

TİP B NIEMANN-PICK HASTALIĞI: BİR OLGU SUNUMU*

Can DOLAPÇIOĞLU,¹ Aliye SOYLU,¹ Hatice DOLAPÇIOĞLU,² Güray KILIÇ,² Oya ÖVÜNÇ²

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, ²Patoloji Kliniği

Niemann-Pick hastalığı, otosomal resesif kalıtım gösteren, sfingomiyelinaz aktivitesinin eksikliğine bağlı lipid depo hastalığıdır. Tip A, B, C, D, E ve F olmak üzere altı alt tipi tanımlanmıştır. Tip B Niemann-Pick hastalığında tanı, çoğu kez bebeklik veya çocukluk çağında, karaciğer ve dalak büyüklüğünün saptanması ile konur. Tip B'li hastalar genellikle erişkin yaşa kadar sağ kalırlar. Bu yazıda, çocukluğundan beri karın şişkinliği şikayeti ile çeşitli merkezlere başvurup, polikliniğimizde büyüme-gelişme geriliği ve hepatosplenomegali nedeniyle incelenmesi yapılan ve nadir görülen Tip B Niemann-Pick hastalığı tanısı konulan olgu sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Büyüme ve gelişme geriliği; karın şişkinliği; Tip B Niemann-Pick hastalığı.

A CASE OF TYPE B NIEMANN-PICK DISEASE

Niemann-Pick is a lipid storage disease based on lack of sphingomyelinase activity, presenting autosomal-recessive inheritance. Its six subtypes have been defined as Types A through F. In Type B Niemann-Pick disease, diagnosis is after detection of liver and spleen largeness during infancy or childhood. We describe a case who had presented to various centers with complaints of abdominal swelling since childhood, who was diagnosed with the rare Type B Niemann-Pick disease due to detection of delay in growth and development and hepatosplenomegaly.

Key Words: Delay in growth/development; abdominal swelling; Type B Niemann-Pick disease.

Niemann-Pick hastalığı otosomal resesif kalıtım gösteren, sfingomiyelinaz aktivitesinin eksikliğine bağlı lipid depo hastalığıdır. Bu hastalıkta retikuloendotelial makrofajlarda anormal lipid depolanması görülür. Anormal hücreler kemik iliğinde ve bazen dolaşımda monositlerdedir. Bu hücreler 50-90 µm büyüklüğünde ve köpüksü görünümündedir.^[1]

Nöronlarda ve organlarda sfingomiyelin birikimi olur. Tip A, B, C, D, E ve F olmak üzere altı fenotipik alt tipi tanımlanmıştır. Tip A, nörolojik tutulumlu akut formudur. Tip B'de nörolojik tutulum

yoktur; kronik gidişlidir. Tip C'de nörolojik tutulum görülür ve kronik seyirlidir. Tip D, Batı Kanada'nın Nova Scotia bölgesinde yaygın olarak görülen, ailevi geçiş özelliği olan formdur. Tip E erişkinlerde görülür; nörolojik tutulum yoktur. Deniz mavis histiosit fenomeninin nedenlerinden birisi Niemann-Pick hastalığıdır.^[2] Tip F olarak adlandırılır.

Sunduğumuz olgunun çocukluğundan beri karın şişkinliği şikayeti vardı. Polikliniğe büyüme gelişme geriliği nedeniyle başvurdu. Hepatosplenomegali saptandı ve tetkikler sonucu Tip B Nie-

*XVI. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur (10-15 Ekim 1999, Antalya).

Başvuru tarihi: 26.8.2007 Kabul tarihi: 3.1.2008

İletişim: Dr. Can Dolapçioğlu. Altunizade Mah., Güllübahçe Sok., Pişkin Çıkmazı, Aykent Sitesi, B Blok, Da: 13, Üsküdar, İstanbul.

Tel: +090 - 216 - 474 77 88 e-posta: candolapci@hotmail.com

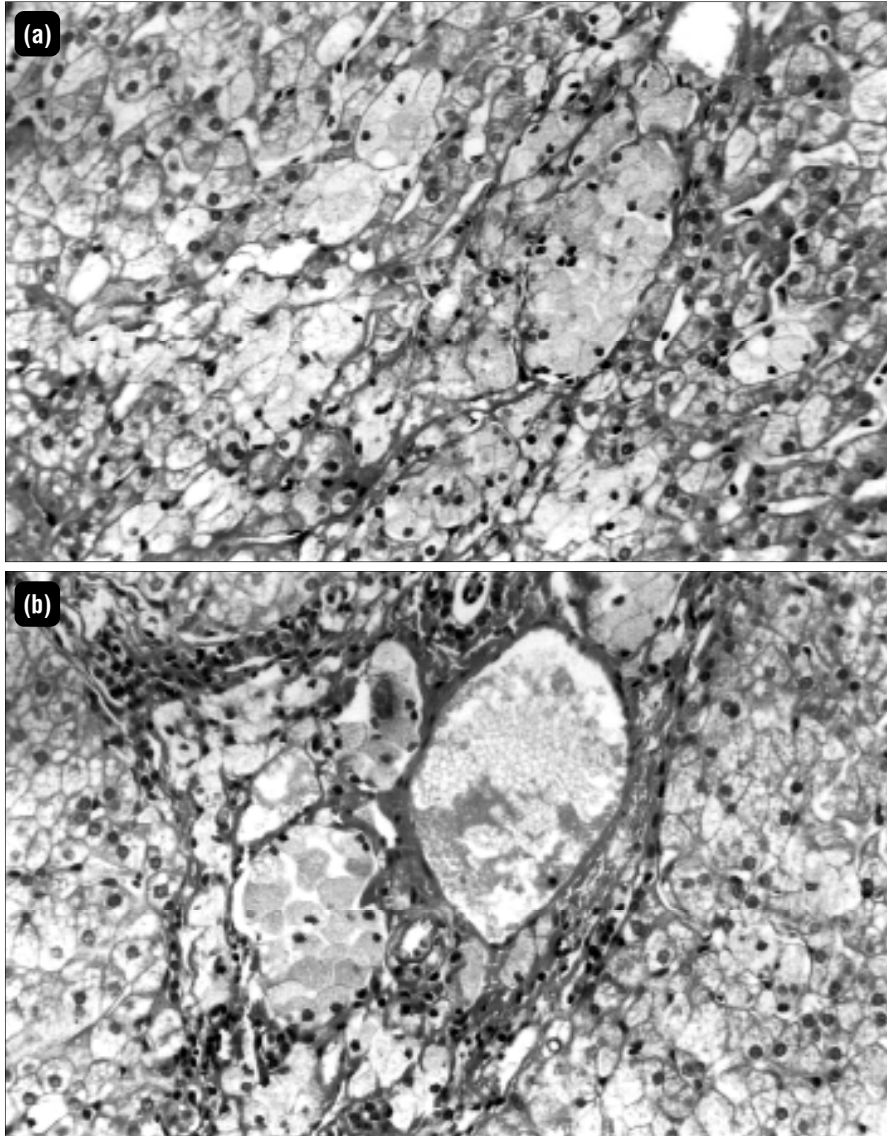
mann-Pick hastalığı tanısı konuldu. Nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle sunuldu.

OLGU SUNUMU

On altı yaşındaki erkek hasta, karın şişkinliği ve büyüme/gelişme geriliği şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın hikayesinden, karın şişkinliğinin ilk kez üç yaşında fark edildiği, 16 yaşına kadar birkaç kez sağlık kuruluşlarına başvuran hastada hepatosplenomegali ve büyüme gelişme geriliği saptandığı öğrenildi. Hastanın öz ve soy geçmişinde özellik yoktu; ilaç kullanımı ve kötü alışkanlığı yoktu.

Fiziksel muayene bulgularında; boy 149 cm, ağırlık 50 kg, kafa yapısı normal ve disproporsiyone vücut yapısına sahipti. Karın muayenesinde, kot kavsini 3 cm geçen hepatomegali, 5 cm geçen splenomegali mevcuttu; nörolojik muayene ve sekonder seks karakterleri normaldi. Anormal laboratuvar tetkikleri; ALT: 49U/L (5-42), AST: 82 U/L (5-45), MCV: 75,3 fl (80-100). Tüm viral ve otoimmün markerleri negatifti.

Arka-ön akciğer grafisinde sol diyafram yükselmiş olarak izlendi. EKG ve ekokardiyografi normaldi. Kemik yaşı ölçümü yapıldı; kemik yaşı takvim yaşına göre geriydi. Hastanın hepatosple-



Şekil I. (a, b) Karaciğerde lobül içinde ve portal alanda hepatositler içerisinde köpüksü histiositler (H-E x 200).

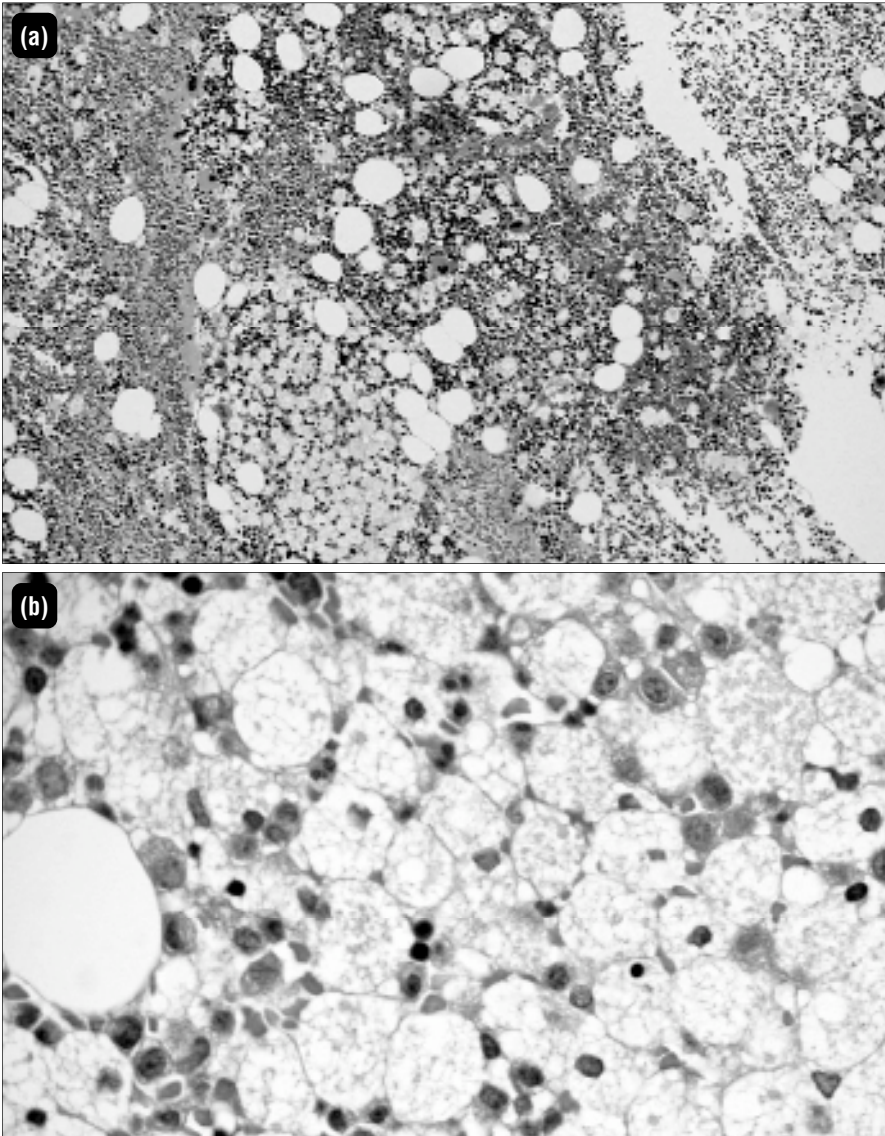
nomegalisi çocukluğunda saptanmıştı, büyüme ve gelişme geriliği de vardı. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde portal hipertansiyon bulgusu yoktu. Büyüme ve gelişme geriliği ve hepatosplenomegali nedeni olarak bir depo hastalığı olabileceği düşünüldü. Karaciğer ve kemik iliği biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsisinde kronik karaciğer hastalığı lehine bulgu yoktu ve lobül içinde ve portal alanda hepatositler içerisinde köpüksü histiositler saptandı (Şekil Ia, b).

Kemik iliği biyopsisinde de tipik köpüksü histiosit infiltrasyonu (Şekil IIa, b) saptanınca hastaya Niemann-Pick hastalığı tanısı konuldu. Alt tip sınıflaması için göğüs hastalıkları konsültasyonu

yapıldı. Solunum sistemi muayenesi ve akciğer fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Göz konsültasyonunda, sağ gözde retraksiyon kusuru saptandı; görme sol gözle tam olarak değerlendirildi. Funduskopik muayenesinde, her iki fovea etrafında ganglion hücrelerinin tutulduğunu gösteren halo saptandı. Hastada nörolojik ve akciğer tutulumu yoktu. Göz tutulumu vardı. Yaş da dikkate alınarak, kronik seyirli olması nedeniyle alt tipi B olarak belirlendi.

TARTIŞMA

Niemann-Pick hastalığının klinik ve patolojik özellikleri, 20. yüzyılın başlarında Alman çocuk



Şekil II. (a, b) Kemik iliğinde tipik köpüksü histiosit infiltrasyonu [(a) H-E x 40, (b) H-E x 200].

hastalıkları uzmanı Albert Niemann ile Alman klinisyen Ludwig Pick ve daha sonra Crocker ve Farber tarafından tanımlanmıştır. Niemann-Pick hastalığı sfingolipid ve diğer lipidlerin tüm vücuttaki parankimal hücrelerde, özellikle retikülo-endotelial hücrelerde birikmesi ile kendini gösteren otosomal resesif geçiş özellikli bir grup doğuştan lipidozdur. Altı alt tipi tanımlanmıştır.

Bunlar;

1. Tip A: Akut nöropatik form,
2. Tip B: Viseral form,
3. Tip C: Kronik nöropatik form,
4. Tip D: Nova Scotia varyantı,
5. Tip E: Erişkin form,
6. Tip F: Deniz mavisi histiosit hastalığı.^[1]

Tip A ve Tip B'de asid sfingomiyelinazın (ASM) primer eksikliğinden kaynaklanan lizozomal sfingomiyelin birikimi görülür.^[3] Sfingomiyelinaz, sfingomiyelinin seramid ve fosforilkoline hidrolize eden bir enzimdir.^[4]

Tip C'de kolesterolden türeyen düşük dansiteli lipoprotein (LDL) intrasellüler esterifikasyonu ve transportunda defekt vardır.^[5]

Tip A ve Tip B'de SMPD1 (ASM) geni lokus 11p15.1-154'de, Tip C'de NPC1 geni lokus 18q11-q12, NPC2 geni lokus 14q24.3'de klonlanmıştır.^[3,5] Tip A ve Tip B'de hücrelerde biriken lipid sfingomiyelin'dir. Tip C'de hücrelerde biriken başlıca lipid sfingomiyelin değil kolesteroldür. Sfingomiyelinin metabolizması ile kolesterol metabolizması yakın ilişkilidir. Sfingomiyelinaz bir asidik lizozomal hidrolazdır. Sfingomiyelinin fosforil kolin ve seramide bölünmesini katalizler.^[4] Niemann-Pick'li hastalarda sfingomiyelinaz aktivitesi, lizozom içeren tüm dokularda azalmıştır.

Tip A hastalığın en yaygın formudur, %80 oranında görülür.^[6] Hastaların çoğu doğumda normaldir. Bulgular 6. ve 12. ayda gelişir. Dejeneratif kas güçsüzlüğü ve kas tahribatı sonucu motor ve zihinsel fonksiyonlarda dereceli olarak azalma görülür. Bulguların şiddeti hızla artar, 2-3 yaşında ölümle sonuçlanır.^[6]

Tip B bebeklik veya erken çocuklukta başlar. Bulgular daha yavaş ilerler. Sinir sistemi tutulumu yoktur veya minimaldir. Hepatosplenomegali, gözde makulada parlak kiraz kırmızısı lekeler görülür. Buna makula halo sendromu denilir.^[7] Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları görülür. Pulmoner tutulum; interstisyumda, alveolar duvarlarda ve alveolar boşluklarda lipit yüklü histiositlerin fokal birikimi ve akciğer filminde diffüz retikülonodüler patern ile kendini gösterir.^[8] Çocuklukla asemptomatiktir ve diğer organ tutulumları daha ön plandadır. Bununla beraber nadir olarak akciğer tutulumu ciddidir, ölüm nedeni olabilir. Tip B'de büyüme hızı yavaşlamıştır. Tanı lökositlerde, karaciğer ve kemik iliği biyopsilerinde sfingomiyelinaz aktivitesini ölçerek konur. Kemik iliği ve karaciğer biyopsilerinde köpüksü makrofajların görülmesi de tanı koydurur. Hastamızda çocukluğundan beri saptanan hepatosplenomegali, büyüme gelişme geriliği vardı ve erişkin yaşa ulaşmıştı. Nörolojik ve pulmoner tutulum yoktu. Gözde makula halo sendromu saptandı. Karaciğer ve kemik iliği biyopsilerinde köpüksü histiositler görülerek Niemann-Pick hastalığı tanısı konuldu. Hasta erişkin yaşa ulaştığından ve nörolojik tutulum saptanmaması nedeni ile alt tipi B olarak belirlendi.

Tip B'de tedavide kemik iliği transplantasyonu uygulanan az sayıda hastada cesaret verici sonuçlar bildirilmiştir. Gen tedavileri ve enzim replasman tedavisi ile ilgili klinik çalışmalar yapılmaktadır.^[9]

Tip C genellikle okul çağı çocuklarını etkiler. Fakat hastalık bebekliğin erken dönemlerinden erişkin yaşa kadar herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Nörolojik semptomlara ek olarak hepatosplenomegali, sarılık, asit, karaciğer yetersizliği, büyüme geriliği gibi fizik bulgular görülebilir. Tip C'de, kolesterolün hücre içi işlenişinde ve kullanımında bozukluktan dolayı, lizozomlarda sfingomiyelin değil, kolesterol birikir. Tedavide düşük kolesterolü diyet önerilir.^[4]

Tip D, Kanada'da Nova Scotia'ya bağlı Yarmouth ilçesinde yaşayan Fransız nüfusta görülen ailevi geçiş özelliğine sahip bir formdur.^[10] Tip C'ye benzer özellikler gösterir, tedavide düşük kolesterolü diyet önerilir.

Tip E erişkinlerde görülür. Erişkin form ya da indeterminate form da denilir. Viseral tutulum gösterir. Metabolik süreç, Tip C'nin bir varyasyonu olarak kabul edilir, sadece kısmi bir fonksiyon bozukluğu vardır. Bulguların başlangıcı ve ilerleyişi yavaştır. Deniz mavisi histiosit hastalığının bir nedeni Niemann-Pick hastalığıdır.^[2] Bu özelliği gösteren Niemann-Pick hastalığının alt tipi F olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak, olgumuz çocukluk ve genç erişkin yaşta hepatosplenomegali ve karın şişkinliği şikayeti ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda depo hastalıkları ve Niemann-Pick hastalığının da düşünülmesi gerektiğini, karaciğer ve kemik iliği biyopsisi ile tanı konulabileceğini vurgulamak için sunuldu.

KAYNAKLAR

1. Watts RWE. Lysosomal storage disease. In: Weatherall DJ, Warrell DA, editors. Oxford textbook of medicine. 3rd. ed. Oxford University Press; 1996. p. 1426-37.
2. Suzuki O, Abe M. Secondary sea-blue histiocytosis derived from Niemann-Pick disease. *J Clin Exp Hematop* 2007;47(1):19-21.
3. Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inher Metab Dis* 2007;30(5):654-63.
4. Brady RD. Disorders of lipid metabolism. In: Rudolph Am, Hoffman JIE, Rudolph CD, editors. Rudolph's pediatrics. 20th ed. Connecticut: Appleton Lange; 1996. p. 333-42.
5. Yamamoto T, Ninomiya H, Matsumoto M, Ohta Y, Nanba E, Tsutsumi Y, et al. Genotype-phenotype relationship of Niemann-Pick disease type C: a possible correlation between clinical onset and levels of NPC1 protein in isolated skin fibroblasts. *J Med Genet* 2000;37(9):707-12.
6. Dawson BP. Genetic disorders. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, editors. Pathologic basis of disease. 6th ed. St. Louis: W. B. Saunders Co.; 1999. p. 139-87.
7. Pagliarini S, Puppato S, Gharbiya M, Regine F, Babacco Gabrieli C. Macula halo syndrome and non-pitting lid oedema in an Italian family. *Eye* 1996;10 (Pt 6):723-6.
8. Guillemot N, Troadec C, de Villemeur TB, Clément A, Fauroux B. Lung disease in Niemann-Pick disease. *Pediatr Pulmonol* 2007;42(12):1207-14.
9. McGovern MM, Desnick RJ. Lysosomal storage disease. In: Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil textbook of medicine. 23th ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company; 2008. p. 1572-73.
10. Greer WL, Riddell DC, Murty S, Gillan TL, Girouard GS, Sparrow SM, et al. Linkage disequilibrium mapping of the Nova Scotia variant of Niemann-Pick disease. *Clin Genet* 1999;55(4):248-55.