polikliniğimize getirildi. Öyküsünde, her iki diz bölgesindeki kırmızımsı renk değişikliğinin 1 aydır olduğu ve herhangi bir şikâyete sebep olmadığı belirtilmekte idi. Olgunun yapılan genel dermatolojik muayenesinde, her iki diz bölgesinde basmakla solmayan eritemli keskin sınırlı dalgali kenarlı infiltrasyonu olmayan yama lezyon, sağ ayak bileği üzerinde sarımtırak-turuncu renkli papül ve intergluteal bölgede sarımtırak-turuncu renkli lineer dizilimli papüller mevcuttu (Resim 1, 2). Olgunun öz geçmişinde özellik yoktu. Akraba evliliği olmayan ailenin 3.000 g olarak sezaryenle miadında doğan ikinci çocuğuydu. Soy geçmişinde anne-baba ve 1. derece akrabalarında kan kolesterol değerlerinde yükseklik mevcut değildi ve ailede erken yaşta ani kardiyak ölüm olan birey de yoktu. Olgunun genel dermatolojik muayenesinde intergluteal bölgede ve sağ ayak bileğinde saptanan ksantomlar sorgulandığında aile, intergluteal bölgedeki lezyonların 3 aylıkken oluşmaya başladığını ve yapısal bir durum olduğunu düşündüklerinden doktora başvurmadıklarını, sağ ayak bileğindeki lezyonun ise 2 aydır mevcut olduğunu belirtmekte idi. Fizik muayenesi normal olarak değerlendirilen olgunun boy: 88 cm, kilo: 12, persentili ise kendi yaş grubuna uygundu. Ksantomları nedeni ile olgudan istenen tetkiklerinde total kolesterol: 951, LDL kolesterol (LDL-K): 888, HDL kolesterol: 47, Trigliserid: 82 olarak saptandı. Karaciğer fonksiyon testleri, Abdomen ultrasonografi ve ekokardiyografi değerlendirilmesi normal idi. Tesadüfen saptanan deri ksantomlarından HoFH tanısı konulan olgu, teda-



RESİM 1: Her iki diz bölgesinde basmakla solmayan eritemli keskin sınırlı dalgali kenarlı infiltrasyonu olmayan yama lezyon, sağ ayak bileği üzerinde turuncusu ve sarımtırak papül.



RESİM 2: İntergluteal bölgede turuncumsu ve sarımtırak lineer dizilimli papüller.

visinin planlanması ve izleminin yapılması amacıyla pediatrik endokrin ve kardiyoloji bölümlerine yönlendirildi.

TARTIŞMA

FH, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Heterozigot ve homozigot olmak üzere 2 alt grubu vardır. Heterozigot FH'nin prevalansının 1/500, homozigot hastaların prevalansının 1/1.000.000 olduğu bildirilmiştir. FH'deki temel defekt 19. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş olan LDL-K reseptörüyle ilgilidir. Karaciğerde 700'den fazla LDL reseptör gen mutasyonu FH'ye neden olmaktadır.^{1,3} Gen mutasyonu sonucunda oluşan LDL-K reseptöründeki genetik kusurlar nedeni ile LDL-K'nin hücre alımında ve yıkımında sorun oluş-

makta ve LDL-K plazmadan temizlenememektedir. Bu durum serum LDL-K düzeyinde aşırı artışıyla karakterizedir. Serum trigliserid düzeyleri normaldir. Kan kolesterol düzeyleri heterozigot FH; total kolesterol:350-550 mg/dL, LDL-K:200-400 mg/dL, Homozigot FH:total kolesterol:650-1000 mg/dL, LDL-K:>600 mg/dL arasında değişmektedir.⁴ Yüksek serum LDL-K ksantoma ve büyük aterom plakların oluşumuna neden olmaktadır. Ksantomlar diz-dirsek-aşıl tendonu, el ve diğer vücut alanlarında görülebilen klinik olarak şüphe düşündürülecek tanı kriterleridir.⁵ Tüberöz ksantomlar dermis ve subkütan yerleşimli 3 mm ile birkaç santimetre arasında değişen makül veya papüllerdir. Çoğunlukla diz-dirsek-el-ayak ve gluteal bölgede gözlenmektedir. FH, ailesel disbetalipoproteinemi-serebrotendinöz ksantomatozda gözlenmekle birlikte, nadiren de nefrotik sendrom ve hipotiroidi gibi sekonder dislipoproteinemilerde de görülebilmektedir.⁶ Tendinöz ksantomlar başta aşıl tendonlarda olmak üzere, diz-dirsek-el-ayak tendonlarında gözlenen infiltratif nodüllerle karakterize olan bir ksantom tipidir. Erken yaşlarda gözlenmemekte ve HoFH tanısı konulan hastaların sadece 1/3'ünde saptanmaktadır.^{5,6} Sunulan olguda; tendinöz ksantomun gözlenmediği intergluteal bölgede ve sağ ayak bileği üzerinde tüberöz ksantom varlığı saptanmıştır. Ksantomlar tanıyı düşündürmekle birlikte, homozigot FH'nin; tedavisiz >500 mg/dL üzerinde LDL-K veya tedaviyle >300 mg/dL LDL-K'ye ek olarak; 1) 10 yaşından önce kutanöz ve tendon ksantomları veya 2) Her iki ebeveynde de heterozigot FH ile uyumlu yüksek LDL-K seviyelerinden herhangi birinin birlikteliğiyle tanısı konulmaktadır.⁷ Olgu;LDL-K düzeyi: 888 mg/dL ve 10 yaşından önce oluşan kutanöz ksantomlarının varlığı nedeni ile HoFH olarak kabul edilmiştir. HoFH hastalığının seyrinde görülebilecek en önemli komplikasyon, erken yaşta ölüme neden olabilen aterosklerozdur. Ateroskleroz, karakteristik olarak yaygın bir şekilde koroner arterlerin veya ostiumların proksimal kısımlarında gözlen-

mektedir, kolesterol depozitlerinin aort kökü ve aort kapakta birikimi bir diğer karakteristik patolojiyi oluşturmaktadır. Valvüler ve supralvalvüler aortik darlık, prematür koroner arter hastalığı homozigot FH için karakteristik komplikasyonları teşkil etmektedir.⁸ On yaşından önce koroner arter hastalığı gelişebilmektedir ve 1,5 yaş kadar erken dönemde miyokard infarktüsü de bildirilmiştir. Homozigot FH tedavisi çok başarılı olamamaktadır. Tedavide statinler, ezetimib, niyasin, fibratlar genellikle kombine hâlde yüksek dozlarda kullanılabilir. Ancak bunların başarı oranı çok fazla olmadığından; tedavide plazma aferezisi, karaciğer nakli ve çok önerilmemekle birlikte kalp nakli gibi yöntemler de denenmektedir.⁷

Bu çalışmada; kutanöz ksantomları nedeni ile araştırılan ve HoFH tanısı konulan üç yaşındaki kız olgu, hastalığın nadir görülmesi ve erken başlanan tedavilerle koroner arter hastalığı komplikasyonlarının azaltılabileceğinin vurgulanması amacıyla sunulmuştur.

Etik Onam

Hasta fotoğraflarının yayımlanması için aileden onay alınmıştır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGe association review. *Am J Epidemiol* 2004;160(5):421-9.
2. Civeira F, Castillo S, Alonso R, Meriño-Ibarra E, Cenarro A, Artied M, et al; Spanish Familial Hypercholesterolemia Group. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2005;25(9):1960-5.
3. Nematı MH, Astaneh B. Optimal management of familial hypercholesterolemia: treatment and management strategies. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:1079-88.
4. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2013;34(13):962-71.
5. Civeira F, Castillo S, Alonso R, Meriño-Ibarra E, Cenarro A, Artied M, et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2005;25(9):1960-5.
6. Zak A, Zeman M, Slaby A, Vecka M. Xanthomas: clinical and pathophysiological relations. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014;158(2):181-8.
7. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35(32):2146-57.
8. Mataracı İ, Keleş C, Rabuş MB, Kırılı K, Zeybek R. [Surgical treatment of supra-aortic stenosis and coronary artery disease in a young patient with familial hypercholesterolemia]. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerr Derg* 2010;18(3):217-9.