

NIEMANN-PICK TİP C HASTALIĞI: OLGU SUNUMU

**Dr. Bülent ÜNAY (*), Dr. Sabahattin VURUCU (*), Dr. Rıdvan AKIN (*),
Dr. Emin KÜREKÇİ (*), Dr. Davut GÜL (**), Dr. Erdal GÖKÇAY (*)**

Gülhane Tıp Dergisi 45 (3) : 271 - 273 (2003)

ÖZET

Niemann Pick Tip C hastalığı eksojen kolesterolün intrasellüler metabolizmasında biokimyasal bir bozukluk nedeniyle, belli dokularda anesterifiye kolesterolün lizozomal birikimi ile karakterize otozomal resesif nörometabolik bir hastalıktır. Genetik heterojenite son zamanlarda ortaya konulmuştur ve majör genin haritası 18. kromozomun kısa kolundaki 11 ve 12. lokuslara atfedilmiştir. Klasik Niemann Pick Tip C hastalığı erken çocukluk çağında ataksi ve ilerleyici demans ile ortaya çıkar. Bu hastalığın nörolojik özellikleri vertikal supranükleer oftalmopleji, ataksi, dizartri, mental-motor retardasyon ve nöbettir. Hepatosplenomegali çoğunlukla erken çocukluk çağında saptanır. Biz splenomegali, mental motor retardasyon, ataksi ve nöbetleri olan 13 yaşında bir erkek çocukta NPC'nin nadir bir vakasını sunuyoruz. Tanı sfingomyelinaz aktivitesinin normal değerlerin altında olduğunu saptayarak ve köpük hücreleri ve deniz mavis histiyositlerin kemik iliği yaymasındaki morfolojik bulguları ile konuldu.

Anahtar Kelimeler: Niemann Pick Tip C, Çocuk.

SUMMARY

Niemann Pick Type C Disease: Case Report

Niemann Pick disease type C (NPC) is an autosomal recessive neurometabolic disorder characterized biochemically by a disturbed intracellular processing of exogenous cholesterol with lysosomal accumulation of unesterified cholesterol in certain tissues. Genetic heterogeneity has recently been established and the mapping of the major gene has been assigned to 18q 11-12. The classic NPC patient present in early childhood with ataxia and progressive dementia. The neurologic features of this disease are vertical supranuclear ophthalmoplegia, ataxia, dysarthria, mental-motor retardation and seizures. Hepatosplenomegaly is usually detected during early childhood. We report a rare case of NPC in a 13 year-old

boy who is presented with splenomegaly, mental-motor retardation, ataxia and seizures. Diagnosis was guided by the morphological finding in bone marrow smears of foamy and sea-blue histiocytes and confirmed by the measurement of lysosomal sphingomyelinase activity below normal values.

Key Words: Niemann-Pick type C, Child.

GİRİŞ

Niemann-Pick hastalığı, değişen derecelerde hepatosplenomegali ve ilerleyici psikomotor retardasyonla karakterize , otozomal resesif geçişli bir lipid depo hastalığıdır. Hastalık ilk olarak Niemann tarafından hepatosplenomegali, progresif mental ve motor retardasyonu olan 18 aylık bir kız çocukta tanımlanmış, Pick ise hastalığın karışan diğer antitelere ayırıldığını sağlamıştır (1). Crocker ve Farber 1958 yılında heterojen bulgular gösteren bu hastalığı dört sınıfa ayırmışlardır (2). Niemann-Pick Tip A ve B'de sfingomyelinaz eksikliği gösterilirken, Niemann-Pick Tip C ve Tip D'de ise sfingomyelinaz değerleri normal veya normale yakın sınırlardadır. Daha sonra yapılan çalışmalarda NPC'de eksojen kolesterolün intrasellüler metabolizmasında bozukluk olduğu ve esterleşmemiş kolesterolün lizozomlarda birikimi sonucu klinik tablonun ortaya çıktığı gösterilmiştir (3). Hastalık 4 klinik tip ile kategorize edilmiştir. Niemann-Pick Tip A en sık görülen form olup ilk belirtiler 3-9. aylar arasında ortaya çıkar. Sıklıkla ilk tespit edilen bulgu hepatosplenomegalidir. İlave olarak ilerleyici mental ve motor gerilik, maküler dejenerasyon, gözde kiraz kırmızısı lekesi ve konvülsiyon görülür. Niemann-Pick Tip B'de organomegali belirgin olmakla birlikte nörolojik bulgu yoktur. NPC çeşitli klinik fenotiplerle karşımıza çıkabilir : (1) Geç çocukluk çağında ortaya çıkan hepatosplenomegali, oftalmopleji, ataksi ve demansla karakterize olan ve genellikle ikinci dekatta ölümlü sonuçlanan klasik form; (2) hipotoni ve motor retardasyonla karakterize erken infantil tip; (3) hızlı ilerleyen fatal neonatal karaciğer hastalığı; (4) psikoz ve demansın belirgin olduğu erişkin varyant. Niemann-Pick Tip D ise klinik olarak NPC'ye benzerse de daha yavaş seyir göstermektedir. Yeni tanımlanan Niemann-Pick Tip E ise erişkinlerde görülür, nörolojik tutulum yoktur ve enzim eksikliği gösterilememiştir. Bu yazıda NPC tanısı alan bir hasta

(*) GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

(**) GATA Tıbbi Genetik BD.

Reprint Request: Dr. Bülent ÜNAY, GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Etlik, ANKARA

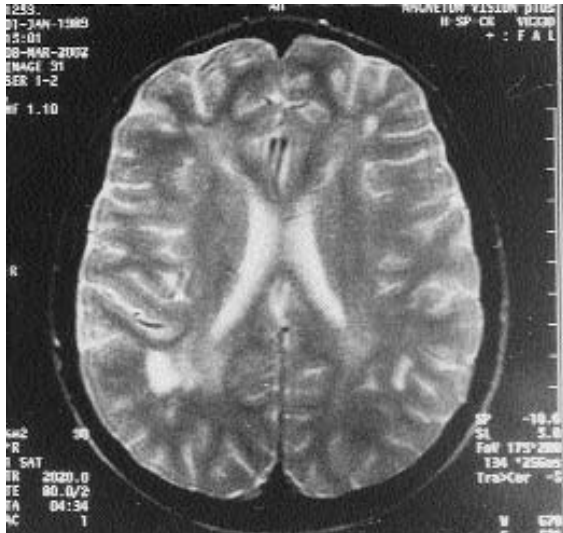
Kabul Tarihi: 4.4.2003

nadir görülmesi nedeni ile literatür eşliğinde sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

On üç yaşındaki erkek hasta splenomegali, öğrenme güçlüğü, konvülsiyon, konuşmada ve yürümede bozulma şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. İlk olarak 4-5 yaşlarında splenomegalisi ortaya çıkan hastanın 10 yaşından itibaren okul başarısında azalma olduğu saptanmış. Zaman içinde jeneralize tonik klonik konvülsiyon, konuşma ve yürüme bozukluğu da tabloya ilave olmuş ve bu şikayetleri giderek artmış. Öz ve soy geçmişinde önemli bir özellik olmayan hastanın fizik incelemesinde kosta altında 9-10 cm palpe edilebilen splenomegali, gözlerde vertikal bakış paralizisi, ataksik yürüyüş, alt ekstremitelerde hafif spastisite ve derin tendon reflekslerinde artma vardı. Diğer sistemik muayene bulguları normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde tam kan, eritrosit sedimentasyon hızı, rutin biokimyasal tetkikler, kan lipid değerleri, kan gazları, idrar aminoasit taraması, serum piruvat ve laktat değerleri normal sınırlarda bulundu. Batın ultrasonografisinde splenomegali saptanan hastanın Peabody zeka testi takvim yaşına göre geri idi. Elektroensefalografisinde; sağ temporal yavaş, keskin dalga paroksizmleri tarzında epileptiform anomali izlenen hastanın beyin manyetik rezonans incelemesinde T2'de her iki sentrum semiovalede hiperintens alanlar saptandı (Şekil 1). Hastaya kemik iliği aspirasyonu uygulandı ve aspirasyon ma-



Şekil 1. Beyin manyetik rezonans incelemesinde T2 sekansında her iki sentrum semiovalede hiperintens alanlar izleniyor.

teryalinin incelemesi sonucunda köpük hücreleri ve mavi histiyositler görüldü. Deri fibroblast kültüründe sfingomyelinaz aktivitesi 131 nm/s/mgp (163-371 nm/s/mgp) olarak saptandı. Epileptik nöbetleri nedeniyle karbamazepin tedavisi başlandı ve tedavi ile birlikte nöbetler kontrol altına alındı.

TARTIŞMA

NPC hastalığı eksojen kolesterolün hücre içi metabolizmasındaki bir hata nedeniyle anesterifiye kolesterolün lizozomlarda birikmesiyle sonuçlanan otozomal ressesif bir lipidozudur. Hastalığın klinik bulguları oldukça değişken olmakla birlikte klasik fenotip hepatosplenomegali, vertikal supranükleer oftalmopleji, progressif ataksi, distoni ve demans ile karakterizedir. Hastalığın en ciddi formu olan infantil tipte yenidoğan döneminde başlayan sarılık, kolestaz, dev hücreli hepatit ve hepatosplenomegali bulguları vardır. Nörolojik bulgu ve semptomlar belirgin olmayabilir. Geç infantil form, daha sık görülen formdur ve genellikle ilk bulgular 2-4 yaşlarında başlar. Nörolojik bulgular belirgindir ve hastalığın görülmeye başlama yaşıyla ilişkili olarak değişkenlik gösterir. Süt çocuklarında hipotoni ve gelişimde duraklama bulguları görülürken, daha büyük çocuklarda serebellar ataksi ilk bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Hepatosplenomegali hastaların %90'ında görülmekle beraber NPA'daki kadar belirgin değildir(4). Hastalar genellikle 2 yaşına kadar normal gelişim gösterirken, daha sonra önceden kazanılan yetenekler kaybedilmekte ve ardından ataksi, psikomotor retardasyon, jeneralize tonik klonik konvülsiyonlar ve distoni ortaya çıkmaktadır. Ölüm genellikle ikinci dekatta akciğer enfeksiyonu ve aspirasyon nedeniyle olmaktadır. Hastaların yaklaşık %20'sinde görülen vertikal supranükleer oftalmopleji önemli bir nörolojik bulgudur ve beyin sapı tutulumunu gösterir (2). Son yıllarda izole splenomegalinin NPC hastalığının önemli bir özelliği olabileceğini bildiren yayınlarda mevcuttur (5). Bizim hastamızda da ilk bulgu olarak 4-5 yaşlarında splenomegali ortaya çıkmıştı ve daha sonra yavaş ilerleyen demans tablosu gelişmişti. Önemli nörolojik bulgularından birisi vertikal supranükleer oftalmopleji idi. Daha sonra jeneralize tonik-klonik konvülsiyonlar eklenmişti. NPC'de genellikle kan sayımı, biyokimyasal profil, plazma lipidleri ve idrar analizi normaldir. Görüntüleme ve nörofizyolojik çalışmalarda nonspesifik bulgular elde edilmektedir. Beyin manyetik rezonans incelemesinde bazı vakalarda periventriküler beyaz cevher değişiklikleri görülebilmekteyken EEG'de yaygın yavaşlama veya çeşitli epileptiform anormallikler saptanabilir. Hastamızda transaminaz, trigliserid ve kolesterol düzeyleri normal sınırlarda bulundu.

Beyin manyetik rezonans incelemesinde periventriküler beyaz cevher tutulumu gösterilirken EEG'de epileptiform anomali izlendi. Niemann Pick hastalığında tanıya yardımcı olacak yöntemlerden birisi de kemik iliği incelemesidir. Kemik iliğinde köpük hücreleri ve deniz mavis histiyositlerin görülmesi tanıyı desteklemektedir. Deniz mavis histiyositler lizozomlarında lipid birikimi olan makrofajlardır. Bu hücreler genellikle lösemi ve miyelodisplastik hastalıklar gibi intramedüller hücre ölümünün eşlik ettiği hastalıklarda ve özellikle NPC ile gaucher hastalığı gibi depo hastalıklarında ortaya çıkmaktadır (6). Bizim hastamıza da kemik iliği aspirasyon biopsisi uygulandı ve kemik iliği incelemesinde köpük hücreleri ve deniz mavis histiositler görüldü. Hastalığın tanısında kullanılan diğer bir önemli yöntem de deri fibroblastlarında ve lenfositlerde parsiyel sfingomyelinaz eksikliğinin gösterilmesidir. (Sfingomyelinaz aktivitesinin tamamen yokluğu Tip A ve Tip B ile uyum gösterirken, parsiyel eksiklik NPC tanısını desteklemektedir.) Olgumuzda da deri fibroblastlarında parsiyel sfingomyelinaz eksikliği gösterilmiştir.

NPC otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. NPC1 olarak adlandırılan genetik loküsün 18. kromozomda yerleştiği ve NPC olgularının %95'inden sorumlu olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (7). NPC2 minör hastalık loküsü olarak tarif edilmektedir ve NPC olgularının %5'inden sorumlu olduğu saptanmıştır (8).

Hastalığın henüz kesin bir tedavisi olmamakla birlikte çeşitli tedavi yöntemleri denenmektedir. N-butyldeoksinojirimisin (NB-DNJ) gibi glikosfingolipid biosentez inhibitörlerinin hayvan modellerinde nöronal glikosfingolipid birikimini önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (9). NB-DNJ halen Gaucher hastalarında uygulanmakta olan ve NPC tedavisinde de umut verici olarak görülmektedir (10). Kemik iliği ve karaciğer transplantasyon tedavileri ile periferik dokularda lipid depo anormallikleri kısmen azaltılmış, fakat progresif nörodejenerasyon engellenememiştir (11). Hastalığın tedavisinin gelecekte genetik defektin düzeltilmesi ile sonuçlanacak gen terapisi ile sağlanacağı umut edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Swaiman, K.F., Ashwal, S.: *Pediatric Neurology*. 3rd. edition, St Louis, Missouri 1999, p.447-449.
2. Pentchev, P.G., Vanier, M.T., Suzuki, K., Patterson, M.C.: *Niemann Pick type C: A cellular cholesterol lipidosis*. Editory Charles RS, Arthur LB, William SS, David V : *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Vol 2, 1995, 2625-2629.
3. Vanier, M.T., Rodriguez-lafrasse, C., Rousson, R., Duthel, S., Harzer, K., Pentchev, P.G., Revol, A., Lousiot, P.: *Type C Niemann Pick disease: Biochemical aspects and phenotypic heterogeneity*. *Dev Neurosci* 13:307-314, 1991.
4. Menkes, J.H.: *Metabolic disease of the nervous system*, in *Textbook of Child Neurology*, 6th ed. LWN, Philadelphia, 2000, p. 33-169.
5. Imrie, J., Wraith, J.E.: *Isolated splenomegaly as the presenting feature of Niemann Pick disease type C*. *Arch Dis Child* 84:427-429, 2001.
6. 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*. 80 (10): 620-622, 2001.
7. Carstea, E.D., Polymeropoulos, M.H., Parker, C.C., Detera-Wadleigh, S.D., O'Neill, R.O., Patterson, M.C., Goldin, E., Xiao, H., Straub, R.E., Vanier, M.T., Brady, R.O., Pentchev, P.G.: *Linkage of Niemann Pick disease type C to human chromosome 18*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:2002-2004, 1993.
8. Millat, G., Marçais, C., Rafi, M.A., Yamamoto, T., Morris, J.A., Pentchev, P.G., Ohno, K., Wenger, D.A., Vanier, M.T.: *Niemann Pick C1 disease: the 11061T. Substitution is afrequent mutant allele in patients of Western European descend and correlates with a classic juvenile phenotype*. *Am. J. Hum. Genet*. 65:1321-1329, 1999.:
9. Platt, F.M., Reinkensmeier, G., Dwek, R.A., Butters, T.D.: *Extensive glycosphingolipid depletion in the liver and lymphoid organs of mice treated with N-butyldeoxynojirimycin*. *J. Biol. Chem*. 272:19365-19372, 2000.
10. Andersson, U., Butters, T.D., Dwek, R.A., Platt, F.M.: *N-butyldeoxygalactonojirimycin: a more selective inhibitor of glycosphingolipid biosynthesis than N-butyldeoxynojirimycin, invitro and invivo*. *Bio. Chem. Pharmacol*.59: 821-829, 2000.
11. Hsu, Y.S., Hwu, W.L., Huang, S.F., Lu, M.Y., Vhen, R.L., Peng, S.S.F., Lin, K.H.: *Niemann Pick disease type C (a cellular cholesterol lipidosis) treated by bone marrow transplantation*. *Bone marrow transplant*. 24: 103-107, 1999.