

## گزارش موارد ژنوتائیدی هیپرکلسترولمیک خانوادگی

### شرح يك مورد

دکتر هوشنگ سعادت - دکتر فیروز پناهی

بنا لبی پروتئین «مواج» با دانسیته‌ای کمتر از  $0.6/1$   
IV - افزایش انحصاری لیپوپروتئین‌های بسیار سبک  
(VLDL)

V - شیلومیکرونمی ناشناخته همراه با افزایش VLDL  
در این اواخر ما فرصت یافتیم که يك بیمار مبتلی به تیپ I را  
بررسی کنیم و آنچه در زیر می‌آید ماحصل این بررسی است.

#### شرح حال بیمار

الف - میم - ۲۵ ساله ، مرد ، اهل عمدان ، دانش آموز و  
سپس بزاز بعلت درد مفاصل (بیشتر دست و پا و گردن) ، درد ناحیه  
جلوی قلب از دوازده سال قبل در تاریخ  $1351/7/3$  در بخش  
طبیبی چهار مرکز پزشکی پهلوی بستری شده است .

درد از شست پا شروع شده که ابتدا در پای راست بوده و  
سپس پای چپ بیمار گرفتار شده است . درد از ابتدا ناگهانی بوده  
که بوسیله درمان با پنی‌سیلین و آسپیرین بیمار خوب شده است .  
چهار سال بعد ابتدا يك زانو و سپس زانوی دیگر بیمار درد گرفته  
است . بطور کلی این دردها مهاجر بوده و همزمان با درد شست پا  
در زانوی بیمار توپر کولهای بدون دردی پیدا شده است . این  
برجستگی‌ها کم کم روبرو گسترش گذاشته و بندریج در ناحیه آرنج و  
بند انگشتان بیمار هم پیدا شده است مفصل آرنج و هیچ دست بیمار  
تاکنون دردناک نشده است .

درد مفاصل بیمار با استراحت و یا حرکت کردن تغییر  
نمی‌کند .

سابقه بیماریهای کودکی را بیاد ندارد . قبلاً هیچگاه در

اختلالات متابولیسیم لیپیدی اخیراً مورد توجه قرار گرفته  
است و هر هفته وعاء اطلاعات جدیدتری در زمینه ارتباط لیپیدها  
با حالات مرضی مختلف در نشریات پزشکی منعکس میگردد .

اخیراً نیز مجلدی [۱] بالتمام به امر لیپیدها اختصاص  
یافته و همین مؤید توجه روزافزونی است که لیپیدها بحق  
شایسته آنند .

آنچه بنام لیپید در خون می‌بایم عبارتست از تری‌گلیسریدها ،  
فسفولیپیدها و کلسترل .

هیپرلیپمی‌ها گاه نتیجه‌ای از يك کیفیت مستقل دیگر از  
قبیل خوردن غذا ، آبستنی یا بیماریهای کبدی و هموپاتیها و  
آندوکرینوپاتیها ، نقرس و دیابت و گاه اصلی و در اینصورت  
بیشتر موروث است .

لیپیدها هیچگاه در خون آزادانه گردش نمی‌کنند بلکه با  
پروتئین پیوند دارند و مجموعه حاصل را لیپوپروتئین می‌نامند ،  
برای رده‌بندی لیپوپروتئین‌ها و بیماریهای ناشی از فزونی و کاستی  
آنها کوششهای بسیاری شده و امروزه طبقه‌بندی فردریکسون [۲]  
را ، نه بعلت دقت و کمال ، بلکه بیشتر بعلت سهولت گفت و شنود  
یا نگارش همگان پذیرفته‌اند . بر مبنای این سیستم لیپوپروتئین‌ها  
را به ۵ نوع یا تیپ تقسیم میکنند ، بدینقرار :

I - شیلو میکرونمی ناشناخته

II - افزایش لیپوپروتئین‌های سبک (LDL)

اگر VLDL طبیعی باشد نوع IIa

اگر VLDL افزوده باشد نوع IIb

III - وجود شکل بینابینی لیپوپروتئین

- شمارش گویچه‌های سفید و فرمول طبیعی .
- اسید اوریک ۶ میلی‌گرم درصد
- کلسترول از تاریخ ۱۳۵۱/۷/۱۸ تا ۱۳۵۲/۴/۱
- بین ۴۲۵ و ۸۸۰ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر متغیر بوده است.
- الکتروفورز پروتئین‌های خون در حدود طبیعی .
- الکتروفورز لیپوپروتئین‌ها نمودار یک افزایش نمایان بتالیپوپروتئین بدون افزایش ماقبل بتا است .
- نسبت درصد لیپوپروتئین‌ها بقرار زیر است:
- اسیدهای چرب آزاد ۸۰٪ ، ماقبل بتالیپوپروتئین ۸۰٪ ،
- بتالیپوپروتئین ۶۹٪ ، گاما ۱۱۰٪ ، شیلومیکرون ۴۰٪
- لیپید توتال ۱۸۵۰ میلی‌گرم درصد .
- تست تحمل گلوکز در حدود طبیعی .
- تست لاکتکس منفی
- تجسس سلول LE منفی
- رادیوگرافی مهرها طبیعی .

- در پرتونگاری ریه در هر دو طرف تصاویر تیره و مدور شبیه به ماستاز کانسر وجود دارد که امکان گزارنوما تون روی را مطرح می‌سازد. بیوپسی از ریه بیمار انجام گرفت ، ولی ضایعات گزارنومای تیبیک بدست نیامد \* و بیوپسی باز ریه هم متأسفانه امکان پذیر نشد .

- جذب ید رادیو اکتیو و ETR در حدود طبیعی و در اسکن تیروئید اندکی بزرگتر از طبیعی .
- در بیوپسی آزمایش ریز بینی از منطقه گزارنومی بر روی زمینه‌ای از بافت فیبرو هیالین تعداد زیادی ماکروفاژ از نوع لیپوفاژ مشاهده شد. در بعضی نقاط بلورهای کلسترول نیز مشاهده میشود . در قسمت محیطی فیبروسیت زیادتر است .

#### پیشرفت بیماری

در خلال مدتی که بیمار در مرکز پزشکی پهلوی بستری بوده است مهمترین شکایت دردهای در گردن و پاها و دردهای جلوی قلبی بوده است در الکتروکاردیوگرافی مسلم شد که بیمار دچار ایسکمی قلبی محتملاً ناشی از تنگی عروق کرونر است .

سوفلی در ناحیه شکم در طرف راست ناف وجود دارد که با توجه به دردهای شکمی شدیدی که بیمار پیدا میکند شاید گرفتگی یا تنگی در عروق مزانتریک در کار باشد . آرتروگرافی بعلت و خاتمت حال بیمار امکان پذیر نشد .

در ناحیه تیروئید در طرف راست سوفلی شنیده میشود که محتملاً آنهم ناشی از تنگی شریان تیروئید است .

در تاریخ ۱۳۵۲/۱/۲۹ بیمار بعلت عدم توانائی حرکت

بیمارستان بستری نشده و در سابقه خانوادگی نکته قابل ذکر اینست که یک خواهر ۹ ساله بیمار حدود یکسال است پایش درد میکند که تشخیص روماتیسم داده شده است و یک خواهر سی ساله بیمار دردهای شکمی و برجستگی‌های گزارنومی روی پوست داشته و در سن ۳۰ سالگی بعلت انفارکتوس قلبی فوت کرده است .

بیمار تب ندارد فشار خون متغیر و حدود  $\frac{14}{9}$  و  $\frac{8}{6}$  ، نبض ۹۰ در دقیقه است .

#### معاینات بالینی

جوانی است با جثه متوسط و در پوست بدن نکته مرضی مهم وجود ضایعات گزارنومی بابعاد  $2 \times 4$  سانتیمتر در آرنج راست ،  $3 \times 3$  سانتیمتر در آرنج چپ ، جوشگاهی در زانوهای چپ و راست در سطح اکستانسورهاست . ضایعات گزارنومی در تاندون آشیل پای چپ هم هست . جوشگاهی روی سر وجود دارد که یادگاری از عمل لیپوم است در ناحیه سرین در دو طرف هم دو گزارنوم برجسته تر و قرمز تر با پایه پهن وجود دارد . در روی تاندونهای دست برجستگی‌هایی با اندازه نخود حس میشود. روی گوشه چپ چشم راست بیمار ضایعه گزارنولاسما بابعاد  $2 \times 2$  میلی‌متر مشاهده میشود این ضایعات برجسته هستند و رنگ آن در اطراف صورتی پررنگتر و در وسط کمرنگ تر و در لمس نسبتاً سفت اند .

روی قرنیه چشم بیمار (در هر دو طرف) در قسمت بالا و پائین دو قوس کدر و سفید رنگ بمرض یک میلی‌متر وجود دارد . چشم‌های بیمار استراییسم انترن دارد .

گوش و حلق و بینی ظاهراً طبیعی است و تنها گوش چپ بگفته بیمار سنگین شده است .

تیروئید بیمار قابل لمس نیست ولی در سمع آن در طرف راست یک سوفل سیستولی شنیده میشود .

در توراکس نکته مرضی مهمی ندارد در سمع قلب و ریه طبیعی است در شکم کبد و طحال قابل لمس نیست و نکته مرضی ندارد ؛ جز آنکه در سمع در بالای حفره خاصره ای راست نزدیک ناف سوفل سیستولیک شنیده می‌شود .

نتیجه معاینه ته چشم : ۱- قرنیه کوچکتر از حد معمول ؛ ۲- استراییسم انترن ؛ ۳- روی قرنیه در هر دو طرف حلقه سفید رنگ ژرونتو کسون که در بالا و پائین کاملاً واضح است ؛ ۴- ته چشم سالم است .

#### بررسی‌های آزمایشگاهی

- آزمایش ادرار ، قند و اوره طبیعی بود .
- سدیم ناسیون ساعت اول ۱۲ میلی‌متر .
- هموگلوبین ۱۴/۵ گرم ، هماتوکریت ۴۸٪

در جدول ۲ میتوانیم ترکیب لیپیدی و پروتئین‌های پلاسما را به بینیم. با بررسی این جدول درمی‌یابیم که در LDL مقدار کلسترول خیلی زیاد و مقدار تری‌گلیسرید خیلی کم است و این لیپوپروتئین حامل و ناقل ۶۰ تا ۷۰ درصد کلسترول کلی پلاسما است. همان افزوده شدن این لیپوپروتئین‌ها کافی برای بالا بردن کلسترول است بدون آنکه گلیسریدها افزایش یابند. به همین دلیل افزایش LDL را به اعتبار آنکه با افزایش تری‌گلیسریدها همراه باشد یا نباشد به دو دسته فرعی Ila و Iib تقسیم کرده‌اند.

## جدول ۲

ترکیب لیپیدی و پروتئینی لیپوپروتئین‌های پلاسما

HDL	LDL	VLDL	شیلو میکرون	
۱۸	۴۳	۱۳	۵	کلسترول
۲	۱۰	۶۵	۹۰	تری‌گلیسرید
۲۰	۲۲	۱۲	۴	فسفولیپید
۵۰	۲۵	۱۰	۱	پروتئین

نتایج به حسب پورسانت‌های محتوای کلی لیپید و پروتئین هر خانواده لیپوپروتئینی بیان شده است

چون VLDL و شیلومیکرون ذرات بزرگی دارند می‌توانند نور وارده را پخش و منتشر کنند و بدینسان اگر غلظتشان کافی باشد پلاسما را کدر یا شیری می‌سازند. دانسیته شیلومیکرون اندک است، بدین معنی که پس از ۱۲ ساعت یک لایه خامه‌ای بر روی پلاسما تشکیل می‌دهد که در زیر آن لایه زلالی قرار می‌گیرد. بعکس VLDL در همین شرایط بطوریکه نواخت در پلاسما پخش است. ذرات LDL و HDL کوچکترند و غلظتشان هر چه باشد هرگز سبب پدیده کدورت پلاسما نمی‌شوند.

نکته مهم آنست که نباید لیپوپروتئین‌ها را خانواده‌های کاملاً مجزا بحساب آورد، زیرا بنا بر شواهدی هم پخش لیپیدی و هم پخش پروتئینی در بدن با هم در حال تبادل دائم هستند. مثلاً دلایل کافی در دست است که LDL کلاً یا جزئاً ناشی از تلاشی VLDL است [۳].

چنانکه در مقدمه آمد هیپرلیپوپروتئینی‌ها را به پنج نوع یا تیپ تقسیم کرده‌اند.

بیمار مایک-مورد گزانتسوما تونز هیپرکلسترولمیک خانوادگی یا نوع دوم هیپرلیپوپروتئینی است. در تیپ II یا نوع دوم مقصدار بتالیپوپروتئین‌ها افزایش می‌یابد، لذا می‌توان آنرا هیپر بتالیپوپروتئینی نامید از آنجا که این کیفیت گاه مجرد و گاه توأم با افزایش ماقبل بتالیپوپروتئین (prebeta lipoprotein) است تقسیم بندی فرعی دیگری در سال ۱۹۷۰ پیشنهاد

هردوپا (پاراپلزی) و اختلالات اسفنکتری در بخش بستری شد و با توجه به علائم موجود یک ضایعه عروقی نخاع مطرح گردید. با فیزیوتراپی و درمان‌های طبی دیگر، تحریک پاها اندک بهبودی نشان می‌دهد.

در درمان بیمار از کولستریمین، داروهای رگ‌گشاو نیکوتیلوئیل استراتین و داروهای ضد درد و این اواخر کورتیکواستروئید استفاده شد. اثر درمان بروی کلسترول خون بسیار ناچیز و بر روی علائم بالینی گذرا بوده است و تنها دردهای شدید جلوی قلبی و گردن بیمار با کورتیکواستروئید بهبود نشان می‌دهد.

## بحث

مهمترین لیپیدهای پلاسما عبارتند از گلیسرید و فسفولیپید لیپیدها در آب محلول نیستند و از اینرو از راه پیوند با پولیپپتیدها در بدن گردش می‌کنند. مجموعه لیپید و پولیپپتید را لیپوپروتئین مینامند. چهار خانواده لیپوپروتئینی در پلاسما فرسالم غیر ناشتامیتوان یافت، بر تیبی که در جدول یک آمده است.

جدول یک - رده بندی لیپوپروتئین‌های پلاسما

بحسب روشهای مختلف کار

تحریک در الکتروفورز کاغذی یا زل آساروز	دانسیته اولتراسانتریفوز و مقدماتی	رده فلو تاسیون با واحد S <sub>1</sub> اولترا سانتریفوز تحلیلی analytical ultracentrifugation
(۱) شیلو میکرون (حرکتی ندارد)	شیلو میکرون کمتر از ۰/۹۵	بیش از ۴۰۰
(۲) ماقبل بتا (آلفا دو) pre beta	با دانسیته خیلی کم * VLDL ۰/۹۵ - ۱/۰۰۶	۲۰ تا ۴۰۰
(۳) بتا	با دانسیته کم + LDL ۱/۰۰۶ - ۱/۰۶۳	۲۰ تا ۰
(۴) آلفا (آلفا یک)	با دانسیته زیاد × HDL ۱/۰۶۳ - ۱/۲۱	

\* مخفف عبارت Very Low Density Lipoprotein  
+ مخفف عبارت Low Density Lipoprotein  
× مخفف عبارت High Density Lipoprotein

شده ، بدین تعبیر که نوع مجرد را نوع IIa و نوع توأم را نوع IIb خوانده اند [۴].

ویژگی اساسی در این نوع افزایش بتالیپوپروتئین هاست . گرچه در مورد مقدار طبیعی بتا پروتئین ها مطالعات دقیقی نشده ولی در زمینه مقدار کلسترول پلاسما و ارتباط آن با سن و جنس و کاروبیشه اطلاعات انبوهی فراهم آمده است که بناچار با نوع دوم هیپرلیپوپروتئینی ارتباط دارد ، زیرا مقدار کلسترول در افراد سالم رابطه نزدیک با بتالیپوپروتئین دارد و این بخش از لیپوپروتئین ناقل بخش اعظم کلسترول پلاسماست (جدول ۲) .

میزان کلسترول در یک جماعت معین و بین جماعات مختلف و نیز افراد یک جماعت معین متفاوت است . گفته اند که در صورت خوردن مقادیر وافر اسیدهای چرب اشباعی مقدار کلسترول بالاتر است ولی در این امر هم جای گفتگو و تأمل هست [۵].

مقدار کلسترول با ضربه ، غذای چرب ، حاملگی ، احتمالاً استرسهای عاطفی و فصل ارتباط دارد . مقدار کلسترول همگام با سن افزایش مییابد .

مقدار طبیعی کلسترول را گاه تا ۲۵۰ میلی گرم در صد میلی لیتر پلاسما بحساب میآورند و بنا بر تجربیات اخیر بهتر است این حد فوقانی طبیعی را ۲۰۰ میلی گرم منظور کنیم [۵] .

گرچه میزان کلسترول کلی پلاسما را شاعدی از مقدار بتالیپوپروتئین ها میگیرند ولی گاه افزایش بتالیپوپروتئین در کارست ، بدون آنکه کلسترول بالا باشد و این هنگامی است که مقدار لیپوپروتئین های سنگین HDL پایین باشد . گاه نیز هیپرکلسترولمی در کارست بدون آنکه بتالیپوپروتئین ها افزایش یافته باشند و این هنگامی است که مقدار بتایا سایر لیپوپروتئین ها بالاست .

### تشخیص نوع IIa

در این نوع پلاسما زلال ، مقدار کلسترول افزوده و مقدار تری گلیسریدها طبیعی است . در الکتروفورز منطقه ای Zonal افزایش رنگ نوار بتا و طبیعی بودن رنگ نوار ماقبل بتا دیده میشود و تشخیص قطعی با اثبات افزایش لیپوپروتئین های سبک (LDL) و طبیعی بودن لیپوپروتئین های بسیار سبک (VLDL) داده میشود . بیمار ما بترتیبی که ذکرش رفت گرفتار تیپ IIa هیپرلیپو - پروتئینی است .

### تشخیص نوع III

در این نوع کلسترول تری گلیسریدها در افزایش یافته اند . گاه پلاسما زلال است ، یا اگر مقدار تری گلیسریدها پیش از ۲۰۰ میلی گرم درصد باشد اندک کدورتی بعلت افزایش VLDL وجود دارد . در الکتروفورز افزایش نوار بتا و پرتادیده میشود . تشخیص قطعی با اثبات افزایش LDL و VLDL داده میشود .

## علل نوع II

### انواع ثانوی

عیبوتیروئیدی ، سندرم نفروتیک ، انسداد مجاری کبدی ، پورفیری حاد و ندرتاً یک نوع اختلال خود ایمنی (اتوایمون) بصورت پدیدایش پادتن در برابر لیپوپروتئین های پلاسما خون جاری . در دیابت هیپرلیپیدی از نوع IV یا V و محتملاً ناشی از نارسائی طولانی تراوش انسولین است [۶].

گاه پنداشته اند در پاره ای افراد مبتلای به هیپرکلسترولمی مجرد یک نوع کم کاری خفیف تیروئید وجود دارد که منحصراً در متابولیسم کلسترول اثر میگذارد . ولی اثبات اینگونه میگزودم های کم نشانه Subclinical مستلزم بدست داشتن مدارک مقنن و بی گفتگو تری است .

در هیپوآلبومینمی یا آنآلبومینمی و سقوط فشار انکو تیک ، کبد به چاره جوئی برمیخیزد و مقصداری پروتئین بخصوص آپوپروتئین های A و B و C میسازد که طبعاً حامل و ناقل لیپوپروتئین های مربوطه هستند . در هیپر گلوبولینمی گلوبولین هائی افزایش یافته اند که گرایشی بسوی لیپیدها دارند و بدینسان هیپرلیپمی حاصل میشود [۷].

### انواع اولیه

در این جا هیپر بتالیپوپروتئینی اولیه است و اختلال متابولیک دیگری در کار نیست . اکثریت افراد مبتلی در این گروه ناقل ژن ه - خ ( هیپر بتالیپوپر و تثینمی خانوادگی هستند (Familial Hyperbetalipoproteinemia = F. H.) و جماعت دیگری بتالیپوپروتئینی بعامل دیگر (علل پیرامونی و محیطی environment و عوامل چندژنی polygenic) دارند .

### هیپر بتالیپوپروتئینی خانوادگی

بترتیبی که ذکرش رفت بیمار ما یک گزارندهما تونوز تاندونی هیپرکلسترولمیک خانوادگی دارد . باین بیماری از زمانیکه شناخته شده تاکنون ناهای زیادی داده اند که ترتیب تاریخی آن بتقریب چنین است :

گزارندهما تونوزارثی ، گزارندهما تونوز خانوادگی ، گزارندهما تونوز بر جسته متعدد ارثی hereditary Xanthoma-tuberosum multiplex

گزارندهما تونوز عمومی ، گزارندهما تونوز متعدد multiplex ، گزارندهما تونوز تاندونی و اخیراً هیپرکلسترولمی خانوادگی اصلی [۸] و گزارندهما تونوز هیپرکلسترولمیک خانوادگی [۹] ولی اسامی عددن تر ، از قبیل هیپر بتالیپوپروتئینی خانوادگی نیز برای بیماری یا گروه بیماریها مناسب نیست بناچار تا هنگامیکه اختلال اولیه شناخته نشده باید بهمان هیپرلیپوپروتئینی تیپ II دلخوش

بود [۱۰] ، که گاه آنرا با علامت F . H یا هیپر بتالیپوپروتئینمی خانوادگی ( ه . خ ) نیز نشان می دهند .

در بیمار ما علائم نوع ه . خ بخوبی وجود دارد ، که عبارتند از هیپرکلسترولمی ناشی از هیپر بتالیپوپروتئینمی ، ضایعات گزانتومی در پوست و تاندون ها و ضایعات زودرس آتروسکلروتیک قلبی و سابقه خانوادگی مرگ زودرس ناشی از آسیب های قلبی ( در یک خواهر بیمار ) .

در انواع هوموزیگوت علائم کاملترند و محتملاً بیمار ما هم هوموزیگوت است زیرا علاوه بر هیپر کلسترولمی شدید دچار ضایعات گزانتومی تخت و برجسته و نیز نارسائی عروق کرونر و دردهای آئزینی است و حملاتی از دردهای مفاصل و آرتریت داشته ولی سدیما . نقاسیون بیمار ۱۲ میلیمتر در ساعت اول و عیار آنتی استرپتولیزین در حدود طبیعی است .

در افراد هتروزیگوت کلسترول متغیر و بین ۳۰۰ تا بیش از ۵۰۰ میلی گرم در ۱۰۰ است . حدوث ایسکمی قلبی در جنس مرد بیشتر است .

ضایعات گزانتومی - رسوبات زرد رنگی ازلی پید هستند که گزانتوم ( از xanthos یونانی یعنی زرد ) نامیده میشوند و در پوست و تاندون ها و زیر پوست دیده میشوند ( شکل های ۱ و ۲ ) این ضایعات در بیمار ما چنانکه دیده میشود . برجسته اند .



شکل (۲)



شکل (۳)

و بگفته de Genne هر گاه گزانتوم تاندونی وجود داشته باشد با قاطعیت تمام میتوان گفت که یک هیپر لیپوپروتئینمی تیپ IIa فرد یکسون در کار است ، حتی اگر یافته های آزمایشگاهی در دست نباشد و با چیزی خلاف آنرا نشان داده باشد [۱۱] .

گزانتومهای زیر پوست در زانو و زائده های آرنجی ( Olecran ) در هر دو زانو تیپ دیده میشود .

مهمترین لیپیدهای موجود در گزانتوم های ه . خ کلسترول است ولی گاه فسفولیپید و تری گلیسریدها هم دیده میشوند . گمان میکنند که این کلسترول از خون می آید و سنتر موضعی دخالتی ندارد ؛ مسلماً کلسترولی که از راه خون به ضایعات گزانتومی میرسد دستخوش تحولاتی میشود . در آزمایش بافتی بیمار ما کلسترول دیده شده است .

تظاهرات قلبی

در بسیاری هتروزیگوت هایی که علائم قلبی و عروقی ندارند یک سوفل سیستمیک در جلوی قلب و الکترو کاردیو گرام حاکی



شکل (۱)

ضایعات برجسته در هترو هوموزیگوتها دیده میشوند و اغلب در آرنج و پاشنه پا قرار دارند ( شکل های ۱ و ۲ ) گزانتوم های تحت پوست پیرامون چشم گزانتالاسما نامیده میشوند و گاه در افرادی که هیپر لیپمی ندارند نیز دیده شده است در همین جا ذکر این نکته جالب توجه است که بیمار ما در هر دو چشم کمان کهولت arc senile یا gérontoxon دارد ( شکل ۳ ) گزانتومهای تاندونی در هر دو زانو تیپ ه . خ دیده میشوند و بیشتر خاص تاندون آشول ( شکل ۲ ) و سطوح اکتانسیون تاندون های دستها هستند که گاه سبب سائیدگی مفاصل انگشتان میشوند . ارزش گزانتومهای تاندونی بسیار است

نحوه توارث ه. خ را خاچادوریان در لبنان توانسته است بنحو جالبی بررسی کند [۱۹] از مجموع مطالعات او چنین برمیآید که از یک پدر و مادر که هر دو هتروزیگوت و پسر عم و دختر عم و پدیده اند در نسل دوم سه فرزند طبیعی، چهار فرزند هتروزیگوت و دو فرزند هموزیگوت حاصل شده و این تاحود زیادی نسبتهای مندلی مورد انتظار را بدست میدهد. در کشورهای دیگر مطالعات این چنین کامیاب نبوده است.

#### مشورت ژنتیکی

اگر پدر و مادر یک کودک از نظر ه. خ. هتروزیگوت باشند کودک با احتمال ۵۰ درصد هتروزیگوت و با احتمال ۲۵ درصد هتروزیگوت مذکور است که وخامت مرض در این مورد بحدی است که در دهه چهارم یا پنجم عمر او را هلاک میسازد. در چنین ازدواجی باید در ماه چهارم کودک را آزمون کرد که وجود یا عدم ه. خ در او اثبات شود. اگر هر دو والدین هتروزیگوت باشند، با احتمال ۲۵ درصد فرزند هموزیگوت است. این خطرات را باید برای والدین روشن ساخت و در چنین ازدواج‌هایی شایسته است حتماً از او ان کودکی درمان را برقرار کرد.

تشخیص: سه علامت مهم برای تشخیص لازم است: وضع خاص لیپوپروتئین در غیاب بیماری‌های اولیه دیگر، توزیع خانوادگی بیماری بر اساس قوانین مندلی و بالاخره وجود گزانتوما توت [۱۰].

پس از رد کلیه عللی که سبب ایجاد تیپ II میشوند در بیماری که ابتلائات قلبی پیش‌رس یا گزانتوما توت دارد باید دریافت که این نابسامانی ناشی از ه. خ است یا نیست و بیمار هموزیگوت است. بگفته سلاک (Slack) حدوث ایسکمی قلبی در هتروزیگوت‌ها بسیار است [۱۸]. در مورد تشخیص بیماری در جای دیگر به تفصیل بحث شده است [۵].

#### فیز یو پاتولوژی

با افزایش تولید در نسوج است یا کاهش تجزیه و تلاشی کلسترول. موضوع ازدیاد جذب گوارشی مطرح نیست. بنابراین مطالعاتی که انجام شده افزایش تولید شاید چندانی مطرح نباشد بلکه موضوع جالب‌تر کلیرنس مدفوعی کلسترول است که در هموزیگوت‌ها نصف هتروزیگوت‌ها و در هتروزیگوت‌ها نصف افراد سالم است [۲۰] بدینسان میتوان دریافت که در ه. خ خللی در برداشت کلسترول از پلاسما در کار است که در افراد هموزیگوت از اشخاص هتروزیگوت نمایانتر و شدیدتر است.

راه اساسی کاتابولیزم کلسترول اصولاً تبدیل آن به املاح صفراوی است گرچه پنداشته اند که در ه. خ این تبدیل بکندی صورت میگیرد [۲۱]، ولی در مطالعات دیگر اختلافی بین دفع

از ایسکمی وجود دارد ولی در انواع شدیدتر و در هموزیگوت‌ها اغلب علائمی از دردهای آنژیینی در حال کار یا حتی در حال استراحت وجود دارد. منحنی ECG بیمار ما حاکی از نارسائی واضح عروق کرونر است.

یک خواهر بیمار در اثر انفارکتوس در سن ۳۰ سالگی فوت کرده و خود بیمار شدیداً در معرض این خطر است. در کالبد گشائی این بیماران همیشه علائمی از آتروسکلروز عروق کرونر دیده اند.

پس از یک حمله انفارکتوس مقدار لیپیدها کاهش مییابد و از اینرو دوماه پس از انفارکتوس را زمان مناسبی برای اندازه گیری لیپیدها دانسته اند [۱۲] ولی مطالعات اخیر مؤید آنست که در همان فردای یورش انفارکتوس اندازه گیری کلسترول مقادیری بدست میدهد که با سه ماه بعد تفاوت محسوسی ندارد [۱۳]، بی‌گمان وجود ه. خ در حدوث ایسکمی قلبی بخصوص در جوانان سهم غیر قابل انکاری دارد [۱۴ و ۱۵].

گاه در سمع قلب علائمی حاکی از استنوز آئورت می‌شنویم و کالبد گشائی بیماران مؤید وجود آتروسکلروز در درجه آئورت شریان کاروتید و سایر عروق است.

در بیمار ما در ناحیه تیر و تپید طرف راست سوفل سیستولیک شدید شنیده میشود و سوفل دیگری نیز در طرف راست شکم وجود دارد که محتملاً ناشی از ابتلاء عروق محیطی است. آنژیوگرافی این مناطق در بیمار ما انجام نگرفته است. تغییرات لیپیدی در این بیماران گاه عروق مغزی را نیز گرفتار میسازد [۱۶] از علائم روانی و عصبی در بیمار ما دو نوبت افسردگی شدید و تمایل به خودکشی و یک پاراپلژی اسپاستیک دیده شده است (ابتلائی عروق مغزی و نخاعی؟). ابتلائی عروق محیطی بنا بر مطالعات جدید در هیپرلیپمی بسیار وافر است. دیده اند که در ۰.۴۴ موارد مقدار چربی ناشناخته در ۰.۳۹ مقدار تری‌گلیسریدها بالا بوده است [۱۷] و این نکته در پاره‌ای مطالعات قبلی نیز ذکر شده است [۱۸]. اینگونه مطالعات نوید بخش آنند که شاید در پیش‌گیری از ابتلائی عروق محیطی بتوان از تجویز رژیم خاص کاهنده لیپیدها طرفی بست [۱۷].

#### بررسی توارث

همگان در این امر متفقند که ه. خ ناشی از یک آلل (allele) موتان اتوزومی مستقر در یک لوکوس ژنی واحد و دارای تظاهرات واضح در هموزیگوت و تظاهرات خفیف در هتروزیگوت است. بیماری خاص کشور یا نژاد معینی نیست ولی در پاره‌ای مناطق جغرافیائی خیلی وافر است.

۱- اکسی نیاکات اتانولامین (Oxiniacate d'éthanolamine)

- پروپیونیل- نیکوتیلوئیل - استراترین - (propyl)

(nicotiloyl - oestratriène)

- کلوفیبرات (clofibrate)

- داروهای متفرقه

کلستیرامین یک رزین مبادله کننده آنیونی غیر قابل جذب است که با املاح صفراوی در محیط روده پیوند میابد و مانع از جذب آنها در ایلهوم میشود. بدینسان املاح صفراوی بیشتری همراه با مدفوع به خارج راه میابد و وارد دوره روده ای - کبدی نمیگردد و همین باز کلسترول بیشتری را به املاح صفراوی تجزیه میکند و کلسترول خون پائین میآید و گزانتومها سیر قهقرائی مییابد. ولی گاه درمان چندین ماهه با این ماده هم سبب کاهش کلسترول پلاسما نمی شود و در مواردی فقط ضایعات پوستی رو به قهقرامیروند.

در مواردی نیز افزایش کاتابولیس کلسترول با افزایش سنتز آن در کبد خفنی میشود و در اینگونه موارد همراه کردن آن با ماده ای که سبب جلوگیری از سنتز کلسترول میگردد نتایج خوبی حاصل میکنند. دودارو در این زمینه یکی کلوفیبرات و دیگری اسید نیکوتینیک است.

کلستیرامین بصورت سوسپانسیون در آب میوه و بمقدار ۱۶ تا ۲۴ گرم در روز تجویز میشود. دارو جذب نمیشود و آثار سمی ندارد ولی ندرتاً یبوست، نفخ یا استاتوره میدهد. سندرم ناشی از سوء جذب ویتامینهای محلول در چربی در صورت تجویز رژیم ویتامین دار دیده نمیشود. این دارو را ما بمیزان ۱۲ گرم در روز به بیمار دادیم و اثر آن چندان درخشان نبود. شاید طول مدت درمان کافی نبوده است.

اسید نیکوتینیک

از ۱۹۵۵ که اثر پائین آورنده کلسترول اسید نیکوتینیک شناخته شد [۲۴] این ماده را بمیزان وسیع در تیپ II اولیه بکار برده اند. مقدار استعمال از ۲۵۰ میلی گرم شروع میشود و گاه تا ۱۲ گرم در روز میرسد.

کلسترول در ظرف دو هفته شروع پائین آمدن میکند و تا زمانی که درمان ادامه دارد پائین میماند. گاه آنرا بترتیبی که در بالا گفته شد با کلستیرامین همراه میکنند [۲۵] گاه در اثر تجویز مقادیر هنگفت اسید نیکوتینیک و به مدت طولانی آسیبهای کبدی، هیپراوریسمی، عده تحمل به گلو سیدها، هیپر گلیسمی ناشتا و پیگمانتاسیونهای پوستی دیده شده است.

اکسی نیاکات اتانولامین یا نواسیل (Novacyl) در پائین آوردن کلسترول و تری گلیسرید هر دو مؤثر است. دارو عوارضی

اسیدهای صفراوی از راه مدفوع بین افراد شاهد و مبتلی به ه. خ دیده نشده است. شاید دفع اسیدهای صفراوی بمقدار طبیعی علیرغم وجود هیپر کلسترولمی شدید نموداری از اختلال در آهنگ تبدیل کلسترل به اسیدهای صفراوی در مقام مقایسه با افراد طبیعی باشد.

رویه مرفته چنین بنظر میرسد که در ه. خ. اختلالی در دفع کلسترول از پلاسما وجود دارد که الزاماً ناشی از کاهش تبدیل آن به اسیدهای صفراوی نیست و افزایش کلسترول خون جبران این کیفیت است، بدین معنی که میزان دفع کلسترول از پلاسما در حدود طبیعی باقی میماند.

اندیشیده اند که شاید اختلال در نابسامانی کاتابولیس آپوپروتئین (apoprotein) خاص LDL باشد [۲۲] و یک ژن موتانت (mutant) خاص مسبب اختلال کاتابولیس لیپوپروتئین در حقیقت یک آپولیپوپروتئین غیر عادی میسازد و یافته های اسلک و میلز (Mills) در زمینه ترکیب لیپیدی LDL در ه. خ [۲۳] و مطالعات مایانت (Myant) در زمینه متابولیس استرهای کلسترولی LDL مؤید همین نظر است [۲۰].

درمان

هدف درمان پائین آوردن کلسترول خون است؛ گرچه رابطه علت و معلولی بین افزایش کلسترول و ایسکمی قلب مسلم نیست. در مواردی که تری گلیسریدها بالا هستند (نوع IIb) بعلت خواص آتروژنی تری گلیسریدها (مستقل از کلسترول) شایسته است مقدار آنرا هم پائین آورد.

درمان جهت افراد هموزیگوت هر دو جنس و هتروزیگوت مذکر ضروری است و اگر بسیاری از افراد خانواده گرفتار باشند شایسته است رژیم کلی خانواده تغییر یابد.

رژیم

کلسترول کم، اسیدهای چرب اشباعی کم و اسیدهای چرب غیر اشباعی باید زیاد باشد و بهتر است نسبت اسیدهای چرب غیر اشباعی به اشباعی حدود ۲ به یک باشد. میزان کلسترول روزانه از ۳۰۰ میلی گرم نباید تجاوز کند. کالری کلی باید برای تأمین رشد و وزن کافی باشد. باید هیدرات دو کربن ۵۰ درصد و چربی ۳۰ درصد رژیم را تشکیل دهد. کمک کار دان تغذیه لازم است.

داروها

در اینجا از چند دارو، که برخی از آنها در بیمار ما نیز مورد تجویز قرار گرفته اند، نام می بریم، به شرح زیر:

- کلستیرامین (Cholestyramine)

- اسید نیکوتینیک (ac. nicotinique)

بدون آنکه جذب شود و داروی بدی نیست. گاه ایجاد استاتوز و سندرم سوء جذب میکند. \*

برکنار کردن ایلموم Ileal by pass - گاه ایلموم را بکمک عمل جراحی از مسیر جذب مجدد اسیدهای صفر اوی برکنار می کنند. ولی این عمل اثری دیرپا در پائین نگهداشتن کلسترول ندارد [۲۷ و ۲۸] و برای پیشگیری از حوادث هیپر کلسترولمی الزاماً باید در دوران کودکی انجام گیرد و بدینسان، هر چند اقدامی قهرمانی و اساسی مینماید، از سایر روشها، چون تجویز کلستیرامین و داروهای دیگر، هرگز برتر نیست.

#### خلاصه و نتیجه

شرح يك مورد گزارشات و تانوماتوز تاندونی هیپر کلسترولمیک خانوادگی را که بتازگی در بخش طبی چهار مرکز پزشکی پهلوی مشاهده شد، در اینجا آورده ایم. علائم مشخصه بیماری، یعنی توزیع خانوادگی، وجود گزارشات و تاندونی و پوستی و وضع خاص لیپوپروتئین های پلاسما تردیدی باقی نمی گذارد که يك مورد هیپر لیپوپروتئینمی تیپ IIa فرد ریکسون در کارست. یکی از کیفیات جالب در این بیمار تظاهرات روماتیسمی و دردهای مفصلی است که در مقاله دیگری بتفصیل خواهد آمد. در بحث این بیمار اشاراتی به لیپوپروتئین های پلاسما و موقعیت هیپر لیپوپروتئینمی تیپ دو شده است. از درمان های مختلفی که برای این بیماری پیشنهاد شده در پایان این نوشته باختصار ذکر آمده است.

ندارد و تنها باید در زنان حامله تجویز نشود. دارو موجب انحراف متابولیسم طبیعی کلسترول نمی شود. در طول مدت درمان گاه این استنباط بوجود آمد که نواسیل کلسترل بیمار ما را پائین آورده است ولی این اثر گذرا و اندک بود.

نیکوتیلوئیل استر اترین: ما فرصت یافتیم که در مورد ترکیب خاصی بنام نیکوتیلوئیل اوستر اترین بررسی کنیم که دارای ریشه نیکوتینیک و مشتقی از استران (Oestrane) است بر اساس مطالعات انجام شده در فرانسه این ترکیب می تواند کلسترل خون را پائین بیاورد. به علت نامنظم بودن تجویز و عدم انضباط بیمار و مشکلات مالی مناسبانه ارزیابی صحیح تأثیر این دارو امکان پذیر نشد. شایسته است این ترکیب بمقیاس وسیعتر و بمدت طولانی تر مورد بررسی و تحقیق قرار گیرد.

کلوفیبرات: اثر دارو بر روی کلسترول کم، ولی بر روی تری گلیسریدها بسیار است. مقدار خوراک روزانه ۲ گرم است. گویا سنتز کلسترول را در کبد مختل میسازد و از اینرو گاه تجویز آن توأم با کلستیرامین رواست [۲۵].

گاه تیروکسین همراه با يك بلو که کننده بنا (پروپرانولول propranolol) تجویز میشود ولی در صورت وجود علائم ایسکمی قلبی تجویز آن روان نیست [۲۶] و ما نیز به بیمار ندادیم. نتوما یسین بمیزان ۲ گرم در روز کلسترول را پائین می آورد.

\* اخیراً داروهای دیگری بنام دی سفادکس DEAE Cephadex و کولستی پل Colestipol جهت ممانعت از جذب مجدد اسیدهای صفر اوی در دست تحقیق و مطالعه است.

#### References

- 1- Fredrickson D.S., Clinics in Endocrinology and Metabolism. Vol. 2, No. 1, March 1973.
- 2- Fredrickson D. S., Levy R. I. & Lees R. S.: New Engl. J. Med., 276:32-44, 94-103, 148-156, 215-226, 273-281, 1967.
- 3- Rifkind B. M.: Lipoproteins and hyperproteinemia Clinic In Endoc. & Metab. 2:3, 1973.
- 4- Beaumont J. L., Carlson L. A., Cooper G. R., Fejfar Z., Fredrickson D. S. and Strasser T.: Bulletin of W.H.O 43:891-915. 1970.
- 5- Myant N. B. and Slack J.: and Metab. 2:81-107, 1973.
- 6- Bagdade J. D., Porte Jr. D., Bierman E. L. New. Engl. J. Med. 276:427, 1967.
- 7- Clerc M., Lebras M. and Bertrand Ed.: Le Diagnostic Biochimique des Hyper Lipoprotéinémies. Le Concours Méd. 95: 2719, 1973.

- 8\_ Wilkinson C. F., Hand E. A. & Fiegelman M. T.: Ann. Int. Med. 29:671-686, 1948.
- 9\_ Thanhauser S. J.: Lipidoses. Diseases of the Intracellular Lipid Metabolism, 3rd Edition, P. 102. New York Gruvne and Stratton, 1958.
- 10\_ Fredrickson D. S. et al. New. Engl. J. Med. 276, 215, 1967.
- 11\_ Gennes J. L. de & Maunand B. La Rev. Prat. XV 4068-4093, 1965.
- 12\_ Watson W. C., Buchanan K. D. & Dickson C, Brit Med. J. II: 709, 1963.
- 13\_ Fyfe T. et al.: Lancet. II: 997-1001, 1971.
- 14\_ Heinle R. A., Levy R. I., Fredrickson D. S. & Gorlin R. Amer. J. Cardiol. 24: 178, 1969.
- 15\_ Patterson D. & Slack J. Lancet, I: 393, 1972.
- 16\_ Gennes J, L. de, Rouffy J. , Mèm. Soc. Méd. Hôp. Paris. 119: 569--586, 1966
- 17\_ Greenhalgh R. M. et al. , Lancet , II , 947, 1971.
- 18\_ Slack J. Lancet . II: 1380, 1969
- 19\_ Khachadurian A. K.: Amer. J. Med. 37: 402, 1964.
- 20\_ Myant N. B. The Transport and Turnover of the Plasma Cholesterol In: Plasma Lipoproteins Symposium (1971-London) ed. Smellic, R. M. S., pp. 99-121, London: Academic press, 1971.
- 21\_ Miettinen T. A. et. al. Acta. Med. Scand. 182: 645, 1967.
- 22\_ Langer T., Strober W. & Levy R.J. Clin. Invest. 48: 496, 1969.
- 23\_ Slack J. & Mills G.: Clin. Chim. Acta. 29: 15, 1970.
- 24\_ Altschul R., Hoffer A. & Stephen J. D. Arch. Biochem. & Biophys 54: 558, 1955.
- 25\_ Moutafis C. D., Myant N. B., Mancini M. & Oriente P.: Cholestyramine and Nicotinic Acid in the Treatment of Familial Hyper Beta Lipoproteinemia in the homozygous form. Atherosclerosis 14: 247, 1971.
- 26\_ Coronary Drug Project.. J. A. M. A. 7: 996, 1972.
- 27\_ Johnston I. D. A. et al. , Proc Roy, Soc. Med. 60: 746, 1967.
- 28\_ Buchwald H. Circulation 29: 713-720, 1962.