

GENÇLİK ÇAĞINDA KORONER YETERSİZLİĞİ VE AORT STENOZU İLE KENDİNİ GÖSTEREN HOMOZİGOT TİP II AİLEVİ HİPERLİPOP-ROTEİNEMİ

Dr. Özden VURAL (x)
Dr. Necip ALP (xx)
Dr. Lütfi GÖKMEN (xxx)
Dr. Fikret DEMİRCİ (xxx)
Dr. Mehmet GÜNDOĞDU (xxxx)

ÖZET:

27 yaşında angina pectoris, aort stenozu, tendinoz ve tuberoz xanthomlar, xanthelasma palpebrarum, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi, hiperbetalipoproteinemi gösteren tip IIa hiperlipoproteinemi vak'ası ile ebevyn ve çocuklarının bulguları sunuldu, Daha sonra hastalığın atogenez, klinik ve laboratuvar bulguları tartışıldı.

GİRİŞ:

Hiperlipoproteinemiler, plazmada kolesterol, fosfolipid, trigliserid, serbest yağ asidi gibi maddelerin artması ile (1) karakterizedir. Bu metabolik bozukluk, Fredrickson'a göre (5) ana gruba ayrılır. Bunların arasından familyal hiperkolesterolemi, hiperbetalipoproteinemi, ailevi hiperkolesterolemik xanthomatosis gibi isimlerle adlandırılan tip II hiperlipoproteinemi; serum kolesterol seviyesinde yükselme ile birlikte xanthelasma, tendinoz ve tuberoz xanthomlar, arkus kornea juvenilis ile karakterize, atheroskleroz oluşumunu hızlandıran, miyokard infarktüsünden erken ölüme yolaçan lipid metabolizmasının bir bozukluğudur. (2) Bu tip hiperlipoproteinemi primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. (3). Sekonder tip II hiperlipoproteinemi nedenleri arasında nefrozlar, akut porfiriler, hipotiroidi, glikojen depo hastalıkları, diabetes mellitus, hiperkalsemi, konjenital safra yolları atrezisini saymak mümkündür (4).

(x) Ata. Üni. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı Öğ. Üy. (Prof.Ddr).

(xx) Ata. Üni. Tıp Fakültesi İç Hast. Bilim Dalı Yardımcı Doçenti

(xxx) Ata. Üni. Tıp Fak. İç Hast. Bilim Dalı Asistanları

(xxxx) Ata. Üni. Tıp Fak. İç Hast. Bilim Dalı Uzmanı

Primer hiperbetalipoproteinemiler ise homozigot ve heterozigot şekil olarak ikiye ayrılır (1). Heterozigot şekil pek nadir değilse de homozigot şekli nadirdir ve çocukluk çağlarında koroner vasküler hastalık, hiperkolesterolemik xanthomatozlarla manifest hale gelir (2).

Ailevi hiperlipoproteinemi tip II nin bütün bulgularını taşıyan homozigot bir hastamız ile bunun yedi, dört ve bir yaşlarındaki üç çocuğu ve ebeveynlerindeki bulguları bu yayınıımızda bildirmek ve tartışmak istiyoruz.

VAK'A TAKDİMİ:

Vak'amız 27 yaşındada Y.T. 4939/4935 protokol ile yatan, Yusufeli doğumlu bayan hasta.

Hikâyesi: Çocukluğundan beri göz kapaklarında sarı renkte lekeler ve 10 yaşından beri de zaman zaman göğsünde 1-2 dakika devam edip geçen ağrıların olduğunu belirten hasta iki yıldan beri göğüs ağrılarının sıklaştığını ve ağrıların yol yürümekle, merdiven çıkmakla, ağır iş yapmakla ortaya çıktığını, göğsünün ön orta kısmından başlayıp boynuna, sol omuzuna ve koluna doğru yayıldığını, önce-leri 1-2 dakika sürüp geçen bu ağrıların son birkaç aydan beri 10 dakika ve daha fazla devam ettiğini bildirdi. Bu şikâyetle gittiği doktorun verdiği isordil 5 mg hapi kullanınca bu ağrının azaldığını ve kaybolduğunu ifade eden hasta, 7-8 yaşlarında iken vücudunun çeşitli yerlerinde şişliklerin olduğunu ve bunların giderek büyüdü-ğünü belirtti. Bu şikâyetlerle kliniğimize müracaatı sonucu yatırıldı (fotograf 1)

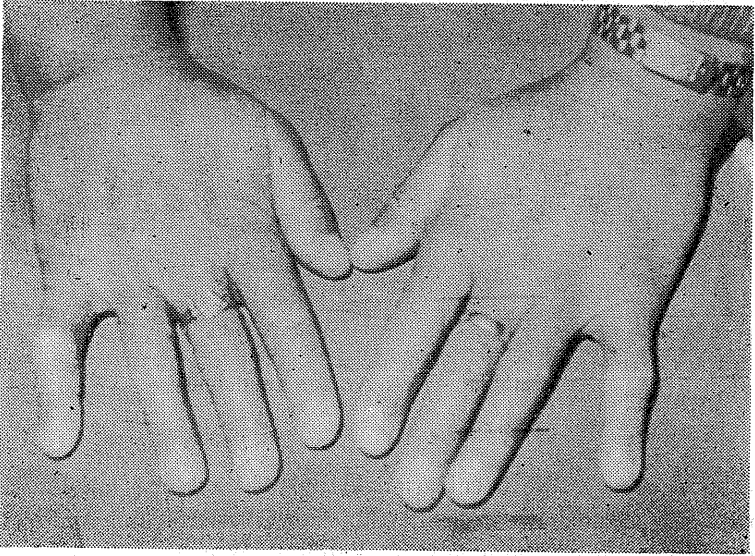


Fotograf - 1 : Göz kapaklarında xanthelasma

Fizik Muayene: Genel durum iyi. T.A.: 40/90 mmHg. Göz kapaklarında bilateral sarı renkte xantheleşmeler, vücudun muhtelif yerlerinde özellikle ellerin distal ve intermediyer falanxları üzerinde, gluteal bölgelerde, her iki ayak sırtında, ayak tabanında çapları 1 cm'den 4 cm'ye kadar değişen sarı turuncu renkte, sert, ağrısız, deriden kabarık xanthomlar, kornea çevresinde beyaz halka (arkus kornea juvenilis) mevcuttu.

Dolaşım sisteminde nabız normal hudutlarda olup, T.A.: sağ kolda 140/90 mmHg, sol kolda 130/90 mmHg idi. Kalb yetersizliğine ait bulgular gözlenmiyordu. Kalb palpasyonu ve perküsyonla normal sınırlarda idi, oskültasyonda, boyuna doğru yayılan sağ ikinci interkostal aralıkta daha net olarak duyulan 3/6 şiddetinde sistolik suflı mevcuttu.

Karın muayenesinde kosta kenarını 4-5 cm geçen orta sertlikte, ağrısız, üzeri düz, keskin kenarlı hepatomegali mevcuttu. Bunların dışında sistem muayenelerinde patoloji yoktu. Göz dibi normal olarak değerlendirildi. (fotoğraf)II



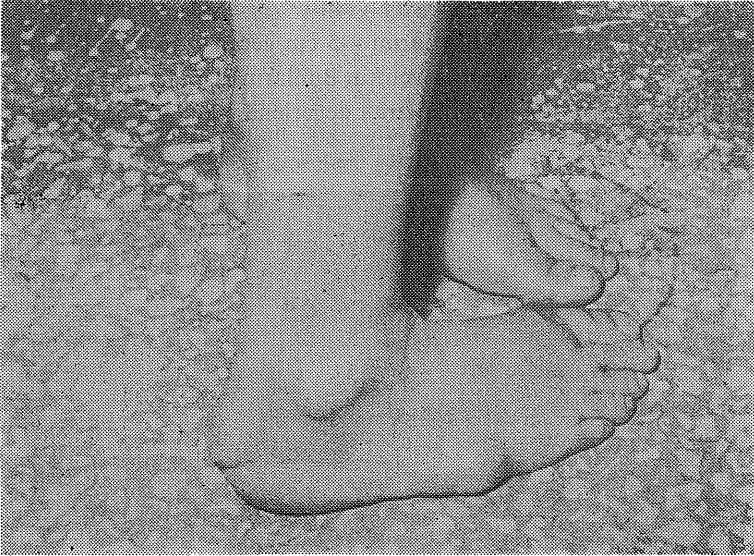
Fotoğraf - II : Ellerde xanthomla

Laboratuvar Bulguları: Kan sayımı normaldi. Kanda sedimantasyon hızı 1. saatte 50, ikinci saatte 85 mm ile orta derecede yüksekti. Plazmada total protein % 8,7 gr, Albumin % 5,5 gr., globulin % 3,2 gr., total lipid % 2869 mg., kolesterol % 532 mg. idi.

Lipoprotein elektroforezinde serbest yağ asidi % 10,9, alfa lipidler % 10,6 betalipidler % 72,2, prebetalipidler % 4,6, gamma lipidler % 0,8 idi.

Hastaya şeker yükleme testi yapıldı. Total lipid, kolesterol seviyelerinde önemli bir değişiklik olmadı. Yağlı yemeklerden sonra da total lipid ve kolesterol seviyelerinde değişiklik gözlenmedi. SGOT 15, SGPT 15 Ü idi. Miyokardda taze hasarı gösterecek herhangi bir enzim yüksekliği mevcut değildi. Hastanın açlık kanı 24 saat + 4°C de bekletildikten sonra plazmanın berrak olduğu gözlendi. Teleda kalb hudutları normal, bronkovasküler gölgeler tabii idi.

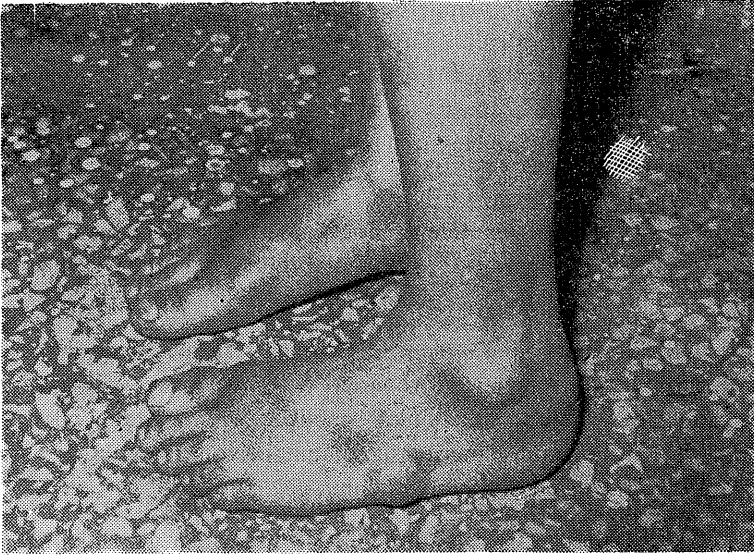
EKG de aks +90°, D₂₋₃, aVF, V1-4-5-6 da T dalgası negatif, V 4-5-6 da ST çökük, ayrıca hafif sol ventrikül hipertrofisine ait bulgular gözleniyordu. (Fotograf III)



Fotograf - III : Ayakda xanthamlar

Hastanın ebeveyni ve çocuklarındaki bulgular tabloda sunulmuştur. Anne ve babada kan akrabalığı mevcut değildi, kan kolesterol düzeyinde hafif artma mevcuttu. Sistem muayenelerinde klinik patoloji yoktu. Hastamızın, 7,4 ve 1 yaşlarındaki çocuklarının muayenesinde de patolojik durum gözlenmedi. Kan tetkiklerinde total lipid ve kolesterol seviyelerinde yükselme tespit edildi. Anne ve babanın EKG lerinde koroner yetmezliği tespit edilemedi (Tablo II). Bu bulgulara göre ebeveynler heterozigot hiperbetalipoproteinemi olarak düşünüldü.

Çocuklarda total lipid ve kolesterol seviyesinde yükselme oluşu , ancak EKG, telenin normal oluşu, ayrıca klinik tezahürlerin saptanamayışı heterozigot hiperbetalipoproteinemi düşünmemize neden olan faktörlerdi. (Tablo II) Fotograf IV



Fotoğraf - IV Ayakda xanthamlar

TARTIŞMA

Hiperlipoproteinemiler plazmada kolesterol ve çeşitli yağların artmasıyla karakterli bir metabolik bozukluktur. Kanda kolesterol, fosfolipid (nötral yağ), serbest yağ asidi gibi çeşitli yağlar mevcuttur. Bunların toplamı total lipidi teşkil eder. Bu lipidler plazmada bir protein molekülüne bağlıdır. Lipidlerle proteinlerin birleşmesi sonucu oluşan bu moleküllere lipoprotein denir. Plazmada 4 grup lipoprotein mevcuttur. (5): Bunlar şilomikronlar, betalipoproteinler, prebetalipoproteinler ve alfalipoproteinlerdir. Dansitelerine göre bu lipoproteinlerin eşanlam simleri şöyledir: (Tablo I)

| <u>Lipidogram</u> | <u>Santrifüj</u> | <u>Dansite</u> |
|--------------------|------------------|----------------|
| Şilomikronlar | Şilomikronlar | 0.95 den küçük |
| prebetalipoprotein | VLDL | 0.95-1.006 |
| betalipoprotein | LDL | 1.006-1.063 |
| alfalipoprotein | HDL | 1.063-1.021 |

Tip Ila hiperlipoproteinemide düşük dansiteli lipoproteinler (LDL-betalipoprotein) artmıştır. Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL-prebetalipoprotein) artmamıştır(6). Vak'amızda da beta lipoproteinlerde artma gözleendiği halde alfa lipoprotein seviyesinde yükselme gözlenmemiştir. Tip IIB de ise VLDL de artmıştır. Vak'amızda bu durum satanamadığından tip Ila grubuna girmektedir.

Tip 11a hiperlipoproteinemilerde hasta kanı 24 saat +4°C de bekletilirse plazmanın berrak olduğu görülür. Tip 11b de ise VLDL artmış olduğundan açlık plazması bulanıktır ve 24 saat +4°C de bekletilmekle de bulanıklık kaybolmaz (6). Vak'amızın açlık kanı 24 saat +4°C de bekletildiğinde plazmanın berrak olduğu görüldü. Bu da vak'amızın tip 11a grubunda olduğunu destekleyen bulgulardan biriydi.

Tip 11a hiperlipoproteinemide lipidogram yapılırsa beta bandında genişleme görülür. Tip 11b de ise hem beta ve hem de prebeta bandında genişleme mevcuttur (5). Vak'amızdan sadece beta bandından genişleme gözlemlendi.

Hiperlipoproteinemi tip 11a da arkus kornea, xanthelasma palpebrarum, tendinoz ve tuberoz xanthomlar, koronerlerde, periferik ve serebral damarlarda erken arterioskleroz bulunur ve bunlar gençlik çağında ortaya çıkar (4). Yine bu tip hiperlipoproteinemilerde eritrosit sedimentasyon hızı yüksek olarak bulunmuştur (6). Vak'amızda da bütün bu bulguları gözledik.

Erken atheroskleroza yol açan hiperlipoproteinemiler genellikle tip 11 ve 111 dür. Tip IV de de bu risk vardır. Ancak bu tip 11 ve 111'e nazaran daha azdır. Vak'amızda koroner yetersizliğinin ve aort stenozunun mevcut oluşu tip 11 ve 111 hiperlipoproteinemiye düşündürdü. Tip II de plazma berrak, tip III de ise bulanık veya berrak, tip II de kolesterol çok artmış, trigliseridler normale yakın artmış, tip III de ise trigliseridler çok artmış oluyordu ve glikoz tolerans testi tip II de normal, tip III de ise ekseriya bozuk olarak bulunur (2). Bu değerlendirmelere göre vak'amız tip II ye uymaktadır.

Fredrickson ve Levi'ye (7) göre tip 11'nin homozigotları için 2 major kriter gerekir: 1) Düşük dansiteli lipoproteinlerin heterozigotlardakinin 2 katı olarak artması, 2) Hem anne ve hem de babada tip 11 tarzında lipoprotein değişikliğinin saptanması. Minör kriterler ise: 5 tanedir: 1) Plazma kolesterol seviyesinin % 500 mg üstünde olması, 2) Trigliserid düzeyinin % 50-500 mg arasında olması, 3) Xanthomların 10 yaşından önce belirmesi, 4) Vasküler hastalığın 20 yaşından önce belirmesi, 5) Fenekopilerin elimine edilmiş olması.

Hastamızda tabloda da görülebileceği gibi betalipoproteinler artmıştı. Kolesterol anne, baba ve çocuklara nazaran 2 misli bir artış gösteriyordu. Xanthomlar ve xanthelasmalar küçük yaşlarda ortaya çıkmıştı. Koroner yetersizliği ve tipik aort stenozuna ait üfürümün oluşu, plazmanın berrak olması, açlık kan şekeri ve glikoz tolerans testinin normal, oluşu, diyetten kolesterol seviyesinin etkilenmeyişi, eritrosit sedimentasyon hızının yüksek oluşu, betalipoprotein artışı, EKG deki sol ventrikül hipertrofisi ve T dalgası negatifleşmeleri vak'amızı diğer tip hiperlipoproteinemilerden ayırdedici özellikleri teşkil etmekteydi. (Tablo II)

Aile içi incelemelerimize göre anne ve babada klinik bulgu yoktu. Kolesterol ve total lipid seviyeleri artmıştı. Vak'amızın üç çocuğunda da klinik muayenede

patoloji mevcut değildi. Ancak kolesterol ve total lipid seviyeleri yüksek olarak bulunmuştu. Fredrickson ve Levi'ye (7) göre vak'amızın çocukları heterozigottular. Ancak bunlarda 10 yaşından önce xanthomlar ortaya çıkar, 20 yaşından önce de koroner yetersizliği oluşursa homozigot olarak kabul edilirler.

Arkus kornea fosfolipid, kolesterol, trigliseridler ve yağ asitlerinin korneada birikmesi sonucu oluşur(4).

Vak'amızda olduğu gibi xanthom, aort stenozu, koroner yetersizliği, kombinasyonu konusuna Cook ve arkadaşları değinmişlerdir (8. Aort kapağındaki kolesterol ve lipid depolanmaları aort stenozuna yol açmaktadır (9). Yurdumuzda Efe ve arkadaşları ailesi, tam olarak incelenemeyen, kolesterol ve total lipidi yüksek, 27 yaşında şikayetleri başlamış olan xanthomlu, serumu berrak 32 yaşındaki bir kadında lipid plaklara bağlı bir aort stenozu vak'asını bildirmişlerdir (10).

Heterozigot hiperbetalipoproteinemilerde koroner yetersizlik homozigotlara nazaran geç, diğer populasyona göre erken belirir (4). Slack ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada heterozigot tip 11 hiperlipoproteinemili hastalarda koroner yetersizliğinin başlama yaşı erkeklerde 43. kadınlar 53 olarak bildirilmiştir. Homozigotlarda bu yaş daha küçüktür.

Tip II tarzında betalipoprotein artışının mekanizması henüz aydınlatılamamıştır. Tip II değişikliği gösteren kişilerde LDL yaşama süresi daha uzun bulunmuştur. Ancak betalipoprotein sentezinde artma mı, yoksa katabolizmada azalmamı olduğu konusu tartışmalıdır.

Heterozigot vak'alarda genellikle doymamış yağlardan zengin, doymuş yağla kolesterolden fakir diyetin plazma kolesterol düzeyini 2-5 haftada % 15-30 civarında azalttığı bildirilmiştir. (7). Ancak homozigotlarda böyle bir durum saptanamamıştır. Vak'amızda da diyetle kolesterol seviyesinde herhangi bir değişiklik gözlemedik.

Hastanın üç çocuğunun erken tedavisi ve bunların yaşamlarının incelenmesi bize ileride gelişecek ateroskleroz üzerine ne derece etkili olabileceğini gösterecektir.

TOPAL AİLESİNE AİT BULGULAR (Tablo II)

| | yaş | total lipid | kolesterol | beta lipid | xanthom | Angina pectoris | EKG | Tele |
|-------------|-----|-------------|------------|------------|---------|-----------------|-----|------|
| Baba | 52 | 1040 | 260 | — | — | — | N | N |
| Anne | 49 | 948 | 293 | — | — | — | N | N |
| Kız (Hasta) | 27 | 2869 | 532 | %73 | + | + | + | N |
| 1. Torun | 7 | 948 | 212 | %44 | — | — | N | N |
| 11. Torun | 4 | 989 | 251 | %40 | — | — | N | N |
| 111. Torun | 1 | 989 | 212 | %25 | — | — | N | N |

SUMMARY

FAMILIAL HYPERLİPOPOTEİNEMİA TYPE II A

A case of twenty seven years old type IIa hyperlipoproteinemia which has has the presenting symptoms and signs of aort stenosis, xanthomas, xanthelasma palpebrarum, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, excessive hyperbetalipoproteinemia; and her relative's signs are given in this discussion. Then, pathogenesis, signs and laboratory data are discussed.

KAYNAKLAR

- 1- Fredrickson, D.S., LESS, R.S.: A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation.*, 31:321-327, 1965.
- 2- Type II hyperlipoproteinemia. Myant NB. et al, *Clin Endocrinal Metabol*, 2: 81-109, Mar 73(49 ref).
- 3- Classification of hyperlipoproteinemias, Cobet L. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 78: 297-302, Apr 74.
- 4- Braunwald. A text book of Cardio vascular Medicine. W.B. Saunders Company Philadelphia-London-Toronto. p: 1251-1259.
- 5- Hyperlipidemia and coronary artery disease. Principles of diet and drug treatment. Kuo PT. *Med Clin North Am* 58:351-62 Mar 74.
- 6- Beta and prebeta lipoproteins in coronary disease and hyperlipoproteinemia. Billimoria jd, et al. *Atherosclerosis* 33(1), 141-4 May 79.
- 7- Fredrickson, D.S., Levy, R.I., in Standbury, J. B. Wyngaarden, J.B., Fredrickson, D.S.: *The metabolic Basis of Inherited Disease*. New York, Mc Graw-Hill Book Company. 1972.p. 545-615.
- 8- Cook, G.D., Smith, H.L. Giesen, C.W., Berdez, G.L. XXanthoma tuberosum aortic stenosis, coronary sclerosis and angina pectoris. *Amer. J. Dis. Child.*, 73: 326, 1947.
- 9- Onat, T., Arısoy, N., Eskinazis, N.: Ailve hiperbetalipoproteinemi (Tip II) Çocukluk çağında Koroner Yetersizlik ve Aort stenozu Gösteren Homozigot Şekli. *Cerrahpaşa Tıp Fak. Derg.* 10:60-68, 1979
- 10- Efe, S., Halaç, C., Abbasoğlu, S., Apaydın., S., Yücel, F.A. , Bengiserp, S.P.: Xanthomatik valvulopati ve 10 vak'a münasebeti ile xanthomatozlara genel ba,ış. *İstanbul Çocuk Hast. Tıp Bülteni*. Sayı 2: 1-33, 1962.