

AİLƏVİ HİPERXOLESTERENEMİYA

Bəhməni İ.V.

6 saylı Uşaq Klinik Xəstəxanası

Biz bir ailədə nadir rast gələn ağır lipid mübadilə pozğunluğu olan iki uşaq təsvir etmişik ki, bu da ateroskleroza, ürək-damar çatışmazlığına erkən yaşda ölümə səbəb olur.

Xəstələrə aparılan müayinələr nəticəsində ailəvi hiperxolesterenemiya diaqnozu qoyulmuşdur. Bu xəstəliyin klinik əlamətləri diaqnostikası və aparılan müalicə barəsində ətraflı məlumat verilmişdir.

Açar sözlər: ailəvi hiperxolesterenemiya, bir ailədə iki uşaq

Ailəvi hiperxolesterenemiya (AH) ilk dəfə 1938-ci ildə norveçli həkim K.Müller tərəfindən təsvir edilmişdir. Xəstəliyin genetik səbəbləri isə yalnız 1980-cı ilin əvvəllərində aşkar edilmişdir.

Birincili hiperlipedimiyalara aid olan ailəvi hiperxolesterenemiya uşaqlarda rast gəlinən lipoprotein metabolizm pozulmasıdır. Ailəvi hiperxolesterenemiya LDL-(aşağı sıxlıqlı lipoprotein) istifadəsi və xolesterin hemostazının pozulması, LDL reseptor molekulunda olan defekt nəticəsində plazmada həddindən artıq yüksək xolesterin səviyyəsi, dəri və toxumalarda xolesterin toplanması və erkən kardiovaskulyar problemlərin əmələ gəlməsi ilə xarakterizə olunan genetik bir xəstəlikdir [1,5,7].

AH 19 xromosomun qısa qolunda yer alan LDL reseptora nəzarət edən gendəki mutasiyalar nəticəsində əmələ gəlir. Dünyada bu xəstəliyi törədən 700 qədər mutasiya aşkarlanmışdır. Xəstəliyinin əsas səbəbləri içərisində üstünlük təşkil edən (70-90 % hallarda) LDL-R mutasiyasıdır. Mutasiyaların müxtəlif olması səbəbindən AH xəstələrdə plazmada xolesterin səviyyələri də dəyişkəndir. Belə ki, LDL-R fəallığı çox aşağı -2 % dən azdırsa həm xolesterin səviyyəsi çox yüksək olur həm də klinik tablo çox kiçik uşaqlarda lipid toplanması ilə özünü büruzə verir. Reseptoru neqativ olaraq qiymətləndirilən bu xəstələrdə statin preparatlarla müalicə effektiv olmur. LDL-R fəallığı 2-25 % arasında olan xəstələrdə isə reseptor defektiv olaraq təsnif edilir. Bu qrupda klinik əlamətlər daha gec görünür. Bu xəstələrə müalicə daha müsbət təsir edir. Baxmayaraq ki, genetik

testlər diaqnozu dəqiq təsdiqləyir, lakin 18 % hallarda molekulyar genetik test zamanı mutasiyanın aşkar olunmadığı müşahidə edilmişdir [3,6,7].

Ən yüksək AH rastgəlmə tezliyi 1:70 Afrikadadır. Hollandiyada 1: 200, Türkiyədə statistik məlumatlar dəqiq deyil, təxmini 1:100-1:300.

Autosom-dominant yolla keçən bu xəstəliyin tanınması üçün qanda xolesterin səviyyəsinin həddindən artıq yüksək olması və buna bağlı dəri, vətər, arterial damarların divarlarında xolesterin toplanması və erkən yaşda ciddi kardiovaskulyar problemlərin olması kifayətdir. Damarların xüsusilə proksimal hissəsində toplanan xolesterin koronar arteriyalarda ciddi problemlərə aorta daralmasına səbəb olur. Xəstəliyin homoziqot, heteroziqot formaları vardır.

Heteroziqotların rast gəlmə tezliyi 1:300-500, bu formada LDL-R fəallığı az, TK-səviyyəsi 270-500 mg/dl. LDL xolesterin səviyyəsi 2-3 dəfə artıqdır.

Homoziqotlarda rast gəlmə tezliyi 1: 1.000 000, LDL fəallığı yoxdur, TK səviyyəsi- 600-1200 mg/dl. LDL xolesterin səviyyəsi 4-8 dəfə artıqdır.

Heteroziqot formada oğlanlarda 30-50 yaş, qadınlarda 40-60 yaş arasında kardiovaskulyar ağırlaşmalar əmələ gəlir. Homoziqot AH-də LDL reseptorları mövcut olmadığından və ya funksiyasını yerinə yetirmədiyindən statin və başqa qrup dərmanlarla LDL xolesterin səviyyəsinə aşağı salmaq çətin olur [2,4].

Doğumdan etibarən aorta da daxil olmaqla bütün damarlar yüksək lipid səviyyə-

sinə məruz qaldığından homoziqot (HoAH) hallarda uşaqlarda vaxtından qabaq kardiovaskulyar problemlər və aortada daralma müşahidə olunur, bu xəstələrdə erkən yaşdan etibarən LDL səviyyəsini aşağı salmaq mümkün olmazsa, xəstə 30 yaşa çatmadan dünyasını dəyişir.

Ümumiyyətlə AH diaqnozunu qoymaq üçün xüsusi bir kriteriya yoxdur. Lakin son illər geniş yayılmış və qəbul olunmuş kriteriyalara “MEDPED”, “Dutch lipid”, “Clinic Network” və S. Broome Registry aid etmək olar.

MEDPED kriterisinə əsasən hiperxolesterenemiya diaqnozunu qoymaq üçün ancaq xolesterinin yüksək səviyyəsi nəzərə alınır. Digər iki kriteridə total xolesterin və LDL-K səviyyəsi yüksək, ailədə erkən yaşlarda ürək-damar xəstəliklərinin olması, dəri və vətərdə lipid toplanması xəstəliyə diaqnoz qoymağa imkan verir [1,4,5].

Beləliklə, ailəvi hiperxolesterenemiya - LDL-K səviyyəsi antilipid müalicəsi aparılmayanlarda >500 mg/dl, aparılanlarda >300 mq/dl olarsa və 10 yaşından kiçik yaşlı uşaqlarda dəri və vətərlərdə ksantomaların əmələ gəldikdə, ya da hər iki valideynin heteroziqot daşıyıcısı olduqda həkimə diaqnozu qoymağa əsas verir.

Müalicə statinlər, xolesterin məhdud olan pəhriz və aferezdir. Antilipid müalicəsi homoziqot formada LDL-K səviyyəsini lazımı səviyyədə saxlamağa yetməsə belə kardiovaskulyar ağırlaşmaların qarşısını almaq məqsədilə yüksək dozalarla başlanmalıdır. LDL reseptorlarının çatışmazlığı səbəbindən statin və başqa antilipidlərlə müalicə effekt vermədiyi halda AH xəstələrə aferez aparılır. Aferez aparılan xəstələrdə ksantomaların 2-4 il ərzində sorulduğu müşahidə olunmuşdur. Aferezlə aparılan müalicənin əsas məqsədi kardiovaskulyar ağırlaşmaların qarşısını almaqdır. Lakin bütün müalicə tədbirlərinin effektiv olması erkən müdaxilə ilə əlaqədardır.

Son beş il ərzində 6 UKX-a AH diaqnozu ilə beş xəstə müraciət etmişdir. Bunlardan iki ailədə ailəvi hiperxolesterenemiya aşkar olunmuşdur. Bir uşaq ağır vəziyyətdə və gec müraciət etdiyi üçün aorta daralması ağırlaşması ilə vəfat etmişdir.

Təqdim etdiyimiz klinik müşahidə bir ailədə rast gəldiyimiz ailəvi hiperxolesterenemiyadır.

1. Kliniki müşahidə: Xəstə K.Ə, x/t 4905, 24.02.2009-cu il təvəllüdü, 16. 12. 20 16-cı il tarixində 6 saylı UKX-a daxil olmuşdur.

Uşaq ananın I hamiləlik, I doğuşundandır. Bu uşağa hamiləlik və doğuş normal keçmişdir. 1.5 yaşında budun içəri səthində lipoma əmələ gəldiyi üçün dermatoloqa müraciət ediblər, yerli məlhəm təyin edilmişdir, köməyi ol-madığı üçün lazerokoaqulyasiya aparılmışdır. Bundan sonra valideynlər ksantomaların art-dığını müşahidə etmişdir.

Xəstəxanaya müraciət etdikləri zaman uşaq aktivdir. Düzgün bədənqurluşudur. Boyu-115 sm, çəkisi- 18 kq. Hər iki dizində: ayağın axıl vətərində 2x1.5 sm ölçüdə yumşaq cəhrayı rəngli çoxsaylı ksantomalar müşahidə olunur. Sol dirsəkdə 1x0.8sm ölçülü dərialtı lipomalar, əl barmaqlarında kiçik ölçülü lipomalar vardır.

Döş qəfəsi zəif deformasiyalıdır. Ağciyərlərin auskultasiyası və perkussiyası patolojiyazdır. Ürək tonları karlaşmışdır, nəbzi ritmikdir orta dolğunluqdadır.

Qarnı yumşaq, qaraciyər +2sm, dalaq əllənmir. Sidik və nəcis ifrazı sərbəstdir.

Qanın ümumi müayinəsi: Hb-132 q/l, eritr. 4.93x10, ley-11.9x10, e.o.h-7.2. lim-64%, mon -3%, ecs-10 mm/saat.

Qanın biokimyəvi müayinəsi: ümumi zülal-70 q/l, xolesterin-7.8 q/l, AlAT- 17U / L, ASAT- 28.3 U/L. Total xolesterin- 1054 mg / dl. LDL- 36 MG/dl, HDL- 23 mg/dl, triqliserid: 146 mg/dl.

USM- qaraciyərin parenximasında diffuz dəyişikliklər var. Hər iki böyrəkdə nefrolitiaz əlamətləri vardır. EXOKQ-da və EKQ-da patologiya yoxdur.

2. Xəstə K.G. x/t- 2014-ci il təvəllüdü. Ananın II ci hamiləlik II ci doğuşundandır, hamiləlik və doğuş bu uşağa normal keçmişdir. İnkişafı: Çəkisi-13.7 kq (50 p), boyu-91.2 sm (25 p), VKİ- 16.47. Baxış zamanı əhvalı yaxşıdır, dərisi təmizdir, yalnız bud nahiyəsində 0.4 mm ölçüdə lipoma əmələ gəlmişdir. Dərialtı piy qatı normaldır. Sümük sistemi tərəfindən patoloji dəyişiklik müşahidə olunmur.

Tənəffüsü sakitdir. Ağ ciyərlərin auskultasiyası zamanı sərt tənəffüs eşidilir. Ürək tonları karlaşmışdır. Nəbzi ritmikdir, orta dolğunluqdadır.

Qarnı yumşaqdır. Qaraciyər və dalaq əllənmir. Sidik və nəcis ifrazı normaldır.

Qanın ümumi müayinəsi: Hb- 121 q/l, erit. 4.93×10^{10} , ley- 11.9×10^{10} , e.o.h-7.2. lim-64%, mon -3%, ecs-8 mm/saat.

Biokimyəvi müayinə: Albumin- 4.39 g/dl, AIP-21U/L, AST- 29 U/L, Düz bilirubin- 0.03 mg/dl, qeyri-düz bilirubin- 0.44 mg/dl, total bilirubin- 0,47 mg/dl. Azot qalığı- 8.95 mg/dl, sidik cövhəri- 3.02 mg/dl. Total xolesterin- 872 mg/dl. LDL- 29 MG/dl, HDL- 20 mg/dl, triqliserid: 146 mg/dl.

Daxili orqanların USM və EXOKQ müayinələrdə patoloji dəyişiklik aşkar olunmadı.

Klinik əlamətlər və laborator müayinələrə əsasən hər iki xəstəyə “Ailəvi hiperxolesterenemiya” diaqnozu qoyuldu.

Təsvir etdiyimiz hadisədə ata və ana genetik xəstəliyin daşıyıcısıdır. Ankara Hacettepe Universitetində müayinə zamanı birinci uşağa qaraciyər köçürülməsi məsləhət olundu və Bakı şəhərində xəstəyə qaraciyərin transplantasiyası aparıldı. Hal-hazırda vəziyyəti yaxşıdır, xolesterin səviyyəsi normaldır.

İkinci xəstəyə rosuvastatin 20 mg, 4 ay təyin edilmişdir lakin xolesterinin səviyyəsi düşmədiyi üçün atorvastatinlə 20 mg əvəz olunmuşdur.

Pəhriz günlük enerji 1700 kkal. 20%-yag, 15% protein 65% karbohidrat. Günlük xolesterin 170 mg.

Bizim müşahidə etdiyimiz hər iki hadisə ailəvi hiperxolesterenemiyanın homoziqot formasıdır. Belə ki, xolesterinin səviyyəsinin 450 mg/dl yuxarı olması, ksantomaların dəridə və vətərdə müşahidə olunması kimi kriteriyalar bizə AH homoziqot forma diaqnozunu qoymağa əsas verir. Araşdırmalar əsasən məhz AH homoziqot forması qohum nikahlar arasında daha çox rast gəlinir ki, bu ailədə də valideynlər 2 dərəcəli qohum nikahındadırlar.

Ədəbiyyat mənbələrinə görə Hollandiya, İngiltərə və b. ölkələrdə xəstə aşkarlanan ailədə birinci və ikinci dərəcəli bütün qohumlarda müayinə aparılır. Alimlər “Cascade” adlanan bu skrining müayinə ilə aşkar olunan xəstələrin sayının 39%-dən 93%-ə kimi artdığını müəyyən etmişlər (3,4).

Diaqnozun erkən qoyulması həyatı nöqtəyi nəzərdən çox vacibdir. Xüsusilə diaqnozun təsdiqlədikdən sonra erkən yaşlardan müalicəni başlamaq, lipid səviyyəsinin aşağı salınması ağırlaşmaların qarşısını alır.

ƏDƏBİYYAT:

1. Rader DJ, Coheidonn J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia new insights in pathogenesis and treatment. J Clin Invest 2003; 111: 1795- 803.

2. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease. Genetic causes of familial hypercholesterolemia. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2007; 4 :214-25.

3. Hopkins PH, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial Hypercholesterolemias: prevalence genetics diagnosis and screening recommendations from the national Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin. Lipidol 2011; 5 (3 Supp): S 9-17.

4. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, 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: 133-40.

5. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, Mc Crindle BW, Wiegers SE, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial Hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2008; 102: 1438-43.

6. Hegele RA. Genetic susceptibility to heart disease in Canada lessons from patients with familial hypercholesterolemia. Genome \ National Research Council Canada =

Genome\ Conseil national de recherches
Canada. 2006; 46: 1343-50.

7. Coker M, Ucar SK, SImsek DG, Darcan
S, Bak M, Can S. Low density lipoprotein

apheresis on pediatrics patients with
homozygous familial hypercholesterolemia.
Ther Apher Dial 2009; 13:21-8.

SUMMARY

FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Bəhməni I.V.

Child Hospital №6

Key words : familial hypercholesterolemia, two children in family

We therefore presented two families who have this rarely seen metabolic disorder of lipid metabolism which leads to coronary atherosclerosis myocardial infarction and death at ealy ages.

The patient was diaqnosd with familial hypercholesterolemia on the basis of conducted research. Detalied information on the treatment is provided.