

## NIEMANN PICK HASTALIĞI VE SEA-BLUE HISTİOSİT SENDROMLU BİR VAKADA FAKTÖR XIII EKSİKLİĞİ\*

Doç. Dr. Sabri Acar\*\* Dr. Akif Yeşilipek\*\*\* Dr. İlhami Çuhadar\*\*\*

Key words : Niemann Pick, Sea blue histiocyte, Factor XIII.

Anahtar terimler : Niemann Pick, sea blue histiosit, Faktör XIII.

Niemann Pick Hastalığı birçok dokuda sfingomyelin depolanması ile karakterize genetik bir bozukluktur<sup>1</sup>. Hastalık ilk kez 1914 yılında Niemann tarafından tanımlanmış, 1922'de ise Pick hastalığının anatomik özelliklerini geliştirmiştir<sup>2</sup>. En önemli klinik bulgular hepatosplenomegali ve ilerleyici nörolojik bozukluklardır. Retiküloendotelial sistem histiositlerinde sitoplazmik inklüzyonların birikmesi sonucu bu hastalık için karakteristik köpük hücreleri (foam cell)'nin görülmesi tanı koydurucu bir bulgudur.<sup>3</sup>

Klinik tiplendirilmesi uzun süre tartışmalı olarak kalmış olan bu hastalığın son zamanlarda biokimyasal, histokimyasal ve klinik bulgularının ışığı altında 4 ayrı tipinin olduğu şeklinde bir sınıflandırma geliştirilmiştir<sup>4</sup> :

Hereditör geçiş gösterdiği için ailelere genetik danışma verilmesi gereken Niemann Pick hastalığı ve son zamanlarda bunun bir varyantı olarak kabul edilmek istenen Sea-Blue Histiosit Sendromu oldukça seyrek görüldüğünden ve bir vakamızda tesbit ettiğimiz Faktör XIII eksikliğinin daha ön-

---

\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışmalarından

\*\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Doçenti

\*\*\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Araştırma Görevlisi

ce literatürde yayınlanmamış olması nedeniyle kliniğimizde 1981-1984 yılları arasında tanı konulan 10 Niemann Pick'li vakayı yayınlamayı uygun bulduk.

### **Vakaların klinik ve laboratuvar özellikleri**

1981-1984 yılları arasında kliniğimizde görülen ve Niemann Pick hastalığı tanısı alan 10 vakadan ikisi, bu hastalığın bir varyantı olarak kabul edilmek istenen Sea-Blue Histiosit sendromuydu. Tablo 1'de vakalarımıza ait klinik ve laboratuvar özellikler toplu halde gösterilmiştir. Boy ve vücut ağırlıkları 3-10 persentil arasında değişen vakalarımızın hepsinde gelişme geriliği mevcuttu. Dört vakada (vaka 1,4,6,7) anne-baba arasında birinci dereceden yakın akrabalık vardı. Ayrıca anne-baba akrabalığı olmayan dört vakamız (vaka 2,3,8,9) kardeşti.

Tüm vakalarımızın bir diğer ortak özelliği hepatomegali ve splenomegaliydi. Vakaların karaciğer büyüklüğü 1-11 cm. arasında, dalak büyüklüğü 2-14 cm. arasında değişiyordu. Üç vaka (vaka 1,3,5) haricinde, diğer yedi vakada splenomegali, hepatomegaliye oranla daha belirgindi.

Vakalardan altısının nörolojik muayene bulguları normaldi (vaka 4,6,9,10 hariç). Vaka 4'de; ekstremitelerde spastisite, derin tendon reflekslerinde hiperaktivite, vaka 6'da mental motor retardasyon, oturmama, yürüyeme, vaka 9; ense sertliği, bilateral optik atrofi, sol abducens paralizisi vardı. Sea-Blue Histiosit sendromu tanısı alan vaka 10'da ise, iki gün önce geçirilmiş hafif bir kafa travmasını takiben, Galea altına kanama oldu; daha sonra da kafaiçi basınç artması sendromu (KİBAS) bulgularıyla hasta kaybedildi. Periferik yaymasında trombosit bol olan bu vakamızda, PTT 30" (K : 26") PT 15" (K : 12") idi ve kalitatif olarak F XIII eksikliği bulunduğu (Ancak kantitatif olarak faktör tayini yapılamadı). Vaka 1, tanı konduktan üç ay sonra, vaka 2, dört ay sonra, vaka 4; sekiz ay sonra eksitus oldu.

Vakalarımızın ikisi hariç (vaka 3,6) diğerlerinde orta derecede anemi (Hb 11 gm/dl'nin altı) vardı. Üç vakada (vaka 3,4,8) periferik yaymada trombositler azalmıştı. Beş vakada (vaka 1,2,3,5,9) karaciğer fonksiyon testleri özellikle transaminazlar bozuktu. Total lipid ve kolesterol; vaka 9'da yüksek, diğer vakalarımızda ise normal değerdedi.

Vakalarımızın hepsinde lipid yüklü, poligonal köpük hücreleri tesbit edildi. Açık renk boyanan sitoplazmaları retiküler bir ağla dolu olan bu hücrelerin

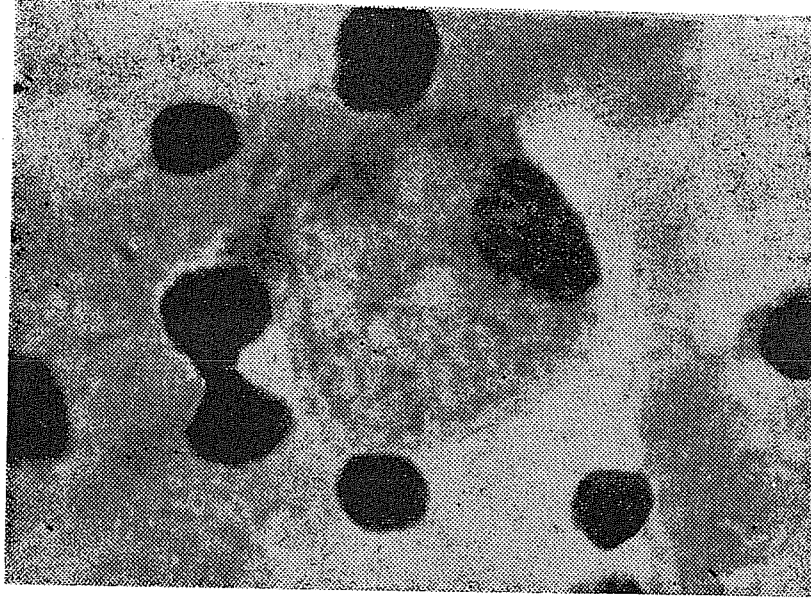
TABLO I Vakalarınızın Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Prot No.	Yaş, Cins	Anne-Baba Akrabalığı	FİZİK MUAYENE			LABORATUVAR BULGULARI				Kemik İliği	Muhtemel Tipi
			KC	Dalak	Nörolojik Muayene	Hb gm/dl	BK mm <sup>3</sup>	Trombosit (Periferik yaymada)	KCFT		
8/12,E	145658	Var	7 cm	7 cm	Normal	10.4	16000	Normal	Bozuk	Dev Köpük Hücresi	Tip II
1y,E	70126	Yok	6 cm	10 cm	Normal	9	8200	Normal	Hafif Bozuk	Dev Köpük Hücresi	Tip II
2/12,K	106328	Yok	11 cm	9 cm	Normal	13.8	6000	Azalmış	Bozuk	Dev Köpük Hücresi	Tip II
3y,K	138691	Var	3 cm	8 cm	Ekstremiteler Spastik			Azalmış	—	Dev Köpük Hücresi	Tip II
11/12,K	148784	Yok	7 cm	7 cm	DTR Hiperaktif	10,9	16400	Normal	Hafif Bozuk	Dev Köpük Hücresi	Tip II
2y,E	84199	Var	1 cm	2 cm	M.M.R. oturamama yürüyememe	11.4	6800	Normal	—	Dev Köpük Hücresi	Tip I
4/12,E	135420	Var	8 cm	10 cm	Normal	8.8	5600	Normal	—	Dev Köpük Hücresi	Tip I
2y,K	90608	Yok	3 cm	5 cm	Normal	9.4	7000	Azalmış	—	Dev Köpük Hücreleri	Tip II
10y,K	89699	Yok	4 cm	14 cm	Ense sertliği Bil. optik atrofi Sol abducens paralizisi	8.6	2800	Normal	Lipid koleste-rol yüksek	Sea Blue Histiosit	Tip III
12,K	101804	Yok	4 cm	8 cm	KIBAS Bulguları	8.6	6400	Bol	PTT 30" (K 26") PT 15" (K 12")	Sea Blue Histiosit	Tip III

KCFT : Karaciğer fonksiyon testleri, KIBAS : Kafa içi basınç artması sendromu PTT : Parsiyel Tromboplastin zamanı

MMR : Mental Motor Retardasyon PT : Protrombin Zamanı

çekirdekleri genellikle perifere lokalize idi (Şekil 1). Kemik iliğinde görülen bu tip hücrelerin lenf nodları, adrenal gland, akciğerler ve hatta deri lezyonları ve beyin omurilik sıvısında da tesbit edilebileceğinin bildirilmiş olması hastalığın sistemik bir yayılım gösterdiğini düşündürmektedir.<sup>3</sup>



Şekil 1

Sitoplazması lipid yüklü dev Niemann Pick Hücresi (Vaka 3).

## Tartışma

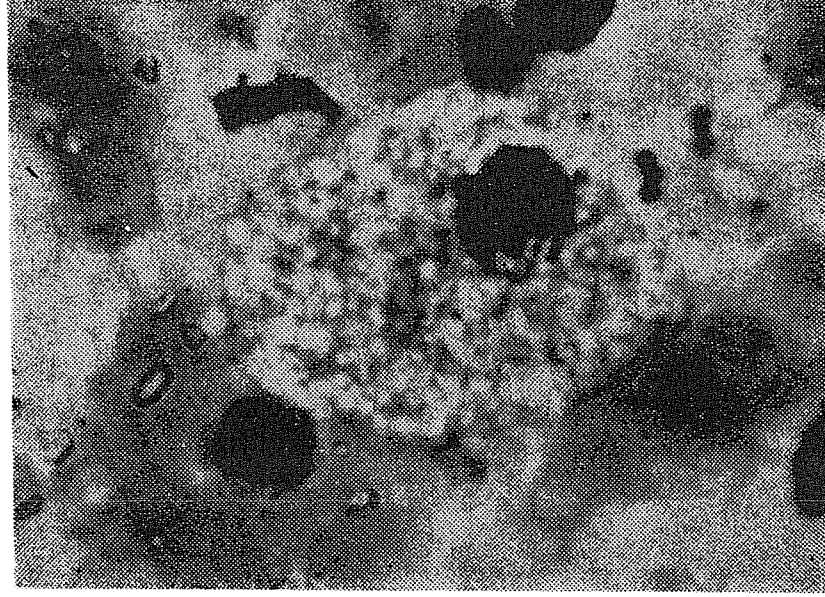
Niemann Pick hastalığı, otozomal resessif geçiş gösteren ve genellikle sfingomyelinaz eksikliği sonucu oluşan bir klinik tablodur<sup>2</sup>. Semptom ve bulgular hastalığın tiplerine göre bazı değişiklikler gösterebilmektedir<sup>4</sup>.

**Klasik infantil tip (Tip I)**, süt çocukluğu döneminde görülen bu Niemann Pick'li vakalarda karaciğer, dalak ve akciğerlerde aşırı miktarda sfingomyelin ve kolesterol depolanması mevcuttur. Beyinde depolanma daha azdır,  $G_{M2}$  ve  $G_{M3}$  gangliosidlerde belirgin artış görülür. Klinik başlangıç tipik olarak birkaç aylık normal gelişme periyodunu takiben başlayan motor ve mental gelişmede yavaşlama, hepatosplenomegali ile karakterizedir. Bunu takiben genel nörolojik fonksiyonlarda bozulma farkedilir. Kemik iliği, kan ve organların incelenmesinde lipid yüklü köpük hücreleri görülür. Hastalık genellikle 4 yaşın altında ölümle sonuçlanır<sup>4,10</sup>.

Daha az sıklıkla rastlanan **Tip II** Niemann Pick'li hastalarda sadece visseral tutulum sözkonusudur. Organlarda belirgin olarak sfinyomyelin ve kolesterol depolanmasına karşılık beyinde herhangi bir depolama olmaması açıklanamamıştır. Kemik iliği aspirasyonlarında köpük hücreleri görülür. Visseral organlarda ve deri fibroblast kültürlerinde Tip I'deki gibi düşük sfingomyelinaz seviyeleri tesbit edilir<sup>4</sup>.

**Juvenil tip** olarak bilinen **Tip III** grubunda ise; hastalar 5-7 yaşlarına kadar oldukça normal bir gelişim gösterirler fakat bundan sonra ataksi, denge bozukluğu, öğrenme güçlüğü, emasyonel labilite ve demans gelişir. Semptomlar progressif bir şekilde ilerleyerek 20-30 yaş civarında ölümle sonuçlanır. Sea-Blue Histiosit Sendromu da bu grup içinde sınıflandırılmaktadır<sup>12</sup>. Ülkemizde ilk kez Özsoylu ve arkadaşları<sup>9</sup> Sea-Blue histiosit sendromlu 2 vaka yayınlamışlardır. Splenomegali ve kemik iliğinde Sea-blue granüllü sitoplazmaları olan histiositlerle karakterize bu vakalarda trombositopeni ve faktör eksikliklerine bağlı kanama diatezleri de görülebilmektedir<sup>6</sup>. Sfinomyelinaz aktivitesinde eksikliğin sözkonusu olduğu, fosfolipidler, özellikle sfingomyelin ve glikolipidlerin artışı ile karakterize bu klinik tablonun Nieman Pick grubundan ayrı bir antite olduğunu bildiren görüşler de mevcuttur.<sup>9,11,15</sup> Sea blue granüller lipofuscine benzer bir madde ihtiva ederler<sup>6</sup>. Ancak Sea blue histiositlerin görüldüğü vakalarımızdan birinin kardeşinde Niemann Pick için tipik olan köpük hücrelerinden görülmüş olması daha önce ayrı antiteler olarak düşünülen bu iki hastalık arasında bugün için bir ilişki olduğu düşüncesini desteklemektedir<sup>13,14</sup> (Vaka 8,9). Ayrıca bu hastanın ileride juvenil tipe dönüşerek Sea blue histiositlerin ortaya çıkabileceği fikri öne sürülebilmektedir. Literatürde Sea blue histiositlerin kronik myloid lösemi, Hodgkin hastalığı, Hurler sendromu, multipl myeloma ve trombositopenik purpura gibi çeşitli hastalık gruplarında da görülebileceğinden söz edilmektedir<sup>6,11</sup>. Fakat özellikle sadece kemik iliğinde Sea blue histiositlerin tesbit edilebildiği durumlarda muhtemel tanı olarak Niemann Pick Hastalığı düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir<sup>6</sup>. Bizim de 10 vakamızın 2'sinde diğer hücrelerden farklı olarak sitoplazma Sea blue görünümdeydi (Şekil 2).

**Erişkin tip** olan **Tip IV** grubunda; bazı organlarda sfingomyelin depolanması görülen erişkin olgularda bazen herhangi bir ciddi sağlık sorunu veya nörolojik bozukluk tesbit edilmeyebilir. Bunlarda sfingomyelinaz eksikliği şiddetli değildir. Prognoz tam olarak belirlenememiştir. Ancak vakaların 50 yaşlarına kadar yaşayabilecekleri bildirilmektedir<sup>4</sup>.



Şekil 2

Kemik iliği aspirasyonunda sitoplazması Sea blue granüler içeren histiositten biri (Wright's ile boyanmıştır. (Vaka 10)

Hepatosplenomegali hemen hemen tüm tiplerde belirgindir. Bizim tüm vakalarımızda 11 cm.'e kadar değişen büyüklükte hepatomegali, 14 cm.'e kadar ulaşan splenomegali tesbit edilmiştir. Bazı uzun süre yaşayan vakalarda karaciğer parankimin bozulmasına bağlı olarak bu hastalarda siroz geliştiğinden söz edilmektedir<sup>6</sup>.

Diğer organlarda olduğu gibi beyinde de sfinomyelin depolanması sonucu çeşitli nörolojik semptom ve bulgular ortaya çıkabilmektedir. Bu vakalarda beyin normalden küçük, bazı bölgeler atrofiye uğramakta, özellikle juvenil ve geç başlayan tiplerde nörolojik bulgular daha hafif seyredip histopatolojik olarak belirgin bir bulguya rastlanamamaktadır<sup>10</sup>. Bizim de kafa içi basınç artması bulguları olan ve ventrikülografisi normal olarak değerlendirilen 10 No.lu vakamızda beyin biyopsisi yapılmış, ancak rutin boyama yöntemleri ile ışık mikroskobu düzeyinde bir patolojiye rastlanamamıştır. Fakat histokimyasal ve elektron mikroskobik çalışmalar olmadığı için bu konuda kesin bir sonuca varılamamıştır.

Niemann Pick'li vakaların % 85'ini süt çocukluğu dönemdeki çocuklar teşkil etmektedir<sup>7</sup>. Vakalarımızdan 8'i 3 yaşın altında olup bunlardan 5'i 0-1 yaş grubundaydı. En küçük vakamız ise 2/12 yaşındaydı.

Niemann Pick hastalığının otozomal resessif geçiş gösterdiği kabul edilmekle birlikte sporadik vakalar da ortaya çıkabilmektedir. Bizim 4 vaka-

mızda anne-baba akrabalığının bulunması, ayrıca anne baba akrabalığı olmayan 4 vakamızın kardeş olmaları bu düşünceyi desteklemektedir. Literatürdeki yayınlarda hastalığa kızlarda sık rastlandığı rapor edilmekte olup vakalarımızın 6'sının kız olması bu bilgilere uyum göstermektedir<sup>8</sup>.

Hastalığın karakteristik hücreleri olan histiositlerin infiltrasyonu sonucu bazı organlarda büyüme ve fonksiyon bozuklukları görülebilmektedir. Hepatomegalisi olan 10 vakamızın karaciğer fonksiyon testlerini çalıştırdığımız 5 vakada çeşitli derecelerde fonksiyon bozukluğu görülmüştür. Literatürde bu vakalarda serum kolesterol ve total lipid düzeylerinde artma görülebileceği bildirilmiş olmasına rağmen biz ancak bir vakamızda serum kolesterol ve total lipidinde artma tesbit edebildik. Vakalarımızda orta derecede bir anemi sözkonusuydu. Hb : 11 gr/dl'nin altında olan 8 vakamızda görülen bu anemi kemik iliği infiltrasyonu ile izah edildi. Tüm vakalarımızda hepatosplenomegalinin yanı sıra 3-10 percentil arasında değişen gelişme geriliği tesbit edildi. Hepatosplenomegali ve gelişme geriliği ile gelen vakalarda bunların nedeni izah edilemiyorsa mutlaka kemik iliği incelemelerinin yapılması tavsiye edilmektedir.

Literatürde özellikle Sea blue histiosit sendromunda çeşitli kanama problemlerinden bahsedilmektedir. Genellikle nedeni trombositopeni olmakla birlikte çeşitli faktör eksiklikleri de gösterilmiştir<sup>6,9</sup>. Ancak bu tanıyı alan 10 No.lu vakamızda tesbit ettiğimiz faktör XIII eksikliğini bildiren yayına bugüne kadar rastlanılamamıştır. Kanama diatezi ile gelen bu vakamızda trombositler bol, PT ve PTT normal, ancak Faktör XIII düzeyi düşük bulunmuştur.

Niemann Pick hastalığının ayırıcı tanısı yapılması gereken durumlardan ilki Gaucher hastalığıdır. Beta glikozidaz eksikliği sonucu glikoserebrosid birikiminin neden olduğu bu klinik tabloda da hepatosplenomegali en belirgin bulgudur. Fakat kemik iliğindeki Gaucher hücreleri fibriller bir yapıya sahip ve daha koyu boyanan sitoplazmaları ile Niemann Pick hücrelerinden kolaylıkla ayırt edilebilirler. Kardiomegali ve dalak büyüklüğünün olmaması ile Tip II glikojen depo hastalığından, katarakt ve galaktözürü görülmemesi ile de galaktozemiden ayrılabilirler. Tay Sachs ve diğer gangliosidozlarda konvülsiyon ve diğer santral sinir sistemi bulguları daha şiddetli görülmektedir<sup>4</sup>. Bunlara ek olarak gelişme geriliği karaciğer dalak büyüklüğü yapan diğer hastalıklar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Niemann Pick hastalığında prognozu etkileyebilecek spesifik bir tedavi şekli bulunmamaktadır. Hastalara semptomlara göre destekleyici tedavi, genetik danışma verilmelidir<sup>10</sup>. Hipersplenizm gelişmişse veya travma riski

varsa splenektomi düşünülebilir. Riskli gebelerde amniosentez ile erken devrelerde tanı konulabileceği ve gebeliğin sonlandırılabilceği bildirilmektedir<sup>16</sup>.

Akraba evliliklerinin çok sık olduğu ülkemizde genetik geçiş gösteren hastalıkların sık ve değişik oluşu, özellikle izah edilemeyen hepatosplenomegalili vakalarda gelişme geriliği ve bazı nörolojik semptomların ortaya çıkması halinde öncelikle lipid depo hastalıkları ve bunlar arasında sık görülen olması nedeniyle Niemann Pick hastalığı düşünölmelidir. İmkânsızlıklar nedeniyle enzimatik veya histokimyasal yöntemlerle ileri çalışmaları yapılamasa bile bu vakalara mutlaka kemik iliği aspirasyonu yapıp karakteristik hücreler aranmalıdır.

Genetik geçiş gösteren bu tip hastalıkların zamanla toplumumuzda azalması; biz hekimlerin hastalara verdiğimiz genetik danışma yanında, halkımızın kültürel yönden bu hastalıklar konusunda bilinçlenmesi ile mümkün olacaktır.

## Özet

Kliniğimizde 4 yıl içinde başvuran yaşları 2 ay ile 12 yaş arasında değişen, hepatosplenomegali ve bazılarında nörolojik semptomlar olan 10 Niemann Pick'li vakanın hepsinde kemik iliğinde karakteristik köpük hücreleri göröldü. Kemik iliklerinde Sea blue histiositler görölen 2 vakamızın birinde kanama diatezi olarak faktör XIII eksikliği tesbit edildi ve bu konudaki literatür gözden geçirildi.

## SUMMARY

### **Niemann-Pick syndrome and Factor XIII deficiency in a case with sea blue hystiocytes**

All ten cases of Niemann - Pick Syndrome, ages ranging between 2 month to 12 years seen in our clinics within four years manifested occasional hepatomegaly and neurological symptoms, had the typical «foam cells» in bone marrow aspiration specimens. One of the two cases with «sea blue hystiocytes» had also factor XIII deficiency. Literature was reviewed regarding this topic.



## KAYNAKLAR

- 1 — Brady, O.R. Lipidoses, in *Pediatrics*, 16 th. ed., New york : Appleton Century- Crofts Co., 1977, 750.
- 2 — Mardini, M., Gergen, P., Akhtar, M., et al. Niemann pick disease : report of a case with skin involvement, *Am. J. Dis. Child.* 136(7), 650-651, 1982.
- 3 — Chilcote, R.R., Miller, M., Dawson, G., et al. Foamy histiocytes in the CSF of a patient with infantil Niemann Pick disease., *Am. J. Dis. Child.*, 135, 76, 1986.
- 4 — Vaughan, C.V., Behrman, E.R. Lipidosis, Niemann Pick Disease, Nelson, *Textbook of Pediatrics*, W.B. Saunders Co., 482-483, 1983.
- 5 — Özsoylu, Ş., Koçak, N., Berkel, İ., Sea-Blue (Deniz Mavisi) histiosit sendromu, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 4, 304, 1972.
- 6 — Long, G.R., Lake, D.B., Pettit, J. et al. Adult Niemann Pick disease, its relationship to the syndrome of the sea-blue hystiocyte, *Am. J. Med.*, 62, 627, 1977.
- 7 — Merrit, H.H. *Nöroloji*, Ankara : Mars Matbaası, 1975, 628-630.
- 8 — Fakacelli, M.N., Leana, S.E., Sargos, V., et al. Niemann Pick hastalığı hakkında, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 1, 83, 1977.
- 9 — Silverstein, M.N., Ellefson, D.R., Ahern, J.E. The syndrome of the sea-blue histiocyte, *N. Eng. J. Med.*, 282, 1, 1970.
- 10 — Benli, S., Benli, T. Niemann Pick hastalığı, *Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 1(4), 212-217, 1987.
- 11 — Özsoylu, Ş., Koçak, N., Berkel, İ. Sea blue hystiocyte syndrome *Acta Pediatr. Scand.*, 63, 147.150, 1974.
- 12 — Yan-Go, F.L., Yanagihara, T., Pierre, R.V., et al. A progressive neurologic disorder with supranuclear vertical gaze paresis and distinctive bone marrov cells. *Mayo Clinic. Proc.*, 59(6), 404-410, 1984.
- 13 — Lynn, R., Terry, R.D. Lipid histochemistry and electromicroscopy in adult *Am. J. Med.*, 37 : 987, 1964.
- 14 — Dawson, P.J., Dawson, G. Adult Niemann-Pick disease with sea blue histiocytes in the spleen, *Hum. Pathol*, 13, 1115-1120, 1982.
- 15 — Scheider, E.L., Penchev, R.G. A new form of Niemann Pick disease chracterised by temperture lbile sphingomyelinase, *J. Med. Genet.*, 15, 370-374, 1978.
- 16 — Donnai, P., Donnai, D., Harris, R. et al. Antenatal diagnosis of Niemann Pick disease in twin pregnancy, *J. Med. Genet.*, 18(5), 359-61. 1981.