

BÖLÜM 81

KOLESTEROL METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Ümmü ALAKUŞ SARI¹
Fatih KARDAŞ²

GİRİŞ

Myelin ve hücre zarının önemli yapısal bileşeni olan kolesterolün vücutta çok sayıda biyolojik fonksiyonu mevcuttur. Steroid hormon ve safra asitlerinin öncül maddesidir. Hücre büyümesi ve farklılaşmasında, protein glikozilasyonunda, mitokondriyal elektron taşınmasında ve sinyal iletim yollarında (özellikle hedgehog pathway) işlev görür. Embriyonik gelişim için kritik öneme sahiptir. Doğumdan sonra çoğu doku kolesterolü ya endojen sentez ya da ekzojen diyet kaynaklarından temin edebilirken doğumdan önce fetal dokular endojen senteze bağımlıdır. Kan-beyin bariyeri nedeniyle beyin dokusu diyetle alınan veya periferik olarak üretilen kolesterolü kullanamaz. Ökaryotik tüm hücrelerde endoplazmik retikulumda lokalize enzimatik reaksiyonlarla asetil koenzim A'dan sentezlenir (Şekil 1).¹⁻³

Kolesterol/izoprenoid biyosentezinde rol alan 10 farklı enzim defektine bağlı 13 farklı klinik antite tanımlanmıştır. Patogenezin multifaktöriyel olduğu düşünülmeyle birlikte belirsizdir. İlgili enzimleri kodlayan genlerdeki hastalık yapıcı değişimler sonucunda son ürün olan kolesterolün sentezlenememesi ve/veya

anormal derecede artmış sterol öncüsü ara metabolitlerin toksisitesi sorumlu tutulmaktadır. Fenotipik yelpaze geniş olup iç organ, iskelet ve/veya cilt tutulumlarını içeren multiple konjenital anormallikler ve psikomotor gerilik ile prezente olurlar.^{4,5}

MEVALONAT KİNAZ EKSİKLİĞİ

Kolesterol sentezinin öncülü mevalonatı mevalonat-fosfata dönüştüren mevalonat kinaz aktivitesi, kromozom 12q24.11 bölgesinde lokalize MVK genindeki patojenik mutasyonlar nedeniyle eksiktir. Hastalık otozomal resesif kalıttır. Vücutta mevalonik asit birikir ve izoprenoid son ürünleri yetersizdir. Protein izoprenilasyonu bozular. C-reaktif protein, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin (IL-6), interlökin 1 β (IL-1 β) ve interferon- γ (IFN- γ) gibi sitokinlerin artışı sonucu hiperinflamasyon tablosu gelişir. Tipik olarak ateş, karın ağrısı, kusma ve ishal, lenfadenopati (servikal), oral ülser, döküntü (morbilliform ürtiker, nonspesifik ekzantem) ve artralji ile karakterizedir. Kendi kendini sınırlayan multisistemik inflamatuvar epizotlar görülür. Ataklar her 4-6 haftada bir tekrarlar. Hastalık, travma veya aşlar gibi fizyolojik stresörler tarafından

¹ Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD., alakusumu@gmail.com

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD. fkardas@erciyes.edu.tr

güvenliğini ve terapötik faydalarını değerlendiren bir çalışma Colorado'da devam etmektedir (NCT01773278). Akut şiddetli hastalık veya major cerrahi işlem geçirildiğinde, LDL gibi kolesterol açısından zengin lipoproteinler içeren taze donmuş plazma (TDP) kullanımı düşünülebilir. Multidisipliner olarak etkilenmiş organ ve sistem belirtilerinin destekleyici tedavisi yapılır. Psikiyatrik bozuklukların ve davranış sorunlarının tedavisinde zaten anormal sterol profilini olumsuz etkilediğinden haloperidol, trazodon ve aripiprazolden kaçınılmalıdır.^{4,5,24,26,31} Kolesterol biyosentez defektlerinin klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımları tablo 1'de özet olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

- Waterham HR. Defects of cholesterol biosynthesis. *FEBS Letters*. 2006 Oct 9;580:5442–9.
- Cooper MK, Wassif CA, Krakowiak PA, et al. A defective response to Hedgehog signaling in disorders of cholesterol biosynthesis. *Nat Genet*. 2003 Apr;33(4):508–13.
- Porter FD, Herman GE. Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. *J Lipid Res*. 2011 Jan;52(1):6–34.
- Waterham HR, Clayton PT. *Inborn Metabolic Diseases*. Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J, editors. 6th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016;455–63.
- Anderson E, Coman D. Human Cholesterol Biosynthesis Defects. In: Waisundara, VY, Jovandaric MZ, editors. *Apolipoproteins, Triglycerides and Cholesterol*. London: IntechOpen; 2019 Jun.
- Favier LA, Schulert GS. Mevalonate kinase deficiency: Current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2016 Jul 20;9:101–10.
- Jeyaratnam J, Frenkel J. Management of Mevalonate Kinase Deficiency: A Pediatric Perspective. *Front Immunol*. 2020 Jun 5;11:1150.
- Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: From mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006 Feb;1:1–5.
- Coman D, Vissers L, Waterham H, et al. Squalene Synthase Deficiency: Clinical, Biochemical, and Molecular Characterization of a Defect in Cholesterol Biosynthesis. *Am J Hum Genet*. 2018 Jul 5;103(1):125–30.
- Coman D, Vissers L, Waterham H, et al. Squalene Synthase Deficiency. In: *GeneReviews*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA);1993. [Updated 2020 Feb 7].
- OMIM Clinical Synopsis Table - #618840, #616509, #618275 Available from: <https://www.omim.org/clinicalSynopsis/tableomimNumber=618840,616509,618275>.
- Thompson E, Abdalla E, Superti-Furga A, et al. Lamin B receptor-related disorder is associated with a spectrum of skeletal dysplasia phenotypes. *Bone*. 2019 Mar;120:354–63.
- Gregersen PA, McKay V, Walsh M, Brown E, McGillivray G, Savarirayan R. A new case of Greenberg dysplasia and literature review suggest that Greenberg dysplasia, dappled diaphyseal dysplasia, and Astley-Kendall dysplasia are allelic disorders. *Mol Genet Genomic Med*. 2020 Jun;8(6):e1173.
- Kalay Yildizhan I, Gökplnar İli E, Onoufriadis A, et al. New Homozygous Missense MSMO1 Mutation in Two Siblings with SC4MOL Deficiency Presenting with Psoriasiform Dermatitis. *Cytogenet Genome Res*. 2020 Nov;160:523–30.
- Ramphul K, Kota V, Mejias SG. Child Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing; 2021 Jan.
- du Souich C, Raymond FL, Grzeschik KH, Boerkoel CF. NSDHL-Related Disorders. In: *GeneReviews*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA);1993. [Updated 2018 Oct 25].
- Herman GE, Kratz L. Disorders of sterol synthesis: Beyond Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2012 Nov 15;160 C(4):301–21.
- Kumble S, Savarirayan R. Chondrodysplasia Punctata 2, X-Linked. In: *GeneReviews*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA);1993–2021 [Updated 2020 Jan 9].
- Yaplito-Lee J, Pai G, Hardikar W, et al. Successful treatment of lathosterolosis: A rare defect in cholesterol biosynthesis—A case report and review of literature. *JIMD Rep*. 2020 Nov;56(1):14–9.
- Calvo PL, Brunati A, Spada M, et al. Liver transplantation in defects of cholesterol biosynthesis: the case of lathosterolosis. *Am J Transplant*. 2014 Apr;14(4):960–5.
- Dias C, Rupps R, Millar B, et al. Desmosterolosis: an illustration of diagnostic ambiguity of cholesterol synthesis disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Jun;9(1):1–6.
- Rohanizadegan M, Sacharow S. Desmosterolosis presenting with multiple congenital anomalies. *Eur J Med Genet*. 2018 Mar;61(3):152–6.
- Smith DW, Lemli L, Opitz JM. A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. *J Pediatr*. 1964 Feb;64(2):210–7.
- Nowaczyk MJM, Wassif CA. Smith-Lemli-Opitz Syndrome. In: *GeneReviews*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA);1993. [Updated 2020 Jan 30].
- Eroglu Y, Nguyen-Driver M, Steiner RD, et al. Normal IQ is possible in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2017 Aug;173(8):2097–100.

26. Bianconi SE, Cross JL, Wassif CA, Porter FD. Pathogenesis, Epidemiology, Diagnosis and Clinical Aspects of Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *Expert Opin orphan drugs*. 2015 Mar;3(3):267-80.
27. Lee RW, Conley SK, Gropman A, Porter FD, Baker EH. Brain magnetic resonance imaging findings in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Oct;161A(10):2407-19.
28. Rojare C, Opdenakker Y, Laborde A, Nicot R, Mention K, Ferri J. The Smith-Lemli-Opitz syndrome and dentofacial anomalies diagnostic: Case reports and literature review. *Int Orthod*. 2019 Jun;17(2):375-83.
29. Lee RW, McGready J, Conley SK, Yanjanin NM, Nowaczyk MJ, Porter FD. Growth charts for individuals with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012 Nov;158A(11):2707-13.
30. Prosnitz AR, Leopold J, Irons M, Jenkins K, Roberts AE. Pulmonary vein stenosis in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2017 Jul;12(4):475-83.
31. Wassif CA, Kratz L, Sparks SE, et al. A Placebo-Controlled Trial of Simvastatin Therapy in Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *Genet Med*. 2017 Mar;19(3):297-305.