

Niemann-Pick Tip B

NIEMANN-PICK TYPE B

Dr. İlknur GİRİŞGEN,^a Dr. Taner KARAKAŞ,^a Dr. Nilgün YARIŞ,^a Dr. Ayşenur ÖKTEN^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, TRABZON

Niemann-Pick hastalığı nadir görülen, otozomal resesif kalıtımla geçen bir lizozomal depo hastalığıdır. Asit sfingomiyelinaz (sfingomiyelin fosfodiesteraz-ASM) enzim eksikliği veya ASM gen mutasyonları sonucu lizozomlarda sfingomiyelin ve ikincil olarak ta kolesterolün depolandığı bir lipid metabolizması bozukluğudur. Sfingomiyelin, özellikle monosit makrofaj hücrelerinde birikir.¹⁻³ Başlıca tutulan organlar karaciğer, dalak, akciğer, kemik iliği ve beyindir. Asit sfingomiyelinaz eksikliğinde lipidler metabolize olamaz ve hücrelerde birikerek hücre ölümüne ve çoklu organ yetmezliğine yol açar.⁴

Niemann-Pick hastalığının 5 tipi mevcuttur.^{5,6} Tip A: fatal nörodejeneratif tip olarak adlandırılır. Vakaların %85'i bu gruba girer. İlerleyici psikomotor gerilik, hepatosplenomegali, kiraz kırmızısı makula ve 2-4 yaş arası ölüm ile karakterizedir. Tip C ve Tip D juvenil ya da subakut nöronopatik form, Tip E adult nonnöronopatik form olup bu tipler daha az sıklıkla görülmektedirler ve bu tiplerde enzim aktivitesi azalmış olmakla birlikte tam olarak kaybolmamıştır.

Niemann-Pick tip B kronik visseral tip olarak da adlandırılmakta ve başlıca hepatosplenomegali,

pulmoner tutulum, hiperlipidemi ile karakterize olup, diğer bazı özellikler ise karaciğer fonksiyon bozukluğu, kardiyovasküler sistemde tutulum, büyüme geriliği, gastrointestinal emilim bozuklukları ve makular bozukluklar ile retinal stigmatadır.⁷ Hastada hepatosplenomegali, akciğerde yaygın interstisiyel infiltrasyon, büyüme geriliği, hiperlipidemi olması Niemann-Pick tip B hastalığını düşündürdü.

Bu hastalığa karaciğer sirozu nadir olarak eşlik etmekte olup, hastalar ortalama bir yaşam süresine sahiptirler.⁶ Karaciğer enzimlerinde genellikle hafif bir bozukluk mevcuttur. Hastaların bir kısmında splenomegaliye ikincil hipersplenizm eşlik eder. Gerek ikincil hipersplenizm gerekse kemik iliğinin direkt tutulumu ile lökosit ve trombosit sayısında azalma görülürken, hemoglobinin düzeyinde değişiklik görülmez.¹ Bu da hastaların enfeksiyona özellikle akciğer enfeksiyonuna ve tekrarlayan burun kanamalarına eğilimli olmasına yol açar. Hastamızda sık enfeksiyon geçirme veya burun kanaması şikayetleri mevcut değildi.

Radyolojik bulgular nonspesifik olup, akciğer grafisinde yaygın nodüler infiltrasyon, tomografi görüntülerinde interlobüler septalarda kalınlaşma saptanır.⁸ Hastalığıdaki major mortalite ve morbidite nedeni akciğer tutulumudur.⁹ Bu hastalarda genelde sık akciğer enfeksiyonu öyküsü olurken hastamızda bu özellik mevcut değildi. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif pattern bulunur ve solunum fonksiyon testlerinde difüzyon kapasitesi bozuktur. Hastanın solunum fonksiyon testleri nor-

Geliş Tarihi/Received: 09.08.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 25.05.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. İlknur GİRİŞGEN
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, TRABZON
igirisgen78@hotmail.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007, 16

137

malıdır. Yine görüntüleme sırasında bazı hastalarda osteoporoz saptanmış olup, hastanın yapılan kemik dansitometri sonucu normal bulundu.

Sfingomiyelin, Niemann-Pick tip A ve B de biriken major lipittir. Kolesterol de benzer mekanizma ile monosit makrofaj sistem hücrelerinde birikmektedir. Lipid birikiminin mekanizması tam olarak açıklanabilmiş değildir. Fareler üzerinde yapılan in vitro çalışmalarda sfingomiyelin birikiminin hücrelerde defektif kolesterol trafiğine yol açtığı ortaya konulmuştur. Niemann-Pick hastalığındaki lipid anormallikleri başlıca artmış total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve azalmış HDL kolesterol şeklindedir.^{1,3} McGovern ve ark.nın³ yaptığı çalışmada da 10 Niemann-Pick tip A ve 30 Niemann-Pick tip B hastasının lipid profilleri benzer şekilde bulunmuştur. Hiperlipidemi tedavisinde hastalara egzersiz, kilo verme, düşük akciğer kapasiteleri nedeni ile; ve antihiperlipidemik tedavi karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselme nedeni ile çok fazla önerilmemekte iken, enzim replasmanı ve gen terapisinin geliştirilip uygulanması önerilmektedir.³ Hastaya lipid profilinden dolayı yüksek aterosklerotik risk nedeni ile antihiperlipidemik tedavi başlandı.

Yapılan çalışmalar büyüme geriliğinin Niemann-Pick tip B hastalığında sık görüldüğünü ortaya çıkarmıştır. Büyüme geriliğine iskelet matürasyonunda gecikme eşlik etmekte ve hastalardaki hepatosplenomegali derecesi ile büyüme geriliği arasında korelasyon olduğu ileri sürülmektedir. Bu hastalarda bakılan IGF-1 seviyesi de düşük bulunmuştur. Tam olarak mekanizması açık olmamakla birlikte karaciğer fonksiyon bozukluğunun yatkınlığa yol açtığı ileri sürülmüştür. Benzer olarak Gaucher hastalarında yapılan çalışmalarda da splenektomi ve enzim replasmanı sonrası hepatomegalisi gerileyen hastalarda boy uzamasının düzeldiği gösterilmiş olup, enzim replasmanı ile Niemann-Pick tip B li hastalarda da büyümenin düzeleceği ümit edilmektedir.⁷

Göz bulgularından kiraz kırmızısı makula Niemann-Pick tip A'da daha sık görülürken, nadir de olsa tip B'de de görülmektedir. McGovern ve ark.nın¹⁰ yaptıkları çalışmada 45 Niemann-Pick tip B hastasının erken göz muayeneleri normal iken

geç muayenelerinde 12'sinde kiraz kırmızısı makula gözlenmiştir. Erken muayeneleri normal olsa da bu hastaların takiplerinde aralıklı göz muayenelerinin yapılması gerektiği vurgulanmıştır.¹⁰

Hastalığın tanısında klinik bulgular; hepatosplenomegali, akciğer bulguları ki bunlar sık geçirilen akciğer enfeksiyonları, difüz interstisyel akciğer infiltrasyonu, büyüme geriliği, hiperlipidemi, kemik iliğinde veya karaciğer biyopsisinde deniz mavis histiyosit varlığı yanında lökosit ve fibroblast kültürlerinde asit sfingomiyelinaz enzim eksikliğinin veya Niemann-Pick tip B de saptanan tek mutasyon olan DR608 mutasyonunun gösterilmesidir. Deniz mavis histiyosit seroid ve/veya lipofuksin gibi giemsa ile mavi renkte boyanan oksitlenmiş lipid pigmentleri içeren makrofajlardır. Deniz mavis histiyosit ilk kez 1947 yılında dalak aspiratında ve daha sonra 1950'lerde kemik iliğinde tanımlanmıştır. Silverstein ilk kez 1970 yılında kemik iliği, dalak, bazen karaciğer ve akciğerlerde büyük makrofajlarla karakterize "sea-blue histiyosit sendromu"nu tanımlamıştır. Bu hücreler intramedüller hücre ölümünün hızlı olduğu çeşitli hematolojik hastalıklar ve depo hastalıklarında görülebilmektedir. Kronik miyeloid lösemi, idiopatik trombositopenik purpura, miyelodisplastik sendrom gibi retikuloendotelial sistem tarafından yıkılan hücrelerin hızla temizlendiği hematolojik hastalıkların yanısıra kalıtsal veya kazanılmış metabolik bozukluklarda da görülebilmektedir.¹¹ Enzim ve gen mutasyonu ülkemizde çalışılmamakta ve ailenin düşük gelir düzeyi nedeni ile yurt dışında da çalışılmamış olup diğer bulgular tanıyı desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda hastaların beklenen yaşam süresinin adolesan veya genç erişkin yaşa kadar olduğu ileri sürülmüştür. Hastalığın seyri konusunda Wasserstein ve ark.nın¹ yaptıkları çalışmada, Niemann-Pick tip B tanılı 29 hasta 10 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalarda sekonder hipersplenizm, lökopeni, trombositopeni, aterosklerotik lipid profili, pulmoner fonksiyonlarda gittikçe kötüleşme, serum transaminaz seviyelerinde yükselme saptanmış ve destek tedavilerinin bu progresyonu durduramadığını ancak enzim replasmanı veya gen terapi ile tedavinin mümkün olacağını ileri sürmüşlerdir.¹

Hastalığın kesin tedavisi olmamakla birlikte kemik iliği nakli, gen ve enzim replasmanı gündemde olan tedavilerdir. Victor ve ark. kemik iliği transplantasyonu yapılan Niemann-Pick tip B tanılı bir hastayı 16 yıl boyunca izlemişlerdir. Bu hastada solunum sistemi ile ilgili semptomların, hepatik ve nörolojik bozukluklardaki ilerlemenin yavaşladığı ve yaşam kalitesinin düzeldiği belirlenmiştir.² Suchi ve ark.¹² yaptıkları çalışmada retroviral gen terapisi sonrası asit sfingomyelinaz enzim aktivitesinde anlamlı artış saptanmıştır. Tedavi ile ilgili yapılan çalışmalar sürmekte olup erişkin döneme kadar olan yaşam süresinin bu çalışmalarla uzayacağı ümit edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, Hossain S, Wallenstein S, Lamm C, McGovern MM. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 2004;114:672-7.
2. Victor S, Coulter JB, Besley GT, Ellis I, Desnick RJ, Schuchman EH, Vellodi A. Niemann-Pick disease: sixteen-year follow-up of allogeneic bone marrow transplantation in a type B variant. *J Inher Metab Dis* 2003;26:775-85.
3. McGovern MM, Pohl-Worgall T, Deckelbaum RJ, et al. Lipid abnormalities in children with types A and B Niemann-Pick disease. *J Pediatr* 2004;145:77-81.
4. www.niemannpick.org.uk/WebObjects/niemann_pick.D.woa/Contents/WebServerResources/NPBLayman.pdf
5. McGovern MM, Desnick RJ. Defect in Metabolism of Lipids, Behrman R. E., Kliegman M. R., Jenson H. B. *Nelson Textbook of Pediatrics* 16th ed. New York: W.B Saunders Company; 2000; p.401-2.
6. Kasirga E, Çoker M, Narin H, Bakiler R. Karaciğer sirozu ile birlikte seyreden Niemann-Pick hastalığı tip B olgusu. *Yüce Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1998;23:227-229
7. Wasserstein MP, Larkin AE, Glass RB, Schuchman EH, Desnick RJ, McGovern MM. Growth restriction in children with type B Niemann-Pick disease. *J Pediatr* 2003;142:424-8.
8. Alymlahi E, Dafiri R. Pulmonary involvement in Niemann-Pick type B disease. *J Postgrad Med* 2004;50:289-90.
9. Uyan ZS, Karadag B, Ersu R, et al. Early pulmonary involvement in Niemann-Pick type B disease: Lung lavage is not useful. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40:169-72.
10. McGovern MM, Wasserstein MP, Aron A, Desnick RJ, Schuchman EH, Brodie SE. Ocular manifestations of Niemann-Pick disease type B. *Ophthalmology* 2004;111:1424-7.
11. Candoni A, Grimaz S, Doretto P, Fanin R, Falcomer F, Bembi B. Sea-blue histiocytosis secondary to Niemann-Pick disease type B: A case report. *Ann Hematol.* 2001; 80:620-2.
12. Suchi M, Dinur T, Desnick RJ, et al. Retroviral-mediated transfer of the human acid sphingomyelinase cDNA: correction of the metabolic defect in cultured Niemann-Pick disease cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:3227-31.