



Kronik ishalin nadir bir nedeni; geç tanı abetalipoproteinemi

A rare reason for chronic diarrhea; late diagnosed abetalipoproteinemia

Reyhan GÜMÜŞTEKİN¹, Nafiye URGANCI², Banu YILMAZ³

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, ²Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Gastroenteroloji Kliniği, ³Patoloji Kliniği, İstanbul

Abetalipoproteinemi otozomal resesif geçişli, hayatın ilk yıllarında büyüme geriliği ve ishal ile seyreden lipoprotein metabolizma bozukluğuna bağlı bir hastalıktır. Büyüme geriliği ve aralıklı ishal yakınması ile 13 yaşında, geç tanı alan abetalipoproteinemili olgu nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kronik ishal, abetalipoproteinemi, düşük LDL, apo

Abetalipoproteinemia is an autosomal recessive disorder characterized by growth retardation and diarrhea due to lipoprotein metabolism disorder in the first years of life. A case with late diagnosis of abetalipoproteinemia at the age of 13 with complaints of growth retardation and intermittent diarrhea was presented due to its rare occurrence.

Key Words: Chronic diarrhea, abetalipoproteinemia, low LDL, apo B

GİRİŞ

Abetalipoproteinemi çok nadir görülen (< 1/100.000) otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır (1). Kromozom 4q23'de yer alan mikrozomal trigliserit transfer protein (MTTP) mutasyonu bu proteinin fonksiyon kaybı ve hastalığın klinik bulgularından sorumludur (1,2). Endoplazmik retikulum enzim proteini disülfid ile bir heterodimer oluşturan MTTP'nin büyük alt birimini (894 amino asit içeren bir 97-Kda proteini) kodlayan bu gendeki iki mutasyon hastalığa neden olmaktadır (2). Ayrıca MTTP apoprotein B (apo B) ile plazmada yağların taşınabilmesi için düşük yoğunluklu lipoproteinler

(LDL), çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) ve şilomikronlar haline getirilmesinden de sorumludur (3,4). Apo B, lipitlerin karaciğer ve enterositler, kanda trigliserit taşınmasından sorumlu olan lipoprotein komplekslerinin karaciğer ve bağırsaktan salgılanması için gereklidir (5).

Serumda apo B içeren lipoprotein yokluğu, jejunal enterositler içinde yağ birikimine, yağ malabsorpsiyonuna ve yağların barsaktan transportunda ciddi yetersizliğe neden olması nedeniyle serum trigliserit ve kolesterol düzeyleri çok düşük saptanır (4,5).

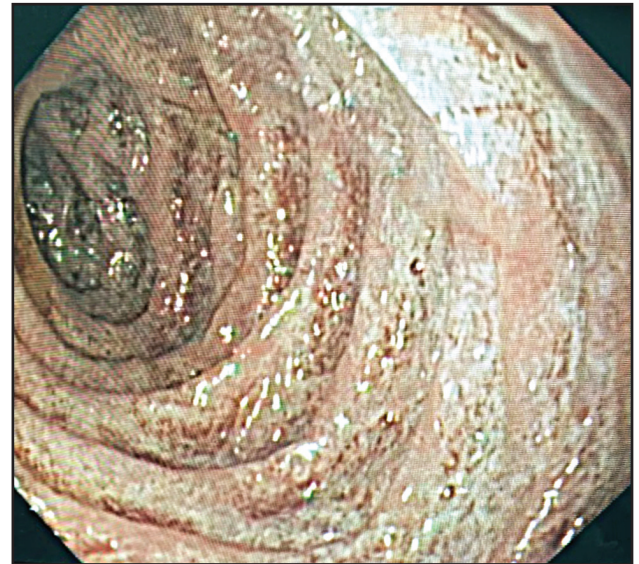
Abetalipoproteinemili hastalar çeşitli klinik bulgularla başvurabilir. Heterozigot olgularda klinik ve laboratuvar bulgular görülmez. Homozigot olgularda ise bulgular infantil dönemde başlamaktadır (6-8). Çocuklar genellikle doğumda asemptomatik olmakla birlikte infant döneminde büyüme-gelişme geriliği, ishal, steatore gibi gastrointestinal sistem bulguları gelişebilmektedir (9). Lipit malabsorbsiyonundan dolayı serum lipit seviyeleri düşük saptanmaktadır (3). Geç çocukluk çağında veya adolesan dönemde, abetalipoproteinemi saptanan hastalarda vitamin E ve beta-karoten gibi yağda çözünebilir vitamin eksikliğine bağlı çocukluk pigmenter retinopatisi, ataksik nöropati, akantositoz ve hepatik steatoz, fibrozis ve siroz da görülebilmektedir (3,4,10).

Bu olgu sunumunda; büyüme-gelişme geriliği, ishal yakınmaları ile başvuran ve nadir görülen abetalipoproteinemi tanısı ile izlenen adolesan olgu irdelenmiştir.

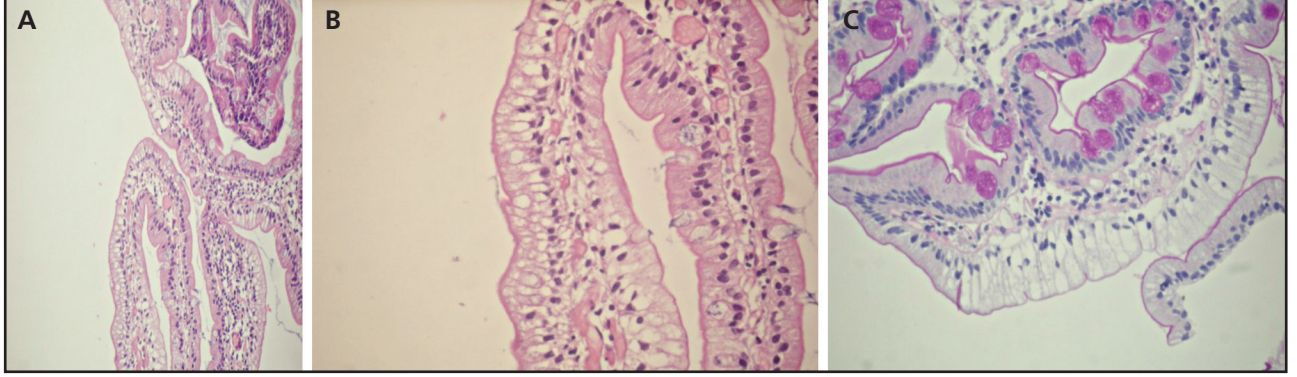
OLGU SUNUMU

On üç yaşında erkek hasta; doğumdan itibaren yetersiz kilo alımı, büyüme geriliği, aralıklı ishal, iştahsızlık ve 3 gündür devam eden karın ağrısı nedeni ile getirildi. Anne babası akraba olmayan olgunun fizik incelemesinde vücut ağırlığı 25 kg (z skoru: -3.21) ve boy 130 cm (z skoru: -3.51) idi. Karında distansiyon dışında diğer sistem bulguları normaldi. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 10.6 g/dl (N: 11 - 16), lökosit sayısı 6810/mm³ (N: 4500 - 10500), nötrofil sayısı 3170/mm³ (N: 1780 - 5380), trombosit sayısı 257000/mm³ (N: 180 - 400000), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) 1.5 idi. Aspartat aminotransferaz (AST): 64 IU/L (N: 0 - 40), alanin aminotransferaz (ALT): 61 IU/L (N: 0 - 40), kolesterol 50 mg/dl (N: 45 - 182 mg/dl) ve trigliserit 40 mg/dl (N: 32 - 99 mg/dl) idi. İmmünglobulin (Ig) A, M, G düzeyleri normal, doku transglutaminaz IgA ve IgG negatif saptandı. Dışkıının biyokimyasal incelemesinde yağ stea-

tokrit testi pozitif olan olgunun, periferik yaymasında eritrositlerde yoğun akantositoz gözlemlendi. Lipid elektroforezinde şilomikron, çok düşük dansiteli lipoprotein seviyeleri ölçülemeyecek kadar düşük saptandı. Üst gastrointestinal endoskopide, tüm duodenum mukozası ödemli, düzensiz, beyaz görünümde (Resim 1) idi. Duodenumdan alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde, villuslarda enterosit sitoplazmasında belirgin vakuolizasyon ve lipid birikimi gözlemlendi (Resim 2). Histopatolojik tanı yaygın intraepitelyal lipid birikimi gösteren duodenum mukozası olarak belirtildi. Bu bulgularla abetalipoproteinemi tanısı konulan hastaya 800 Ü/gün E vitamini, 15000 Ü/gün A vitamini, 600000 Ü i.m D vitamini ve orta zincirli trigliserit içeren diyet başlandı. Takibinde hastanın şikayetlerinde gerileme oldu, göz muayenesinde özellik saptanmadı, nörolojik muayenede hafif derin tendon reflekslerinde kayıp dışında özellik saptanmadı. Aileye önerilmekle birlikte mikrozomal trigliserit transfer protein (MTTP) mutasyonu gönderilemedi. İshallerinde belirgin azalma gözlemlendi. Halen kilo almaya ve diyet tedavisine devam eden olgu aralıklarla izlenmektedir. Olgusu için gerekli kişilerden yazılı onam alınmıştır.



Resim 1 Duodenum mukozası ödemli, hiperemik, beyaz görünümde.



Resim 2 A. Duodenum villus döşeyici epitelinde intrasitoplazmik yağ vakuolizasyonu (H&E, x20). B. Duodenum villus döşeyici epitelinde intrasitoplazmik yağ vakuolizasyonu, H&E, X40. C. Duodenum villus döşeyici epitelinde intrasitoplazmik yağ (PAS negatif) vakuolizasyonu, (PAS, X40).

TARTIŞMA

Abetalipoproteinemi nadir görülen, plazmada apo B içeren lipidlerin yokluğu ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Abetalipoproteinemi, doğumdan itibaren gözlenen ciddi yağ malabsorpsiyonu ve apo B içeren lipoprotein yokluğu ile ilişkilidir. İnce barsakta mikrozomal trigliserit transfer protein (MTTP) mutasyonuna bağlı olarak MTTP fonksiyon kaybı ve plazma apolipoprotein B eksikliği hastalığın bulgularından sorumludur (2). Tüm dünyada 50'den fazla vaka bildirilmiştir (10). Literatürde ülkemizde az sayıda vaka bildirilmiştir (4,11,12). Abetalipoproteinemili hastaların çoğunluğuna 2. ve 4. dekatta tanı konulmakta olup, çok azına ilk dekatta tanı konulmaktadır (9). Erken tanı olguların tedaviye yanıtı zayıf olması nedeniyle veya geç bulgu vererek tanı alması geciken ve bu nedenle, uzun süre tedavi uygulanmayanlarda yağda eriyen vitamin eksikliği ve bunlara bağlı morbidite görülebilir (4). Serum kolesterol, trigliserid, fosfolipid düzeylerinin düşük olması, lipid elektroforezinde çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve şilomikron bandlarının görülmemesi ve eritrositlerde akantositoz varlığı ile tanı konulur. Apo B içeren tüm lipoproteinler serumda düşük saptanır (4,5).

Hastalar çoğunlukla büyüme geriliği, lipid malabsorpsiyonu bulgularıyla başvururlar (4). Doğumda genellikle asemptomatik olan olgular infant döneminde steatore ve batın distansiyonu gibi gastrointestinal bulgular ile başvurabilirler, sıklıkla da büyüme-gelişme geriliğine sekonder olarak tanı konulmaktadır (3). Olgumuz da literatür verilerine benzer ishal ve karın şişliği ile getirildi.

Çocukluk çağının ilerleyen dönemlerinde yağda eriyen vitamin eksikliği başta demiyelinizasyon olmak üzere çeşitli klinik nörolojik bulgulara neden olmaktadır. En sık bildirilen klinik bulgu spinoserebellar ataksi, nöropati, miyopatidir (4,5-8). Vitamin E eksikliği daha geç dönemde nöromusküler anormallik gelişmesine ve derin tendon reflekslerinin kaybına neden olur (8,10). Abetalipoproteineminin göz bulguları; renk körlüğü veya retinitis pigmentosadır (9). E vitamini tedavisi ile lezyonlardaki ilerlemeler azalır (9). Kseroftalmi ve korneal ülserasyon ise daha çok A vitamini eksikliğine bağlıdır (1,4,5,8).

Bizim olgumuzda büyüme-gelişme geriliği ile düşük serum kolesterol ve trigliserit düzeyleri görülmeyle birlikte, kliniğimize başvurup tanı alana kadar herhangi bir tedavi uygulanmamasına karşın derin tendon reflekslerinde hafif azalma dışında patolojik bulgular saptanmadı.

Abetalipoproteinemili hastaların bir kısmında karaciğerde yağlanma, hepatomegali bildirilmiştir (10). Karaciğer enzimlerinde yükselme, karaciğerde yağlanma ve santral obezite MTTP gen mutasyonu ile ilişkilidir (1). Karaciğer hastalığının siroza ilerlemesi ve nakil gereksinimi nadirdir (4,8). Olgumuzun fizik muayenesinde hepatosplenomegali saptanmadı, tetkiklerinde karaciğer enzim düzeyleri normal ve batın ultrasonografide karaciğer parankimi normal saptandı.

Periferik yaymada görülen akantositoz tanı koyulmadı oldukça yararlı ve en erken laboratuvar bulgusudur (1). Periferde eritrositlerin %50 veya daha fazlası akantosit şeklinde görülür (1). Anemi hemolize bağlı olarak ortaya çıkar (1,8). Bizim olgumuzda da eritrositlerde yoğun akantositoz izlendi.

Abetalipoproteinemili hastalara benzer şekilde kanda düşük kolesterol düzeyleri ile birlikte steatore, çölyak hastalığında da görülmektedir (9). Bu olgularda endoskopi yapılarak ince bağırsak mukosa biyopsilerinin incelenmesi önemlidir. Olgularda morfolojik olarak villus yapısı normal olmakla birlikte, enterositlerde yağ vakuelleri görülmektedir (3,10). Olgumuzun ince bağırsak biyopsisinde de villusları doğal, ancak enterositlerde yağ vakuelleri görüldü.

Abetalipoproteinemi tedavisinde yüksek protein, düşük yağ diyeti (~15 g/gün), yağda çözünen vitamin desteği, uzun zincirli yağ asitlerinin sınırlandırılması, orta zincirli trigliseridlerden zengin beslenme önerilmektedir (3,4,6). Uzun süren yüksek

doz vitamin E (2400 - 12000 IU) replasmanının, nörolojik komplikasyonların gelişimini geciktirdiği veya engellediği ayrıca nöropatiyi durdurabildiği bildirilmektedir (1). Vitamin A (100 IU/kg/gün - 400 IU/kg/gün) ve vitamin D (1000 mg/gün) yanı sıra folat ve demir desteği unutulmamalıdır (1). Yağda çözünen vitamin düzeylerinin toksisitelelerinden kaçınmak için kan düzeyleri aralıklı ölçülmelidir. Prognozu etkileyen faktörler arasında; tanı yaşı, erken tedavi başlanması, karaciğer, kalp ve kas tutulumu bulunmaktadır (6). Erken yaşta tanı, fenotipin daha ağır ve prognozun daha kötü olduğunu gösterir (9).

Yağda eriyen vitaminler yüksek dozda başlanmaz ise ilk dekatta nörolojik ve göz komplikasyonlarının gelişebileceği bildirilmektedir (6). Bizim olgumuzun diyetine yağda eriyen vitaminler eklendi ve orta zincirli yağ asidi ağırlıklı beslenmesi düzenlendi.

Abetalipoproteinemi, nadir görülür. Erken tanı ve uygun tedavi ile yağda eriyen vitaminlerin eksikliğine bağlı komplikasyonların gelişmesi önlenebilir. Bu nedenle kronik ishal yakınması ile başvuran olgularda ayırıcı tanıda abetalipoproteinemi yer almalı ve plazma lipid düzeyleri ve lipid elektroforezi ve endoskopi ile histopatolojik ince bağırsak incelemesi yapılmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. Ayrıca bu çalışmada herhangi bir kişi, kurum veya kuruluşun finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Zamel R, Khan R, Pollex RL, Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;8:19.
2. Pons V, Rolland C, Nauze M, et al. A severe form of abetalipoproteinemia caused by new splicing mutations of microsomal triglyceride transfer protein (MTTP). *Human Mutation* 2011;32:751-9.
3. Isa HM, Mohamed AM. Abetalipoproteinemia: three case reports, a novel microsomal triglyceride transfer protein gene mutation and a literature review. *J Clin Case Rep* 2016;6:9
4. Uslu N, Gurakan F, Yüce A, Demir H, Taruđi P. Abetalipoproteinemia in an infant with severe clinical phenotype and a novel mutation. *Turk J Pediat* 2010;52:73-7.

5. Rampoldi L, Danek A, Monaco AP. Clinical features and molecular bases of neuroacanthocytosis. *J Mol Med* 2002;80:475-91.
6. Erdur CB, Güzin Y. Çocuklarda hipolipidemiler. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2016;61:1-8.
7. Seckeler MD, Linden J. Maternal abetalipoproteinemia resulting in multiple fetal anomalies. *Neonatology* 2008;94:310-3.
8. Tarugi P, Aversa M, Di Leo E, et al. Molecular diagnosis of hypobetalipoproteinemia: an ENID review. *Atherosclerosis* 2007;195:19-27.
9. Rashtian P, Sani MN, Jalilian R. A male infant with abetalipoproteinemia: A case report from Iran. *Middle East J Dig Dis* 2015;7:181-4.
10. Najah M, Youssef SM, Yahia HM, et al. Molecular characterization of Tunisian families with abetalipoproteinemia and identification of a novel mutation in MTTP gene. *Diag Pathol* 2013;8: 54.
11. Ozsoylu S, Kocak N, Gürakar F, Renda N. Abetalipoproteinemia: a case report. *Turk J Pediatr* 1985; 27:231-6.
12. Selimoğlu MA, Eşrefoğlu M, Gündoğdu C, Kılıç A. Abetalipoproteinemia: a case report. *Turk J Pediatr* 2001;43:243-5.