



FAMİLYAL HIPOBETALİPOPROTEİNEMİLİ BİR OLGU

Dr. Gürhan Şişman, Dr. Mehmet Uçucu

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Bu yazıda familyal hipobetalipoproteinemili (FHBL) bir olgu sunulmaktadır. Otuzaltı yaşındaki kadın hasta üst karın bölgesindeki ağrı ile başvurdu. Olgunun serum total ve LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol seviyeleri normalin yansından daha azdı ve serum transaminazları iki kat artmıştı.

Karaciğer biyopsisiyle steatohepatit tanısına ulaşıldı. Serum total ve LDL kolesterol düşüklüğü ile birlikte giden karaciğer yağlanması olan hastalarda FHBL tanısı da akla gelmelidir.

• **Anahtar Kelimeler:** Familyal hipobetalipoproteinemi, steatohepatit, karaciğer biopsisi. *Nobel Med 2007; 3(1): 30-32*

ABSTRACT

A CASE WITH FAMILIAL HYPOBETALİPOPROTEINEMIA

In this report, we present a case with familial hypobetalipoproteinemia (FHBL). A 36-year-old woman was admitted to our hospital due to upper abdominal pain. The patient had plasma total and LDL cholesterol levels that were below half of normal and elevated

plasma transaminase levels. Liver biopsy revealed steatohepatitis.

FHBL should always be kept in mind for the etiology of fatty liver in patients with low total and LDL cholesterol levels.

• **Key Words:** Familial hypobetalipoproteinemia, steatohepatitis, liver biopsy. *Nobel Med 2007; 3(1): 30-32*

GİRİŞ

Otuzaltı yaşındaki kadın hasta karnın üst kısmında ağrı ve halsizlik yakınmasıyla başvurdu. Yakınmaları 2 yıldan beri devam ediyordu. Hasta yaklaşık dört yıldır karaciğer enzimlerindeki yükselme nedeniyle çeşitli doktorlar tarafından tetkik edilmiş ancak herhangi bir tanıya ulaşamamıştı. Fizik muayenede midklavikuler hatta 2 cm hepatomegali dışında patoloji yoktu. Hastanın boyu 1,65 metre ve ağırlığı 63 kilogramdı. Nörolojik muayene ve göz dibi incelemesi normaldi. Serum AST (aspartat transaminaz): 59 U/lit [N(normal): 15-40], ALT (alanin transaminaz): 96 U/lit (N:13-42) bulundu. Olgunun açlık kan şekeri, serum üre, kreatinin, ALP (alkalen fosfataz), GGT (gama glutamil transpeptidaz), total bilirubin, direk bilirubin, total protein, albumin ve gama globulin düzeyleri normaldi. Protrombin zamanı 13,9 saniyeydi (normali: 13,5 saniye; INR: 1,09). Serum CRP düzeyi: 1,3 mg/lit (N: 0-8) ve saatlik sedimantasyon hızı 10 mm bulundu. Periferik kan sayımında lökosit: 4500/mm³, trombosit: 146.000/mm³, hematokrit: %45,8, hemoglobin: 14,8 gr/dl, MCV (ortalama eritrosit volümü): 90 µm³ bulundu. Periferik kan yaymasında eritrosit morfolojisi normaldi. Transaminaz düzeylerindeki iki kat yükselmeyi açıklamak amacıyla ELİSA ile ölçülen HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total ve anti-HCV negatif bulundu. Otoimmün hepatit açısından ELİSA ile bakılan anti-düz kas antikorları, anti-mikrozomal antikor, anti-nükleer antikor ve anti-karaciğer böbrek mikrozomal antikorları negatifti. Saatlik sedimantasyon hızının 10 mm olması da otoimmün hepatitin karşılığı bir durum olarak değerlendirildi. Üst batin ultrasonografisinde karaciğer longitudinal uzunluğu 175 mm idi ve birinci evre düzeyinde karaciğer dansite artışı vardı. Hepatit işaretleyicilerinin ve otoimmün hepatiti düşündürebilecek antikorların negatif olması ve ultrasonografide karaciğer dansite artışının olması etyolojide karaciğer yağlanmasıyla ilgili getirdi. Serum total kolesterol 88 mg/dl (N: 150-220), total trigliserid: 45 mg/dl (N: 50-160), HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol: 31 mg/dl (N: 30-60), LDL kolesterol: 33mg/dl (N< 130) ve VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol: 19 mg/dl (N: 25-50) bulundu. Etiyolojiyi aydınlatmak amacıyla karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Biyopsinin patolojik incelemesinde 2-3. derece karaciğer parankim yağlanması, hafif iltihabi infiltrasyon ve orta derecede fibrozis bulundu. Serum lipid profili ve karaciğer biyopsisindeki bulgular göz önüne alındığında hastalığın ailevi hipobetalipoproteinemi olabileceği düşünüldü. Gaita incelemesinde makroskopik normaldi ve mikroskopik

incelemede eritrosit, lökosit ve parazit yumurtası ve kisti görülmedi. Üst batin ağrısını açıklamak için yapılan üst gastrointestinal endoskopide antral gastrit ve gastroözofagiyal reflüye bağlı birinci derecede özofajit vardı. Olgunun üç erkek kardeşi vardı. Bir erkek kardeşte benzer lipid profili bulunurken baba, anne ve diğer kardeşler bu açıdan normal bulundu. Lipid profili olgumuzla benzer olan kardeşin incelenmesinde karaciğer enzimlerinde iki kat artışla birlikte karaciğer biyopsisinde steatohepatit bulundu. Olguya 10 mg/kg dozunda ursodeoksikolik asit tedavisi başlandı. Bu tedavi ile bir ay sonra serum AST: 47 U/L, ALT: 51 U/L bulundu.

TARTIŞMA

Ailevi hipobetalipoproteinemi (FHBL) apoprotein B gen mutasyonu ile karakterize otozomal dominant geçişli bir hastalıktır ve 1/500 sıklıkta görülür.^{1,2} Apoprotein B eksikliği sonucu karaciğerden apoprotein B içeren VLDL kolesterol sentezi azalırken barsaklarda da şilomikronlar oluşmamaktadır.³ VLDL kolesterolün azalması öncüsü olduğu LDL kolesterolün de azalmasına yol açar. Hastalar bu mutasyon açısından heterozigot veya homozigot olabilirler.² Heterozigot olanlar genelde asemptomatik olup erişkin yaşta tesadüfen karşımıza çıkarırken homozigot olanlar çocuk yaşta barsaklardaki şilomikron sentezinin bozulmasına bağlı yağ malabsorpsiyonu, akantositoz, retinitis pigmentosa ve vitamin E eksikliğine bağlı ilerleyici nörolojik hastalıkla ortaya çıkar.² Olgumuz antral gastrit ve reflü özofajiti ile uyumlu olan semptomlar haricinde semptomsuzdu. Hastaların nörolojik hastalıkları düşündürcek yakınmaları, görme bozukluğu ve uzun süreli diyare anamnezi yoktu. Bu nedenlerle olgumuz klinik olarak heterozigot hipobetalipoproteinemi ile uyumluydu. Heterozigot hipobetalipoproteinemilerde genelde anormal fizik muayene bulgusuna rastlanmaz. Bazen karaciğer yağlanmasıyla ilgili olarak hepatomegali bulunabilir.² Olgumuzda da 2 cm hepatomegali dışında patolojik muayene bulgusu yoktu. Homozigot tiplerde görülebilecek nörolojik bulgular ve retinitis pigmentozayı ortaya çıkarmak için yapılan nörolojik muayene ve göz muayenesi normaldi.

FHBL'de laboratuvar değerlendirmesinde serum total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol ve VLDL kolesterolde düşüklük tesbit edilirken HDL kolesterol genelde normal veya hafif artmıştır.⁴ Heterozigotlarda LDL kolesterol ve total kolesterol normal düzeylerin yarısından daha az görülürken homozigotlarda total kolesterol 50 mg/dl sınırının da altına iner.^{1,5} Olgumuzda total kolesterol 88 mg/dl, LDL kolesterol →

33 mg/dl, VLDL kolesterol 19 mg/dl ve HDL kolesterol 31 mg/dl bulundu. Total kolesterol ve LDL kolesterol normal değerlerin yarısından daha azken HDL kolesterol normaldi. Bu bulgular heterozigot FHBL ile uyumluydu. Gaita direkt incelemesinde yağ partikülleri ve sindirilmemiş gıdaların görülmemesi ve periferik kan yaymasında akantositozisin olmaması da heterozigot FHBL ile uyumluydu.

FHBL hastalarında VLDL' nin sentez kusuruna bağlı olarak karaciğer yağlanması görülür.³ Heterozigot FHBL hastalarının karaciğerindeki yağ miktarının normal insanlara göre üç kat fazla olduğu bulunmuştur.⁶ Olgumuzda da dört yıldır tespit edilen 2-3 kat transaminaz yüksekliği vardı ve bunu aydınlatmak amacıyla yapılan üst batın ultrasonografisinde birinci derecede karaciğer dansite artışı ve karaciğer iğne biyopsisinde 2-3. derecede

karaciğer yağlanması, hafif inflamasyon ve orta derecede fibrozis bulundu.

FHBL tanısı otozomal dominant geçen düşük total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin varlığında düşünülür. Olgumuzun ailesi incelendiğinde üç kız kardeşten birinde benzer lipid profili varken diğer iki kız kardeş ve ebeveynlerde lipid profili normaldi. Bu durumda bizim olgumuzda hastalığın genetik geçişinin otozomal resesif olduğu düşünüldü. Bu bulgu literatür bilgileriyle uyumsuz bir durum olarak karşımıza çıktı.

Transaminaz artışı nedeniyle incelenen hastalarda plazma total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde düşüklük tespit edilirse FHBL'ye bağlı karaciğer yağlanması da akla gelmesi gereken tanılardan biri olmalı ve ailenin diğer bireyleri bu hastalık açısından taranmalıdır.

	İLETİŞİM İÇİN: Dr. Gürhan Şişman İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Samatya / İSTANBUL, sisman1981@yahoo.com
	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 02 / 11 / 2006 • KABUL TARİHİ: 21 / 12 / 2006

REFERANSLAR

- 1 Özgen AG. Lipid metabolizması. Aktüel Tıp [Metabolizma sayısı 1] 1997; 2: 269-279.
- 2 Linton MF, Farese RV Jr, Young SG. Familial hypobetalipoproteinemia. J Lipid Res 1993; 34: 521-541.
- 3 Mahley RW, Weisgraber KH, Farese RV Jr. Disorders of lipid metabolism. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (Eds). Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia, Saunders company. 2003: 1678-1679.
- 4 Whitfield AJ, Barrett PHR, Bockxmeer FMV, et al. Lipid disorders and mutations in the APOB gene. Clinical Chemistry 2004; 50: 1725-1732.
- 5 Welty FK, Hubl ST, Pierotti VR, et al. Atruncated species of apolipoprotein B (B67) in a kindred with familial hypobetalipoproteinemia. J Clin Invest 1991; 87: 1748-1754.
- 6 Mahley RW, Young SG. Hyperlipidemia: Molecular defects of apolipoproteins B and E responsible for elevated blood lipids. In Mockrin SC (ed). Molecular Genetics and Gene Therapy of Cardiovascular Disease. New York, Marcel Dekker. 1996: 173-207.
- 7 Tanoli T, Yue P, Yablonskiy D, et al. Fatty liver in familial hypobetalipoproteinemia: roles of the APOB defects, intra-abdominal adipose tissue, and insulin sensitivity. J Lipid Res 2004; 45: 941-947.