

گزارش مورد نادری از هیپرکلسترولمی فامیلیال هموزیگوت

دکتر محمد ابراهیم بغدادچی: دانشیار گروه قلب و عروق بیمارستان شهید مدنی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۱/۲/۶، بازنگری: ۸۳/۲/۳۱، پذیرش: ۸۳/۳/۲۰

چکیده

هیپرلیپیدمی فامیلیال بیماری نادری است که شکل هموزیگوت آن ممکن است حتی در کودکی منجر به سکنه قلبی یا تنگی شدید آنورت شود. از بیمار مورد معرفی معاینه عمومی با توجه خاص به گزانتوم ها و قلب به عمل آمد. اقوام درجه یک نامبرده نیز مورد بررسی قرار گرفتند. سطح پلاسمایی چربیهای خون و پروفیل چربی در بیمار و در اقوام درجه یک وی اندازه گیری شد. تست ورزش و آنژیوگرافی کرونر و بطن چپ انجام گرفت. کلسترول تام و LDL کلسترول خیلی بالا همراه با ضایعات پوستی و سابقه خانوادگی قوی دلالت بر وجود بیماری هیپرکلسترولمی فامیلی دارد و وجود گزانتوم های متعدد پوستی در سنین پایین اختلال شدید چربیها را مشخص می کند. در این بیمار ابتلای شدید عروق کرونری که با آنژیوگرافی مسجل شد، تشخیص اولیه هیپرکلسترولمی فامیلیال را تأیید کرد.

کلید واژه ها: گزانتوم، هیپرکلسترولمی فامیلیال

مقدمه

هیپرلیپیدمی فامیلی (HFH) با نقص کامل یا نسبی گیرنده های LDL مشخص می شود. نوع هموزیگوت این بیماری بسیار نادر و بروز آن یک مورد در یک میلیون نفر است. با نقص کامل گیرنده های LDL مشخص و به صورت اتوزوم غالب منتقل می شود (۱). سطح پلاسمایی کلسترول تام در بیماران از بدو تولد بالاست و تا مقادیر $700-1200 \text{ mg/dl}$ افزایش می یابد (۲). سطح پلاسمایی LDL به بیش از 400 mg/dl می رسد (۳). آترواسکلروز شدید زودرس که می تواند تنگی شدید دریچه آنورت نیز ایجاد کند، در دوران کودکی شایع است و حتی سکنه کشنده قبل از دو سالگی نیز گزارش شده است (۴). در این شرایط سطح LP(a) غالباً بالا ($>70 \text{ mg/dl}$) و مقاوم به رژیم غذایی و اکثر داروهاست. از داروها تنها پروبوکول سبب پس رفت گزانتوم می شود (۴). نوع هتروزیگوت نیز به صورت اتوزوم غالب منتقل می شود و بروز آن ۱ در ۵۰۰ نفر گزارش شده است. کلسترول تام از بدو تولد بالاست و به تدریج تا مقادیر $300-500 \text{ mg/dl}$ افزایش می یابد.

سطح پلاسمایی چربیها در ۱۹-۲۰ ساله ها کمتر از بالغین است و کلسترول تام بیش از 200 mg/dl و LDL بیش از 130 mg/dl غیر طبیعی تلقی می شود (۵). برای مرور تشخیص و درمان HFH به مقاله مارکس و همکاران (۶) مراجعه کنید.

گزارش بیمار و روش های بررسی

بیمار پسر ۱۹ ساله اهل عجب شیر با وزن ۶۱ کیلو گرم و قد ۱۶۱ سانتیمتر است که با پیدایش توده های متعدد پوستی در مفاصل انتهایها به جراح عمومی مراجعه می کند و با ملاحظه رنگ، قوام و متحرک بودن توده ها جهت علت یابی و با احتمال وجود ضایعات مشابه در عروق به متخصص قلب ارجاع می شود.

بیمار از خستگی زودرس، تنگی نفس و درد سینه به هنگام فعالیت بیش از معمول شاکی است. این بیمار بروز ضایعات را در سطوح بازشونده اندامهای فوقانی و تحتانی از ۱۲ سالگی ذکر می کند که به تدریج بر تعداد و بزرگی آنها افزوده شده و تعدادی از آنها با جراحی برداشته شده است.

در معاینه بالینی رشد و نمو طبیعی، همکاری خوب و هوشیاری طبیعی است. در چشمها و دهان علائمی دال بر رسوب چربی دیده نمی شود. توده ها با ابعاد مختلف، بدون درد و با قوام شل و به رنگ متمایل به زرد کهربایی در روی تاندون ها دیده و لمس می شوند (تصاویر ۱-۴).

مفاصل آرنج با درد خفیف همراه است و وجود توده مچ پا بیمار را مجبور به پوشیدن کفش گشادتر کرده است. سوفل $1/6$ سیستولیک در قاعده قلب شنیده می شود. بیمار از سایر جهات سالم و فشار خون او $100/60$ میلیمتر جیوه است.

سابقه خانوادگی

والدین بیمار پسر دایی - دختر عمه همدیگر هستند. خواهرش در ۲۰ سالگی با تابلوی درد سینه و وجود ضایعات مشابه به ناگهان فوت کرده است. برادر ۱۲ ساله اش ضایعات پوستی مشابه در مراحل اولیه دارد (کلسترول تام 277 mg/dl و تری گلیسیرید 559 mg/dl). هیپرلیپیدمی در مادر و دایی بیمار نیز ملاحظه شد اما معاینه و آزمایش خون پدر بیمار علائمی به نفع وجود بیماری نشان نداد.

یافته های پاراکلینیک

در نوار قلبی ریتم سینوسی طبیعی، محور $+80$ ، تعداد ضربانات 105 در دقیقه و عکس سینه طبیعی است. یافته های اکوکاردیوگرافی بزرگی متقارن بطن چپ (سپتوم بین بطن $14/4 \text{ mm}$ و جدار آزاد $14/4 \text{ mm}$) کسر تخلیه معادل 76% ، ابعاد پایان دیاستولیک و پایان سیستولیک بطن چپ به ترتیب $87/4 \text{ cm}$ و $33/3 \text{ cm}$ به دست داد. در 1372 کلسترول تام (TC) 785 mg/dl و در 1378 کلسترول تام mg/dl 581 و تری گلیسیرید 194 mg/dl گزارش شده است.

به علت درد سینه و در حضور هیپرلیپیدمی شدید و سابقه قوی خانوادگی مرگ ناگهانی زودرس بیمار در تاریخ $78/7/20$ تحت آنژیوگرافی کرونر قرار گرفت.

تصویر ۱: توده نسبتاً بزرگ در ناحیه مفصل متاکارپوفالانژ ۲-۱ انگشت دوم دست چپ و در همان ناحیه در انگشت دوم و پنجم سطح قدامی مشهود است.

تصویر ۲: توده نسبتاً بزرگ در سطح باز شونده مفصل آرنج راست که محدودیت حرکتی برای مفصل ایجاد کرده است.

تصویر ۳: گزانتوم های نسبتاً بزرگ در کناره داخلی انگشت اول هر دو پا و سطح قدامی پای چپ

یافته های همودینامیک

اندازه و قدرت انقباضی بطن چپ طبیعی است نارسایی دریچه میترال مشاهده نشد. فشار بطن چپ ۱۵/۰، فشار آنورت ۹۰/۱ و فشار بطن راست ۱۵/۰ و ۹۰/۱ و ۴۰ میلیمتر جیوه در سطح دریچه آنورت ضبط شد.

آنژیوگرافی انتخابی

شریان کرونر اصلی چپ طبیعی است. شریان کرونر نزولی قدامی ضایعه ۹۹٪ در قسمت ابتدایی دارد. شریان سیرکومفلکس چپ تنگی ۶۰٪ در قبل از انشعاب دارد. شریان کرونر راست فقط نامنظمی در

جدارها را نشان می دهد. قسمتهای بعد از تنگی در تمام رگ های ذکر شده قطر طبیعی دارند. از بیمار به روش بروس تست ورزش انجام شد. تا مرحله ۴ ورزش را تمام کرد. به مدت ۱۳ دقیقه و حداکثر تعداد ضربانات قلب به ۱۸۷ و فشار خون از ۱۱۵/۸۰ به ۱۷۰/۸۰ میلیمتر جیوه رسید بدون این که تغییرات مرضی در نوار قلب ظاهر شود یا درد سینه پدید آید. تست ورزش علایمی به نفع ایسکمی نشان نداد و ظرفیت کارکردی بدن بیمار مطلوب بود. هفت ماه بعد همین یافته ها در تست ورزش مجدداً ملاحظه شد.

تصویر ۴: گزانتوم های متعدد در روی تاندون آشیل هر دو پا

رال و همکارانش در تحقیقات خود تعریف HFH را منوط به داشتن چهار شرط زیر دانسته اند (۷):

۱- LDL کلسترول سرم درمان نشده همواره بیشتر از ۴۰۰ mg/dl باشد.

۲- ظاهر شدن گزانتوم ها در دهه اول زندگی

۳- اثبات وجود هیپرکلسترولمی یا تظاهرات بالینی تابلوی هتروزیگوت در پدر و مادر یا هر دو

۴- اثبات وجود جهش در ژن گیرنده با استفاده از آنالیز DNA.

در بیمار ما شرایط چهارگانه فوق صدق نمی کرد و امکان آنالیز DNA نیز وجود نداشت. شرایط بیمار از شرایط برشمرده برای نوع هتروزیگوت یا دیگر انواع هیپرلیپیدمی ها بیشتر است و در واقع وضعیت بینابینی پیدا می کند که با صفاتی که برشمرديم به نفع HFH است.

در این بیمار گزانتوم در ناحیه سرین، زبان، پلک ها، حفره دهان و قوس قرنیه که قویاً بر هیپرلیپیدمی فامیلیال هموزیگوت دلالت دارند، موجود نیست. اندازه گیری LP(a) امکان پذیر نبود. با وجود این، سطح کلسترول بالای ۷۰۰ و نیز تظاهر CAD در سن ۱۹ سالگی و مرگ ناگهانی خواهرش در ۲۰ سالگی، ابتلای برادر ۱۲ ساله اش و ابتلای مادر و دایی اش به هیپرلیپیدمی همگی قویاً بر هموزیگوت بودن هیپرلیپیدمی در این خانواده دلالت می کنند.

تقدیر و تشکر

از مساعدت همکاران محترم آقایان دکتر صمد مصدقی خیاوی و دکتر ابوالقاسم جویان تشکر می کنیم.

بر اساس نتایج فوق برای بیمار، داروهای کلستیرامین ۱۲ gr، نیکوتینیک اسید ۱۵۰۰ mg و لووستاتین ۴۰ mg به طور روزانه تجویز شد. در تاریخ ۷۸/۱۱/۸ تجزیه بیوشیمیایی مشخص کرد که $LDL = 228 \text{ mg/dl}$ ، $HDL = 29 \text{ mg/dl}$ و $TC = 290 \text{ mg/dl}$ است. ویتامین E، ویتامین C و اسید فولیک هر سه به عنوان آنتی اکسیدان به رژیم دارویی بیمار اضافه شد.

بحث

وجود ضایعات پوستی با قوام نرم بدون چسبندگی به ابعاد مختلف و به رنگ زرد کهربایی در سطوح باز شونده مفاصل انتهای در سنین پایین مخصوصاً اگر با ضایعات مشابه در حفره دهان یا حلقه قرنیه همراه باشد پزشک را باید به فکر وجود اختلال متابولیسم چربی در پیش بیمار بیندازد. لذا چربی خون و پروفیل چربی را در خود بیمار و اقوام درجه یک وی آزمایش کند. اعضای حیاتی بدن به علت آترواسکلروز زودرس در معرض خطر قرار می گیرند. غیر از پروبوکول که سبب پس رفت ضایعات می شود از روشهای دیگر می توان از آفرزيس LDL نام برد که کلسترول تام و LDL را سریعاً و حدود ۸۰٪ پایین می آورد و هر ۴-۶ هفته باید تکرار شود. پیوند کبد باعث کاهش کلسترول تام و LDL تا میزان ۸۰٪ می شود. ژن درمانی باکاشت گيرنده های B/E (apo B/E receptors) با برداشتن قسمتی از کبد انجام می پذیرد. اگر بیمار مبتلا به تنگی شدید علامت دار آنورت باشد باید درجه آنورت تعویض شود و اگر تنگی شدید علامت دار کرونر داشته باشد و به درمانهای ضد چربی و ضد آنژین پاسخ مناسب ندهد باید تحت عمل جراحی پیوند عروق کرونر قرار گیرد. در موارد بخصوصی با استفاده از روشهای مداخله ای متکی به کاتتر می توان تنگی رگ را بر طرف کرد.

References

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS: Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS and Valle D (eds): Metabolic and molecular basis of inherited diseases. 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995; 1981-2030.
2. Raal FJ, Areias AJ: Lack of effect of high dose vitamin E on xanthoma regression in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1994; 107: 213-219.
3. Grundy SM: National cholesterol education program circulation. 1994; 89: 1333-1445.
4. Lauer RM, Clarke WR: Use of cholesterol measurements in childhood for the prediction of adult hypercholesterolemia. The Muscatine study, *JAMA*, 1990; 303:3034-3038.
5. Farmer JA, Gotto AM: Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease, Braunwald E. In: Heart disease, A textbook of cardiovascular medicine, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001; 1142-1143.
6. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE: A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2003; 168:1-14.
7. Frederick J: Efficiency of vit E compared with either simvastatin or atorvastatin in preventing the progression of atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J cardiology* 1999; 84: 1344-1346