



OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Ailesel hiperkolesterolemi: olgu sunumu

Familial hypercholesterolemia: case report

Muhammet Adıgüzel¹, Şerife Aleyna Yapıcı¹, Deniz Kor²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi 2022;2(1):23-26

Abstract

Familial Hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant genetic lipoprotein metabolism disorder with high LDL (low-density lipoprotein) levels in the serum, manifested by cholesterol accumulation in the skin and tissues, and increases the risk of early cardiovascular disease. If patients with hypercholesterolemia are treated early, the risk of future atherosclerosis can be significantly reduced. Xanthomas are visibly deformed cholesterol deposits that develop after prolonged exposure to high serum low-density lipoprotein cholesterol concentrations. In this article, a 17-year-old female patient with homozygous familial hypercholesterolemia with diffuse xanthomas was evaluated in the light of the literature. In laboratory examinations of our patient, plasma cholesterol levels were very high. There was no systemic disorder accompanying the skin lesions. When our case was diagnosed with homozygous familial hypercholesterolemia and treated regularly with diet, medication and lipid apheresis, it was observed that clinical and biochemical improvement was observed. In our case report, we wanted to emphasize once again that xanthomas can improve rapidly with effective treatment and surgery should not be performed.

Keywords: Hypercholesterolemia, xanthoma, homozygous familial hypercholesterolemia

Öz

Ailesel Hiperkolesterolemi (AH), serumda yüksek LDL (low-density lipoprotein) düzeyleri görülen, deride ve dokularda kolesterol birikmesi ile kendini gösteren ve erken kardiyovasküler hastalık riskini arttıran otozomal dominant karakterde genetik bir lipoprotein metabolizması bozukluğudur. Hiperkolesterolemili hastalar erken dönemde tedavi edilirse, ileride gelişebilecek ateroskleroz riski ciddi derecede azaltılabilir. Ksantomlar, yüksek serum düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol konsantrasyonlarına uzun süre maruz kaldıktan sonra gelişen, gözle görülür şekilde deforme olan kolesterol birikintileridir. Bu makalede homozigot ailesel hiperkolesterolemili yaygın ksantomları olan 17 yaşında kız hasta literatür ışığında değerlendirildi. Hastamızın laboratuvar incelemelerinde plazma kolesterol düzeyleri çok yüksekti. Deri lezyonlarına eşlik eden sistemik bozukluk yoktu. Olgumuzun homozigot ailesel hiperkolesterolemi tanısı alıp diyet, ilaç ve lipit aferezi ile düzenli tedavi edildiğinde klinik ve biyokimyasal olarak düzeldiği görülmüştür. Olgu sunumumuzda ksantomların etkin tedavi ile hızla düzelebildiği, cerrahi yapılmaması gerektiği bir kez daha vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar kelimeler: Hiperkolesterolemi, ksantom, homozigot ailesel hiperkolesterolemi

GİRİŞ

Hiperkolesterolemi, nefrotik sendrom, diabetes mellitus ve hipotiroidizm gibi bir hastalığa ikincil olarak gelişebileceği gibi ailesel de olabilir. Ailesel Hiperkolesterolemi (AH) olgularının %85'ten fazlası karaciğerde genetik olarak LDL reseptörlerinin olmaması ya da işlev yetersizliği sonucu gelişen

genetik bir metabolik bozukluktur. Homozigot AH prevalansı daha önce 1.000.000'da 1 olarak tahmin ediliyorken genetik analizlerin yaygınlaşması sonrası 170.000 ila 300.000'de 1, heterozigot AH'in ise 200-300'de 1 görüldüğü düşünülmektedir¹. AH'ye Apolipoprotein B (Apo B), Pro-protein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) veya daha nadiren LDLR Adaptör protein 1 (LDLRAP1) proteinlerini kodlayan genlerde mutasyonlar neden olabilir. AH,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Şerife Aleyna Yapıcı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye

Geliş tarihi/Received: 02.05.2022 Kabul tarihi/Accepted: 14.06.2022

kendini serum kolesterol düzeylerinin aşırı yükselmesi ile gösterir. Buna bağlı olarak deride ve tendonlarda lipit yüklü histiyosit birikiminin izlendiği klinik olarak sarımsı, sert papül ve plaklarla karakterize ksantomlar, arter duvarlarında kolesterol birikimi ve erken yaşta kardiyovasküler hastalık risk artışı görülür^{2,3}. AH'nin heterozigot ve homozigot olmak üzere iki formu vardır. Homozigot formda heterozigot forma göre daha kolesterol seviyeleri çok daha fazla artmaktadır⁴. Bu yüzden klinik daha ağır seyretmektedir ve erken yaşlardan itibaren ciddi ateroskleroz başlamaktadır.

Homozigot AH; tedavi edilmemiş LDL düzeyinin 500 mg/dL (>13 mmol/L) üzerinde olması veya LDL 300 mg/dL (>8 mmol/L) üzerinde ve 10 yaşından önce ksantom veya her iki ebeveynde de yüksek LDL seviyelerinden birinin olması olarak tanımlanır. Heterozigot AH ise yüksek LDL seviyeleri ve ailede hiperkolesterolemi öyküsü veya bilinen AH, ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü, ekstremitelerde dokulara anormal kolesterol birikiminin fizik muayene bulgularından bir veya birkaçının olması şeklinde tanımlanır⁵.

AH'nin tedavisinde; diyet tedavisi, yaşam tarzı değişikliği, HMG-CoA redüktaz inhibitörü (statin), kolesterol emilim inhibitörü (ezetimib), safra asit sekestranı (kolestiramin-kolestipol-kolesevelam), PCSK-9 inhibitörü (alirocumab-evolocumab), Lomitapide, Mipomersen, LDL aferezi, karaciğer transplantasyonu yer alır⁶⁻⁸.

AH'nin çocukluk dahil olmak üzere yaşamın her döneminde görülebileceği unutulmamalıdır. LDL yüksekliği erken yaşta koroner arterioskleroz ve miyokard infarktüsüne yol açabileceğinden erken tanı ve tedavi önemlidir. Bu nedenle bizde AH homozigot tanısı koyduğumuz bir hastayı AH'nin her yaşta görülebileceğini vurgulamak ve bu konudaki farkındalığı arttırmak amacıyla tartışmak istedik.

OLGU

17 yaşında kız hasta, dizler ardından dirsekler ve parmakların ekstansör kısımlarına yayılan sarı, ciltten kabarık şişlikler nedeniyle başvurdu. Bu yakınmalarının 3-4 yıldır olduğu öğrenildi. Anne-babası 2. dereceden kuzen akrabayı.

Muayenesinde boy 164 cm (50-75 p), ağırlık 53 kg (75-90 p) idi. Bilateral ellerin proximal falankslarında, dirseklerde, dizlerde, aşil tendonlarında, sol ayak 5. parmakta ve gluteal bölgede en büyüğü 10 cm olan 18

tane ksantomu mevcuttu (Şekil 1). Göz çevresinde yaygın ksantalezma ve bilateral arkus lipemia vardı. Diğer sistem muayeneleri doğal idi.

Laboratuvar incelemelerinde total kolesterol: 776 mg/dl, LDL: 669 mg/dl, HDL: 37 mg/dl, VLDL: 19 mg/dl, trigliserit: 98 mg/dl saptandı. Kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Batın USG'de hepatomegali ve hepatosteatoz yoktu. Karotis doopler USG normaldi. Kardiyak değerlendirilmede eser mitral ve aort yetmezliği saptandı.

Olguda belirgin kolesterol yüksekliği, trigliserid değerinin normal olması, ksantomların varlığı, ikincil hiperkolesterolemiye neden olabilecek bir hastalık ve ilaç kullanımının olmaması nedeniyle ailesel hiperkolesterolemi düşünülen hastanın aile taramasında anne, baba ve kardeşte de LDL yüksekliği saptanan hastanın genetik analizinde LDLRL geninde daha önce tanımlı IVS16+5 G>T homozigot değişimi saptandı.

Hasta klinik ve laboratuvar bulguları ile homozigot AH tanısı aldı. Diyet ve düzenli egzersiz gibi yaşam şekli değişikliklerine ek olarak atorvastatin ve komplikasyonları engellemek amacıyla 2 haftada bir lipit aferezi başlandı. Olgumuzun estetik açıdan rahatsız olduğu, cerrahi istediği ksantomları düzenli tedavi ile geriledi.

Olgu sunumumuz hastadan aydınlatılmış onam formu alınarak hazırlanmıştır.



Şekil 1. Ksantom

TARTIŞMA

AH doğumda veya erken çocukluk çağında bulgu verir⁹. Prematür koroner arter hastalığı ile belirgin ilişkili olup, 50 yaşında tedavi edilemeyen erkeklerin yaklaşık yarısı, etkilenen kadınların % 25'inde koroner arter hastalığı görülür. Heterozigotlarda erişkin yaşlarda genelde aşıl tendonunda veya ellerin ekstansör tendonlarında ksantomlar görülür.

Homozigot AH hastalarında total kolesterol düzeyleri 650-1000 mg/dl arasında ve LDL kolesterol düzeyleri >600 mg/dl olarak seyredir¹⁰. Bu hastalarda azalmış HDL kolesterol ve normal trigliserit düzeylerine rastlanır. Plazma Lipoprotein A düzeyleri de sıklıkla yükselmiştir.

Homozigot AH olgularında ciddi kardiyovasküler olaylar yirmili yaşlarda hatta erken çocukluk döneminde ortaya çıkar¹¹. Yaşamın ikinci dekadında hayatı tehdit eden supravalyüler aort stenozu gelişebilir. Homozigot AH'li bireylerin çoğunda 5 yaşında el ve ayak parmak aralarında, diz ve dirseklerde yüzeysel ksantomlar gelişir. Ksantelezma göz kapağı çevresindeki lipit birikimleridir. Lipit birikimi korneada da olur ve erken başlangıçlı korneal arkusa neden olur. Ksantomlar ve korneal arkus AH için patognomoniktir ve 3-4 kat artmış kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir^{12,13}. Korneal arkus eğer 45 yaşından önce meydana gelirse Ailesel Hiperkolesterolemi için tanı koydurucudur. Ksantelezma veya tüberöz ksantom AH'ye özgü değildir fakat genç hastalarda bu bulgular görülürse AH akla getirilmelidir¹⁴. Buna karşılık bu fiziksel bulgulardan herhangi birinin görülmemesi tanıyı dışlamaz.

Kız cinsiyet, heterozigot formda kardiyovasküler komplikasyonlardan önemli ölçüde koruyucu bir etkenken, homozigot formda koruyucu değildir¹⁵. AH'de kardiyovasküler komplikasyonlar gelişmeden tanı konup tedavi edilmesi önemlidir. Bu nedenle AH hastalarında düzenli olarak lipit düzeyleri, karotis doppler ultrasonografi (USG), elektrokardiyogram, ekokardiyografi, efor testi ve anjiyografi yapılmalıdır¹⁶.

Tedavide hedef lipit düzeyi kardiyovasküler risk açısından değerlendirilir. Homozigot AH tanılı olgular kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskte yer alırlar. Bu nedenle tedavide amaç LDL'yi 130 mg/dl'nin altına düşürmektir¹⁷. Aferez tedavisindeki amaç ise homozigot hastalarda akut dönemde total kolesterol düzeyinde \geq %65 veya LDL'de \geq %70 düşme iken uzun süreli olarak TK

<270 mg/dl veya LDL < 250 mg/dl veya bazal değerlere göre TK'de %60'dan fazla, LDL'de %65'den fazla düşme sağlamaktır¹⁸. Tüm bu tedavilere rağmen bu hastaların yönetimindeki zorluklar nedeniyle yeni ve daha etkili tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bizim olgumuzda düzenli statin ve lipit aferezi tedavisiyle istenilen hedeflere ulaşıldı.

AH'de ilaçların etkisiz olması, LDL Kolesterol düzeylerinde yeterli düşme sağlanamaması, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmesi bu alandaki çalışmaları hızlandırmıştır. Son yıllarda genetik bozukluklar hakkındaki gelişmeler, biyomedikal teknolojideki ilerlemeler edinilmiş; genetik lipit ve lipoprotein bozukluklarının etkin yönetimi ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın önlenmesine yardımcı olmak için yeni terapötik seçenek geliştirilmiştir. Bunlardan PCSK9 monoklonal antikorlarından Evolocumab HeAH'lı 10 yaş üstü ve HoAH'lı 12 yaş üstü çocuklarda, Anjiyopoeitin-benzeri 3 (ANGPTL3)'ü inhibitörü rekombinant insan monoklonal antikor olan Evinacumab ise HoAH'lı 12 yaş üstü çocuklarda onaylı tedavilerdir. Ancak ülkemizde her iki tedavide henüz bulunmamaktadır. Bunlar dışında erişkinlerde onaylı olan birçok ilacın çocukluk yaş grubunda çalışmaları devam etmektedir. Yeni ilaçlar AH için umut vadetmektedir¹⁹.

Sonuç olarak, AH bilinenden çok daha sık görülen, tedavi edilmediği takdirde erken kardiyovasküler komplikasyon riskine neden olan bu yüzden erken tanı ve tedavisi önemli bir hastalıktır. Ksantom tedavisi, olası yağ embolileri nedeniyle cerrahi olmamalı, uygun tedavi ile lipit düzeyleri hedef düzeylere düşürüldüğünde ksantomların kaybolacağı unutulmamalıdır. Uygun ve başarılı tedaviler ile aterosklerotik kalp hastalığı gelişimi azaltılabilmektedir. AH ile ilgili son 20 yılda çok sayıda ilaç geliştirilmiş olup bunların çoğunluğunun subkutan verilmeleri dolayısıyla kullanım kolaylığı sağlamaları ve LDL kolesterolü etkin düşürmeleri nedeniyle umut verici gelişmelerdir.

KAYNAKLAR

1. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. Nat Rev Dis Primers. 2017;7:170-93.
2. Kavala M, Can B, Zindancı İ, Kocatürk E, Altıntaş S. Homozygote familial hypercholesterolemia (type IIa):

- A case presenting with cutaneous xanthomas. *Türkiye Klinikleri J Dermatol.* 2007;17:53-5.
3. Lee AP, William AN. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. In Nelson Textbooks of Pediatrics, 21st ed. (Eds RM Kliegman, JW St. Geme, NJ Blum, SS Shah, RC Tasker, KM Wilson): 3368-71. Philadelphia, Elsevier, 2020.
 4. İncecik F, Sangün Ö, Akçalı C, Güzelmansur İ. Ailesel hiperkolesterolemi. *Göztepe Tıp Dergisi.* 2006;21:210-2.
 5. Kayıkçıoğlu M. Homozigot ailevi hiperkolesterolemi. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2014;42:19-31.
 6. Cuchel M, Bruckert HN, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: New insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the consensus panel on hypercholesterolaemia of the european atherosclerosis society. *Eur Heart J.* 2014;21:2146-57.
 7. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation.* 2011;12:2202-7.
 8. Pisciotta L, Priore Oliva C, Pes GM, Di Scala L, Bellocchio A, Fresa R et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia and homozygous familial hypercholesterolemia: A phenotypic comparison. *Atherosclerosis.* 2006;188:398-405.
 9. Kwiterowich PO Jr, Frederickson DS, Levy RI. Familial hypercholesterolemia (One from of familial type II hyperlipoproteinemia): A study of its biochemical, genetic and clinical presentation in childhood. *J Clin Invest.* 1974;53:1237-49.
 10. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG et al. Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: Clinical guidance from the national lipid association expert panel on familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5:1-8.
 11. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2013;34:962-71.
 12. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJ. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas : A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2009;207:311-7.
 13. Wu R, Wong TY, Saw SM, Cajucom-Uy H, Rosman M, Aung T. Effect of corneal arcus on central corneal thickness, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma: the Singapore malay eye study. *Arch Ophthalmol.* 2010;128:1455-61.
 14. Sinan ÜY, Sansoy V. Ailevi hiperkolesterolemi: Epidemiyoloji, genetik, tanı ve tarama. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2014;42:1-9.
 15. Gagne C, Moorjani S, Brun D, Toussaint M, Lupien PJ. Heterozygous familial hypercholesterolemia relationship between plasma lipids, lipoproteins, clinical manifestations and ischemic heart disease in men and women. *Atherosclerosis.* 1979;34:13-24.
 16. Kayıkçıoğlu M, Kışmalı E, Can L, Payzin S. Long-term follow-up in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: 13-year experience of a university hospital lipid clinic. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2014;42:599-611.
 17. Daniels SR, Benuck I, Christakis DA. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary report. *Pediatrics.* 2011;128:213-56.
 18. Page MM, Bell DA, Hooper AJ, Watts GF, Burnett JR. Lipo-protein apheresis and new therapies for severe familial hypercholesterolemia in adults and children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28:387-403.
 19. Sunil B, Foster C, Wilson DP, Ashraf AP. Novel therapeutic targets and agents for pediatric dyslipidemia. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021;12:1-20.