

Ailevi Hipobetalipoproteinemi*

Dr. Tufan Kutlu **, Dr. Süha Göksel ***, Dr. Fügen Çullu **, Dr. Tülay Erkan **,
Dr. Gülşen Özbay ***, Dr. Güngör T. Tümay **

ÖZET

Ailevi hipobetalipoproteinemi çocukluk çağı malabsorpsiyon nedenleri arasında oldukça nadir görülen otozomal kodominant geçişli bir hastalıktır. Bu hastalık apo B genindeki mutasyonlar sonucu plazmada anormal apo B proteinlerinin ortaya çıkması, kolesterol ve lipoprotein düzeylerinin düşmesi ile karakterizedir. Bu yazımızda 3 çocuğunda hipobetalipoproteinemi saptadığımız bir ailede çocuklara ilişkin klinik ve histopatolojik bulgular sunuldu.

Anahtar kelimeler : Ailevi hipobetalipoproteinemi, malabsorpsiyon, çocukluk çağı.

GİRİŞ

Ailevi hipobetalipoproteinemi çocukluk çağında oldukça seyrek görülen otozomal kodominant geçişli bir hastalıktır. Steatore ağırlıklı malabsorpsiyon tablosu, plazma kolesterol ve lipoprotein düzeyleri ile yağda eriyen vitamin düzeylerinde düşüklük bu hastalığın başlıca klinik bulgularıdır. Homozigot ve bileşik heterozigot kişilerde erken süt çocukluğu döneminde başlayan semptomlar yaş ilerledikçe silinebilir. Heterozigot kişiler ise genellikle asemptomatiktir.^{1,4}

Bu hastalıkta enterositlerde yağ birikimi sonucunda ince barsak mukozası endoskopik olarak beyaz renkli bir jöle ile kaplı görünümündedir.^{5,6} Mikroskopik incelemede ise villus yüzey epitelindeki enterosit sitoplazmalarında yağ vakuelleri saptanabilir.^{4,6}

Bu yazıda 3 çocuğunda hipobetalipoproteinemi saptadığımız bir ailede çocuklara ilişkin klinik ve mikroskopi bulgular sunuldu.

OLGU SUNUMU

Sekiz buçuk aylık erkek çocuk doğumdan hemen sonra başlayan kronik ishal, zayıflık ve kilo alamama yakınmaları ile getirildi. Aile anamnezinden anne ve babanın 2. derecede akraba oldukları, olgunun 9 yaşındaki ablası ile 4,5 yaşındaki ağabeyinde süt çocukluğu döneminde benzer yakınmaların bulunduğu ancak semptomların yaş ilerledikçe gerilediği, halen asemptomatik olan ablanın 1 yaşında kliniğimizde yatırıldığı, yapılan tetkikler ve ince barsak biyopsisi sonucunda kesin bir tanı konmadığı öğrenildi.

Fizik muayenede genel durum iyi, aktif, boyu 10. ağırlığı 3. persantilde olup hafif karın şişliği haricinde özellik yoktu. Nörolojik ve oftalmolojik bozukluk saptanmadı. Laboratuvar incele-

* Bu çalışma 5-9 Ekim 1994 tarihleri arasında İzmir Kuşadası'nda düzenlenen XI. Ulusal Patoloji Kongresi'nde poste olarak sunulmuştur.

** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Pediyatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı.

*** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

SUMMARY

Familial hypobetalipoproteinemia is a rare hereditary disorder that causes malabsorption in childhood. It is transmitted as an autosomal codominant trait and featured by abnormal synthesis of apo-B proteins in plasma and low levels of cholesterol and lipoproteins due to mutations in apo-B gene. We report the clinical and histopathological findings of three children of a family with hypobetalipoproteinemia.

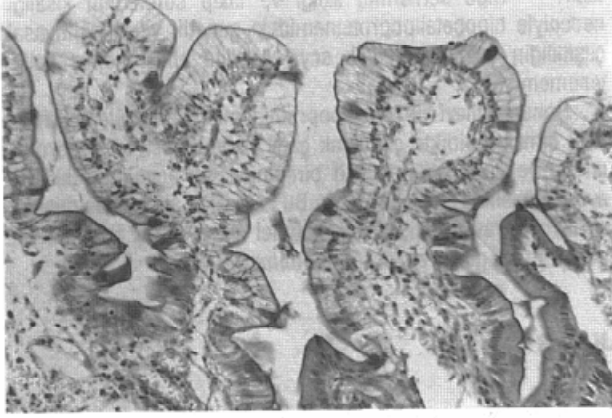
Key words : Familial hypobetalipoproteinemia, malabsorption, childhood

melerinde kan sayımı, periferik formülde eritrosit morfolojisi, elektrolitler, üre, kreatinin, transaminazlar, kolesterol, trigliserid ve fosfolipid düzeyleri normal sınırlarda bulundu. Serum VLDL (very low density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein) ve HDL (high density lipoprotein) düzeyleri düşük olarak saptandı. A vitamini normalin alt sınırında, E vitamini ise düşük düzeyde idi. Ter testi normal, gaitada pH: 6, redüktan madde (-), yağ (+) triptik ak-

Tablo 1 : Olguların laboratuvar bulguları

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Yaşı (yıl)	8.5/12	4.5	9
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Kız
Albumin(g/dl)	4.2	4.6	4.8
Kolesterol (mg/dl)	85	94	82
Trigliserid (mg/dl)	110	87	64
Fosfolipid (mg/dl)	181	173	180
HDL (mg/dl)	17	13	12
LDL (mg/dl)	46	64	57
VLDL (mg/dl)	22	17	13
A vitamini (ng/ml)	440		
E vitamini (µg/dl)	1.5		
Ter testi	(-)		
Ig G (mg/dl)	1140		
Ig A (mg/dl)	13		
Ig M (mg/dl)	143		
B 12 vitamini (µg/dl)	613		
Folik asit (µg/dl)	6.7		
Gaitada pH	6		
Redüktan madde	(-)		
Triptik aktivite	(+)		
Nişasta	(-)		
Yağ	(+)		

tivite (+) bulundu (Tablo 1). Endoskopik incelemede duodenum mukozasında granüler, beyaz süt rengi görünüm vardı. Alınan duodenal biyopsinin mikroskopik incelemesinde villus atrofi yoktu, ancak enterositlerde supranükleer ve subnükleer, fırçası kenarı bozan berrak vakuoller saptandı (Resim 1). Bu vakuoller Oil-red yağ boyası ile pozitif olarak boyandı.



Resim 1 : 8.5 aylık erkek olguya ait ince barsak biyopsisi. Villuslar düzenli olup, enterosit sitoplazmalarında berrak-şiş görünüm veren yağ birikimi mevcuttur. (PASx200; B:12796/92).

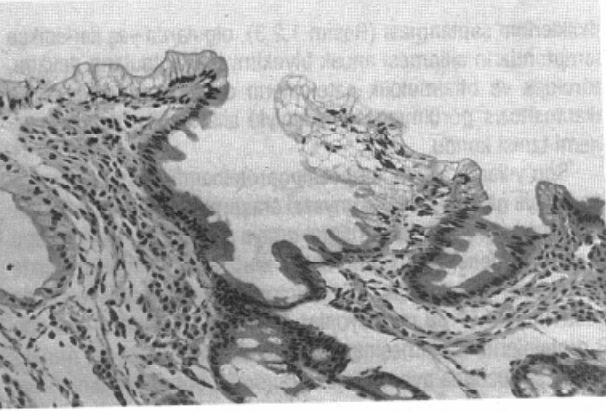
Ablanın 8 yıl önce yapılan ince barsak biyopsisi tekrar incelendiğinde benzer mikroskopik özellikler saptandı. Bunun üzerine diğer iki kardeşede endoskopi yapıldı ve duodenum mukozasında aynı süt rengi beyazlık gözlemlendi. Alınan biyopsilerin incelenmesinde de enterositlerde lipid vakuollerinin varlığı saptandı (Resim 2 ve 3). Bu 2 kardeşin serum lipoprotein düzeyleri de düşük bulundu. Üç kardeşe ait laboratuvar bulguları Tablo 1'de görülmektedir.

Sonuç olarak akraba evliliği olan bir ailenin 3 çocuğunda da süt çocukluğu döneminde başlayan malabsorpsiyon ve steatore varlığı, düşük serum lipoprotein düzeyleri, endoskopik incelemede gözlenen tipik ince barsak mukoza özellikleri, mikroskopik incelemede enterositlerde lipid birikimi saptanması, göz patolojisi ve nörolojik bozukluk olmayışı, periferik kanda akantositozis görülmemesi ve bulguların yaşla gerilemesi nedeniyle Ailevi Hipobetalipoproteinemi tanısı kondu. Olgularda serum apolipoprotein (apo) A, B ve E düzeyleri ve yapıları ile olası gen mutasyonları açısından inceleme yapmak mümkün olmadı.

TARTIŞMA

Ailevi hipobetalipoproteinemi 2. kromozomdaki apo B geninde oluşan mutasyonlar sonucu anormal apo B proteinlerini üretilmesi ile ortaya çıkar.³ Apoproteinler sağlıklı kişilerde VLDL-LDL ve şilomikronlar gibi lipoproteinlerin yapısında değişik oranlarda bulunurlar. Apoproteinlerdeki yapısal ve fonksiyonel bozukluk yağ emilimini, transportunu ve plazma lipoproteinlerinin miktar ve fonksiyonlarını etkiler.^{7,8}

Çocukluk çağında hipokolesterolemi yapan başlıca hastalıklar abetalipoproteinemi, hipobetalipoproteinemi, şilomikron inklüzyon hastalığı ve Tangier hastalığıdır.^{9,10} Bunlardan hipobetalipoproteinemi dışında diğerleri otozomal resesif geçişlidir. Hipobetalipoproteinemi ise otomozal kodominant geçiş göstermektedir.^{1,3,9,11}



Resim 2 : 9 yaşındaki kız olguya ait ince barsak biyopsisinde enterositlerde yağ birikimi (HEx200; B:1513/93).



Resim 3 : 4.5 yaşındaki erkek olguya ait ince barsak biyopsisinde enterositlerde yağ birikimi (HEx200; B: 1514/93).

Abetalipoproteinemi ise otomozal kodominant geçiş göstermektedir.^{1,3,9,11} Tangier hastalığı apo A içeren lipoproteinlerin etkilediği, retikuloendotelial sistemde kolesterol esterlerinin birikimi ile multiorgan tutulumu gösteren sistemik bir hastalıktır.⁹ Abetalipoproteinemi, hipobetalipoproteinemi ve şilomikron hastalığında ise plazma kolesterol düzeylerinin düşüklüğü yanısıra malabsorpsiyon, steatore ve ince barsakta makroskopik olarak saptanabilen yağ birikimi gibi ortak özellikler vardır.^{2,4,6,10,12} Abetalipoproteinemi bu hastalıkların en ağır şekli olup apo B içeren plazmalipoproteinlerinin yokluğuna bağlı olarak eritrositlerde akantositozis, A ve E vitamini eksikliği ile nörolojik ve oftalmolojik bozukluklarla beraber görülür.^{2,13} Bazı yazarlar tarafından hipobetalipoproteinemi ile şilomikron inklüzyon hastalığının Anderson hastalığı başlığı altında birleştirme eğilimi olmasına rağmen^{4,5,14} şilomikron inklüzyon hastalığının otozomal resesif geçişli olduğu, asıl bozukluğun enterositlerde şilomikron yapımı veya ekzositozundaki bozukluktan kaynaklandığı ve 2. kromozomdaki apo B lokusu ile ilişkili olmadığı öne sürülmektedir.^{9,12,15}

Anne-babanın akraba olduğu bir ailenin çocukları olan 3 olgumuzda da süt çocukluğu döneminde başlayan semptomların olması, benzer klinik, laboratuvar (Tablo 1) ve ince barsak deği-

şikliklerinin saptanması (Resim 1,2,3), olgularda yaş ilerledikçe semptomların silinmesi ancak biyokimyasal bulguların devamı, nörolojik ve oftalmolojik patolojilerin olmaması, eritrositlerde akantositozis görülmemesi nedeniyle ailevi hipobetalipoproteinemi tanısı kondu.

Son yıllarda ailevi hipobetalipoproteinemili hastalarda yapılan detaylı genetik ve biyokimyasal araştırmalar bu hastalığın ileri derecede çeşitlilik gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Hastalık apo B geninde genellikle "frame shift" mutasyonla olmakla birlikte "non sense", "missense" ve "splicing" şeklinde mutasyonlar da gösterilmiştir.^{3,16} Bu mutasyonlar genellikle normalden kısa apo B proteinlerini üretilmesine neden olmaktadır. Farklı tip mutasyonlar sonucunda aynı uzunlukta anormal apo B proteinleri ortaya çıkabilir.¹⁷ Önceleri mutasyonların hepatik apo B-100 proteininde bozulmaya yol açtığı düşünülmüşse de daha sonra apo B'nin intestinal formu olan apo B-48'deki kısalmanın has-

talığın patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür.¹⁴ Ancak normal apo B-100 ve apo B-48 proteinlerine sahip olan olgular da saptanmış olup^{6,18} günümüzde hipobetalipoproteinemili hastalarda apo B-2 ile apo B-89 arasında değişen 20'den fazla anormal kısa apo B tipi tanımlanmıştır.¹⁹ Bu farklı apo B proteinleri farklı plazma lipoproteinlerinde farklı dağılımlar göstermektedir.^{15,17,19} Olgu serilerinin azlığı ve takip sürelerinin kısalığı nedeniyle hipobetalipoproteinemideki genetik ve biyokimyasal çeşitliliğin hastalığın klinik seyri üzerine etkisi henüz belirlenmemiştir.

Sonuçta ailevi hipobetalipoproteinemi nadir görülen bir hastalık olmakla birlikte çocukluk çağı malabsorpsiyon sendromlarının ve enterositlerde yağ birikimine yol açan hastalıkların ayırıcı tanısında akla gelmelidir. Bu hastalıkta altta yatan genetik ve biyokimyasal değişikliklere paralel olarak klinik tablonun da çok çeşitlilik gösterebileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cottril C, Glueck CJ, Luba V, Millet F, Puppione D, Brown WV. Familial homozygous hypobetalipoproteinemia. *Metab Clin Exp* 1974; 23: 779-91.
2. Biemer JJ, Mc Cammon R. The genetic relationship of abetalipoproteinemia and hypobetalipoproteinemia: a report of the occurrence of both diseases within the same family. *J Lab Clin Med* 1975; 85: 556-65.
3. Farese RVJ, Linton MF, Young SG. Apolipoprotein B gene mutations affecting cholesterol levels. *J Intern Med* 1992; 231 : 643-52.
4. Polonovski C, Navarro J, Fontaine JL, de Gouyon F, Sadubray JM, Cathelineau L. Maladie d'Anderson. *Ann Pediatr* 1970; 17 : 342-51.
5. Schmitz J, Bouma ME, Pessah M. Troubles congénitaux de l'absorption des graisses. In: Journées Parisienne de Pédiatrie. Paris, Flammarion Medicine-Sciences 1989: 237-43.
6. Bouma ME, Beculer I, Aggebeck LP, Infante R, Schmitz J. Hypobetalipoproteinemia with accumulation of an apoprotein B-like protein in intestinal cells. Immunoenzymatic and biochemical characterization of seven cases of Anderson's disease. *J Clin Invest* 1986; 78: 398-410.
7. Knott TJ, Pease RJ, Powell LM, Wallis SC, Rall SC Jr, Innerarity TL et al. Complete protein sequence and identification of structural domains of human apolipoprotein B. *Nature* 1986; 323: 734-738.
8. Kane JP. Apolipoprotein B: Structural and metabolic heterogeneity. *Ann Rev Physiol* 1983; 45:637-50.
9. Herbert PN, Assmann G, Gotto AM Jr, Fredrickson DS. Familial lipoprotein deficiency: abetalipoproteinemia, hypobetalipoproteinemia, and Tangier disease. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS (eds). *The metabolic basis of inherited disease*. Mc Grow-Hill, Newyork. 1983: 589-621.
10. Levy E, Seidman EG. Genetic aspects of disorders in B-lipoproteins. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 472-3.
11. Roy CC, Levy E, Green PHR, Sniderman A, Letarte J, Buts SP et al. Malabsorption, hypocholesterolemia, and fat-filled enterocytes with increased intestinal apoprotein B. Chylomicron retention disease. *Gastroenterology* 1987; 92: 390-9.
12. Levy E, Marcel Y, Deckelbaum RJ, Milne R, Lepage G, Seidman E et al. Intestinal apo B synthesis, lipids, and lipoproteins in chylomicron retention disease. *J Lipid Res* 1987; 28: 263-74.
13. Malloy MJ, Kane JP, Hardman A, Hamilton RL. Normotriglyceridemic abetalipoproteinemia. Absence of the B-100 apolipoprotein. *J Clin Invest* 1981; 67: 1441-50.
14. Lacaille F, Bratos M, Mouma ME, Jos J, Schmitz J, Rey J. La maladie d'Anderson. Etude clinique et morphologique de 7 cas. *Arch Fr Pediatr* 1989; 46: 491-8.
15. Strich D, Goldstein R, Philips A, Shemer R, Goldberg Y, Razin A et al. Anderson's disease no linkage to the apo B locus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16 : 257-64.
16. Huang LS, Kayden H, Sokol RJ, Breslow JL. Apo B gene, nonsense and splicing mutations in a compound heterozygote for familial hypo betalipoproteinemia. *J Lipid Res* 1991; 32 : 1341-8.
17. Young SG, Pullinger CR, Zysow BR, Hofmann-Radvani H, Linton MF, Farese RV et al. Four new mutations in the apolipoprotein B gene causing hypobetalipoproteinemia, including two different frameshift mutations that yield truncated apolipoprotein B proteins of identical length. *J Lipid Res* 1993; 34: 501-7.
18. Talmud PJ, Converse C, Krul E, Huq L, McIlwaine GG, Series JJ et al. A novel truncated apolipoprotein B (apo B 55) in a patient with familial hypobetalipoproteinemia and atypical retinitis pigmentosa. *Clin Genet* 1992; 42:62-70.
19. Averna M, Seip RL, Markowitz K, Schonfeld G. Postprandial lipemia in subjects with hypobetalipoproteinemia and a single intestinal allele for apo B-48. *J Lipid Res* 1993; 34: 1957-67.