

Ailesel Heterozigot Hipobetalipoproteinemili Bir Olgu

Halit Özkaya, Gökhan Aydemir, Abdullah Barış Akcan, Mustafa Kul, Seçil Aydınöz, Selami Süleymanoğlu

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Ailesel hipobetalipoproteinemi (FHBL), kalıtsal apolipoprotein metabolizması bozukluğudur. Heterozigot ve homozigot formu mevcuttur. Heterozigot formuna 1/500 sıklıkta, homozigot formuna ise 1/1.000.000 sıklıkta rastlanır. Homozigot kişilerde başlayan semptomlar yaş ilerledikçe silinebilir. Heterozigot kişiler ise genelde asemptomatiktir. Heterozigot olgularda plazma total kolesterol düzeyleri düşüktür ve LDL-kolesterol düzeyleri 50 mg/dl'ye eşit veya daha düşüktür. Sonuçta yağların ve yağda eriyen vitaminlerin emilimi bozulur ve kronik diyare, gelişme geriliği ve dejeneratif nörolojik hastalık ortaya çıkar. Bu klinik bulgular daha çok homozigot formda görülmektedir. Yedi yaşında kız çocuğu pis kokulu, köpüklü dışkılama, yürüme ve denge bozukluğu şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Olgunun fizik muayenesinde derin tendon refleksleri alınmadı. Laboratuvar incelemesinde apoB, total kolesterol, LDL-kolesterol düzeyleri düşük saptandı. Heterozigot ailesel hipobetalipoproteinemi tanısı konan hastamızda normalde rastlanmayan yağ intoleransı ve nörolojik bulguların saptanması dikkat çekiciydi. Bu durum otozomal kodominant kalıtıma bağlandı.

Anahtar sözcükler: ailesel heterozigot hipobetalipoproteinemi, apolipoprotein, kolesterol

A CASE WITH FAMILIAL HETEROZYGOUS HYPOBETALİPOPROTEİNEMİA

ABSTRACT

Familial heterozygous hypobetalipoproteinemia (FHBL), is a hereditary disorder of the metabolism of apolipoprotein. Heterozygous and homozygous form is available. Heterozygous form, 1 / 500; homozygous form 1/1.000.000 often found. Symptoms of homozygous individuals can be deleted with age. Heterozygous individuals is usually asymptomatic. Heterozygous patients with low plasma total cholesterol levels and LDL-cholesterol levels of 50 mg / dl is equal to or lower than that. The result is impaired absorption of fats and fat-soluble vitamins and chronic diarrhea, growth retardation, and degenerative neurological diseases occur. These clinical findings are more in homozygous form. Seven-year-old girl with foul-smelling, frothy stools, was admitted to our outpatient clinic with complaints of gait and balance disorders. Physical examination of the patient deep tendon reflexes were absent. Laboratory examination of the apoB, total cholesterol, LDL-cholesterol levels were lower. Patient diagnosed with heterozygous familial hypobetalipoproteinemia, normally encountered in determination of fat intolerance and neurological findings was remarkable. This is attributed to an autosomal codominant inheritance.

Key words: familial heterozygous hypobetalipoproteinemia, apolipoprotein, cholesterol

Giriş

Ailesel hipobetalipoproteinemi (FHBL), kalıtsal apolipoprotein metabolizması bozukluğudur (1). Lipid metabolizmasının otozomal dominant bozukluğudur. Heterozigot formuna 1/500 sıklıkta, homozigot formuna ise 1/1.000.000 sıklıkta rastlanır (1). Heterozigot FHBL'li olgular sıklıkla asemptomatiktir. ApoB düzeyleri düşüktür,

plazma total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri düşüktür. (2). FHBL, birçok vakada genetik kökeni tam olarak bilinmemektedir. Heterozigot FHBL, ApoB geninde otozomal kodominant mutasyon sonucu meydana gelir. Bu gen ikinci kromozom üzerinde yer alır (3,4) Bazı yayınlarda da üçüncü kromozom üzerinde bazı mutasyonlara rastlandığı bildirilmiştir (5,6). Apolipoprotein-beta (apoB), apolipoproteinlerin en büyük grubunu oluşturur. ApoB-100 ve ApoB-48 adında iki subtipi vardır. Heterozigot FHBL'li

olgulara ateroskleroz riski azalmıştır, bazı olgular hayatın erken dönemlerinde geçici semptomatik lipid malabsorbsiyon bulguları ile başvurabilirler (7). ApoB geninde şimdiye kadar 30'dan fazla mutasyon bildirilmiştir (8). Heterozigot olguların hayat beklentileri normaldir. Hipobetalipoproteineminin ailesel olmayan formları malignite, malnütrisyon gibi bazı durumlara ikincil olarak meydana gelebilir. Karaciğerin ultrasonografik tetkikinde ekojenite artışı saptanabilir (9,10). Hastalığa erken tanı konması, yüksek doz E vitamini takviyesi, orta zincirli yağ asitlerinin diyetle eklenmesi nörolojik anormalliklerin ilerlemesini yavaşlatabilir.

Olgu sunumu

Yedi yaşında kız olgu; pis kokulu yumuşak kıvamda, köpüklü dışkılama, yürüme ve denge bozukluğu şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Olgunun anamnezinden son 3 yıldır günde ortalama 7-8 kez pis kokulu köpüklü yumuşak kıvamda dışkılama yaptığı, birkaç günlük iyilik halinden sonra dışkılamalarının tekrar başladığı öğrenildi. Prenatal ve natal anamnezinde özelliği olmayan hastanın postnatal anamnezinde 2 ay anne sütü aldığı, 2,5 yaşında yalpalayarak dengesiz yürüdüğü, 18 aylıkken tek kelimeleri söylemeye başladığı öğrenildi. Aile hikayesinde özellik yoktu. Akrabalık mevcut değildi. Fizik muayenede vücut ağırlığı 21 kg (10-25p), boyu 114 cm idi (3-10 p). Fizik muayenesinde derin tendon refleksi (DTR) yanıtı dışında normal bulgular saptandı. Yapılan biokimyasal analizlerde AST 34 İU, ALT 24 İU, total kolesterol 61 mg/dl (N: 122-209), trigliserid 68mg/dl (N: 35-114), LDL-kolesterol 19 mg/dl (N: 60-150), VLDL-kolesterol 14 mg/dl(N: 20-45), HDL-kolesterol 28 mg/dl (N: 35-84) bulundu. Annenin lipid profilinde, total kolesterol 106 mg/dl (N: 125-212), trigliserid 41 mg/dl (N: 40-128), LDL-kolesterol 37 mg/dl (N: 70-170), VLDL-kolesterol 8 mg/dl (N: 20-60), HDL-kolesterol 61 mg/dl (N: 35-65) saptandı. Babanın lipid profilinde total kolesterol 200 mg/dl, trigliserid 150 mg/dl, LDL-kolesterol 100 mg/dl, VLDL 15 mg/dl, HDL-kolesterol 85 mg/dl saptandı. Kardeşinin lipid profilinde total kolesterol 125 mg/dl, trigliserid 41 mg/dl, LDL-kolesterol 80 mg/dl, VLDL 18 mg/dl, HDL-kolesterol 62 mg/dl saptandı. Apolipoprotein-beta (apoB) düzeyi hastada 10 mg/dl (N: 74-98 mg/dl), anede 25 mg/dl (N: 74-98 mg/dl), babada 80 mg/dl, kardeşinde 90 mg/dl saptandı. Hastanın tekrarlanan dışkı örneklerinde parazit yumurtalarına rastlanmadı; ancak Bol mikrotarda yağ partiküllerine rastlandı. Hastanın kranial MR incelemesi normal sınırlarda idi. Karaciğer ultrasonografisinde ekojenite artışı ve grade 1 yağlanma tespit edildi. Olgunun indirekt oftalmoskopik muayenesinde retina ve optik disk doğal olarak izlendi. Antigliadin antikör testi, ter

testi, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri normal bulundu. Hastanın tam kan değerleri normal bulundu. Periferik yaymasında akantositoz tespit edilmedi.

Tartışma

FHBL, hipokolesterolemi durumlarında ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken apoB düzeylerinin düşüklüğü ile karakterize otozomal dominant olarak kalıtılan nadir bir hastalıktır. Hastamızın annesinin lipid profilinin hipobetalipoproteinemi ile uyumlu saptanması, babasının lipid profilinin normal saptanması nedeni ile olgu heterozigot FHBL kabul edildi. Heterozigot FHBL 'de LDL-kolesterol düzeyleri 50 mg/dl'ye eşit veya daha düşük, apoB düzeyleri ise normalden düşüktür (11,12). Olgumuzda LDL-kolesterol (19 mg/dl, N: 60-150), ve apoB düzeyleri düşük (10 mg/dl, N: 74-98 mg/dl) saptandı. Heterozigot bazı olgularda her iki alelde farklı bölgelerde mutasyon olursa hasta heterozigot olmasına rağmen atipik olarak homozigot hastaya benzer klinik bulgular ile başvurabilir (13). Olgumuzda da kolesterol ve apo-B düzeyleri heterozigot FHBL ile uyumlu olmasına rağmen, bu grup hastada olağan olmayan pis kokulu, köpüklü dışkılama gibi yağ emilim bozukluğu bulguları, ataksi ve derin tendon reflekslerinin (DTR) alınamaması gibi homozigot FHBL ile uyumlu nörolojik bulguları mevcuttu. Homozigot FHBL'li olgularda yağ malabsorbsiyonu ve yağda emilen vitaminlerin yetersizliğine bağlı klinik bulgular mevcuttur. Homozigot FHBL'li hastaların kliniği resessif abetalipoproteinemili (ABL) hastalara benzerdir (14). Literatürde bazı heterozigot FHBL'li olgularda intestinal mukoza anormalliği bildirilmesine rağmen bu olguların çoğunda dışkıdaki yağ miktarı normal bulunmuştur (15,16,17). Karaciğerde yağlanma bir olguda saptanmıştır (18). Literatürde benzer şekilde santral sinir sistemi problemleri olan heterozigot hipobetalipoproteinemili bir aile bildirilmiş ve bu durum kodominant kalıtıma bağlanmıştır (17,19). Yine literatürde, 24 yaşında, ilerleyen yürüyüş problemleri olan, erkek kardeşi ile amcasında da aynı bulgulara sahip olan, herediter spastik parapleji tanısı almış Türk olguda bildirilmiştir (20). Semptomatik geçici yağ malabsorbsiyonu bulguları olan 8 aylık bir erkek olguda ise heterozigot FHBL olmasına rağmen kronik diare ve gelişme geriliği bulguları saptanmıştır (15). DTR'sinde azalma veya kayıp, ataksi, proprioseptif anormallikler heterozigot FHBL'li hastalarda en sık saptanan nörolojik bulgulardır (2). FHBL tanısı ailede hasta bireylerin varlığında araştırma yaparken veya homozigot semptomatik olgularda tanının düşünülmesi ile konur. Ultrasonografi ile tesadüfen saptanan, açıklanamayan yağlı karaciğer olgularında heterozigot hipobetalipoproteinemi tanısı akılda bulundurulmalıdır

(10,18,21). Ailesel heterozigot hipobetalipoproteinemi, büyüme gelişme geriliğinin olmadığı durumlarda çocukluk çağında steatore yapan sebepler arasında akıldan tutulmalıdır. Diyetle yağın kısıtlanması ve yüksek doz E vitamini suplementasyonu ishal sıklığını azaltabilir ve

nörolojik komplikasyonların gelişmesini geciktirebilir veya önleyebilir. Olgumuz nadir rastlanması, heterozigot FHBL olgusu olmasına rağmen bu hastalarda nadir rastlanan yağ intoleransı ve nörolojik bulgularla seyretmesi dikkat çekici bulundu.

Kaynaklar

1. Burnett JR, Proos AL, Koutts J, Burnett L. Familial hypobetalipoproteinemia: a rare presentation to the lipid clinic; *Mcd J Aust*; 1993; 159: 272-274.
2. Munoz Torres M, Cano Romera A, Dominguez S, Cano Parra MD, Lobon JA, Escobar Jimenez F. Familial hypobetalipoproteinemia: description of a heterozygous form with important biochemical alterations. *Rev Clin Esp* 1991;188(2): 81-82.
3. Mars H, Lewis LA, Robertson ALJ, Butkus A, Williams GHJ. Familial hypobetalipoproteinemia: a genetic disorder of lipid metabolism with nervous system involvement; *Am J Med*; 1969; 46: 886-900.
4. Whitfield AJ, Marais AD, Robertson K, Barret PH, van Bockxmeer FM, Burnett JR. Four novel mutations in APOB causing heterozygous and homozygous familial hypobetalipoproteinemia. *Hum Mutat* 2003;22(2): 178.
5. Yuan B, Neuman R, Duan SH, Weber JL, Kwok PY, Saccone NL, et al. Linkage of a gene for familial hypobetalipoproteinemia to chromosome 3p21.1 22; *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1699-1704.
6. Neuman RJ, Yuan B, Gerhard DS, Liu KY, Yue P, Duan S, et al. Replication of linkage of familial hypobetalipoproteinemia to chromosome 3p in six kindreds. *J Lipid Res* 2002; 43(3): 407-415
7. Strich D, Goldstein R, Levy E, Gilai A, Kazuni A, Freier S. Familial hypobetalipoproteinemia with steatorrhea and malabsorption. *Harefuah* 1991;121(9): 286-90.
8. Brusgaard K, Kjaersgaard L, Hansen AB, Husby S. New mutations in APOB100 involved in familial hypobetalipoproteinemia. *J Clin Lipidol* 2010; 4(3): 181-184.
9. Alapont Puchalt B, Prosper Sierra M, Ricart Alvarez E, Navarro Hervas M. Hepatic steatosis associated with heterozygous familial hypobetalipoproteinemia. *Gastroenterol Hepatol*. 2004 ;27(4): 256-9.
10. Castellano G, Garfia C, Gomez-Coronado D, Arenas J, Manzanares J, Colina F, Solis-Herruzo JA. Diffuse fatty liver in familial heterozygous hypobetalipoproteinemia. *J Clin Gastroenterol*. 1997 ;25(1): 379-82.
11. Rorna E, Klontza D, Kairis M, Pangalis A, Karpouzas J, Matsaniotis N. Familial hypobetalipoproteinemia; *Helv Paediatr Acta*; 1984;39: 145-151.
12. Cottrill C, Glueck CJ, Leuba V, Millet F, Puppione D, Brown WV. Familial homozygous hypobetalipoproteinemia; *Metabolism*; 1974; 23: 779-791.
13. Pulai JJ, Neuman RJ, Groenewegen AW, Wu J, Sconfeld G. Genetic heterogeneity in familial hypobetalipoproteinemia: linkage and non-linkage to the apoB gene in Caucasian families. *Am J Med Genet* 1998; 76: 79-86.
14. Schonfeld G. The hypobetalipoproteinemias. *Annu Rev Nutr* 1995;15: 23-34.
15. Levy E, Roy CC, Thibault L, Bonin A, Brochu P, Seidman EG. Variable expression of familial heterozygous hypobetalipoproteinemia: transient malabsorption during infancy; *J Lipid Res* 1994; 35: 2170-2177.
16. Fosbrooke A, Choksey S, Wharton B. Familial hypobetalipoproteinemia. *Arch Dis Child*; 1973; 48: 729-732.
17. Linton MF, Farese RV Jr, Young SG. Familial hypobetalipoproteinemia. *J Lipid Res* 1993 ; 34: 521-541.
18. Mehta NN, Desai HG. Persistent transaminase elevation due to heterozygous (familial) apolipoprotein B deficiency. *Indian J Gastroenterol* 1997;16(4): 158-159.
19. Kairamkonda V, Dalzell M. Unusual presentation of three siblings with familial heterozygous hypobetalipoproteinaemia. *Eur J Pediatr* 2003;162(3): 129-131.
20. Hooper AJ, Akinci B, Comlekci A, Burnett JR. Familial hypobetalipoproteinemia in a Turkish family with hereditary spastic paraplegia. *Clin Chim Acta* 2008; 390: 152-155.
21. Katsuda S, Kawashiri MA, Inazu A, Tada H, Tsuchida M, Kaneko Y, et al. Apolipoprotein B gene mutations and fatty liver in Japanese hypobetalipoproteinemia. *Clin Chim Acta* 2009; 399: 64-68.