

Niemann-Pick hastalığı ve hemofagositik sendrom

Niemann-Pick disease and hemophagocytic syndrome

Yasemin Altuner Torun, Mehmet Canpolat *, Mehmet Akif Özdemir**, Duran Aslan***, Mustafa Kendirci****

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

**Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

***Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

****Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin ve Metabolizma Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Özet

Hemofagositik sendrom uzamış ateş, sitopeni, karaciğer-dalak büyüklüğü ve morfolojik olarak benin makrofajlarca uyarılan hemofagositoz bulguları ile belirgin ciddi bir hiperenflamasyon durumudur. Hemofagositik sendrom birincil veya malinite, metabolik hastalık, kolajen vasküler hastalık ve bazı bakteriyel, virüs ve fungal enfeksiyonlara ikincil olabilir. Niemann-Pick anormal hücre içi kolesterol birikimine ikincil ilerleyici nörodejenerasyonla ilişkili ölümcül lizozomal depo hastalığıdır. Bu yazıda Niemann-Pick hücrelerinde (lipit yüklü makrofajlar) hemofagositoz gözlenen ve ilk kez bildirilen Niemann-Pick hastalığı olgusu sunuldu. (*Türk Ped Arş 2012; 47: 222-4*)

Anahtar sözcükler: Hemofagositik sendrom, Niemann-Pick hastalığı

Summary

Hemophagocytic syndromes represent a severe hyperinflammatory condition with the cardinal symptoms of prolonged fever, cytopenias, hepatosplenomegaly and hemophagocytosis induced by activated, morphologically benign macrophages. Hemophagocytic syndrome may be primary or it may be secondary to malignancy, metabolic diseases, collagen vascular diseases and bacterial, viral and fungal infectious diseases. Niemann-Pick disease is a fatal lysosomal storage disease related to progressive neurodegeneration secondary to abnormal intracellular accumulation of cholesterol. In this article, we describe the first reported case of Niemann-Pick disease that demonstrated hemophagocytosis in Niemann-Pick cell (lipid loaded macrophage). (*Turk Arch Ped 2012; 47: 222-4*)

Key words: Hemophagocytic syndrome, Niemann-Pick disease

Giriş

Niemann-Pick hastalığı (NPH), değişen derecelerde karaciğer-dalak büyüklüğü ve ilerleyici psikomotor gerilikle belirgin, otozomal çekinik geçişli bir lipit depo hastalığıdır. Niemann-Pick hastalığı dört sınıfa ayrılmıştır (1). Niemann-Pick tip A ve B'de sfingomiyelinaz eksikliği gösterilirken, Niemann-Pick tip C ve D'de ise sfingomiyelinaz değerleri normal veya normale yakın sınırlardadır. Daha sonra yapılan çalışmalarda NPH'de dışarıdan alınan kolesterolün hücre içi metabolizmasında bozukluk olduğu ve esterleşmemiş

kolesterolün lizozomlarda birikimi sonucu klinik tablonun ortaya çıktığı gösterilmiştir (2).

Hemofagositik sendrom (HFS) makrofajların anormal çoğalması ve sitokin artışı ile belirgin olan bir hastalıktır. Klinik olarak ateş, karaciğer-dalak büyüklüğü ve sitopeni ile kendini gösterir. Tedavi edilmediğinde apopitozun hatalı tetiklenmesi ve sitotoksik etkinin azalması sonucunda T lenfosit ve etkinleşmiş makrofaj birikimi ile sonuçlanır. Birincil ve ikincil HFS olarak ikiye ayrılarak incelenir (3,4). İkincil formu enfeksiyon (viral, bakteriyel, fungal ve parazitik), malinite, metabolik hastalık ve romatizmal hastalıklara bağlı olabilir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Yasemin Altuner Torun, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye

E-posta: yaseminaltuner@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 21.08.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 11.11.2010

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

Bu yazıda sarılık, ateş, karaciğer-dalاک büyüklüğü yakınmasıyla başvuran NPH hastalığı düşünölen, yapılan kemik iliğı incelemesinde lipit öklü makrofajlar (köpük hücreleri) içinde hemofagositoz görölen 38 günlük erkek bir olgu bu birlikteliğın ilk kez görölmesi nedeniyle sunuldu.

Olgu

Otuz sekiz günlük erkek hasta sarılık yakınmasıyla kliniğimize başvurdu. Öyküsünden sarılığının doğumdan itibaren başladığı ve giderek arttığı, anne-baba arasında akrabalık olmadığı, ailenin ilk çocuğı olduğu öğrenildi. Fizik muayenede ateş: 39°C (koltuk altı), kilo ve boyu 25. persantilde idi. Takipneik ve taşikardik olan hasta soluk ve kirlı sarı görünümdeydi. Karaciğer kot altında 6-7 cm, dalak kot altında 4-5 cm ele geliyordu.

Tam kan sayımında hemoglobin 7,9 g/dL, beyaz küre 7 360/mm³, trombosit sayısı 93 000/mm³ idi. Kan yaymasında eritrosit ve parçalı hücre yapıları normal iken sıradışı hücre görölmedi. Kan biyokimyasında böbrek işlev testleri normal, aspartat aminotransferaz (AST) 100 IU/L, alanin aminotransferaz (ALT) 116 IU/L, total protein 3,5 g/dL, albümin 2,3 g/dL, total bilirübin 14,4 mg/dL, direkt bilirübin 8,4 mg/dL, gama glutamil transferaz (GGT) 112 IU/L, LDH 2094 IU/L, trigliserit: 307 mg/dL, kolesterol: 159 mg/dL idi. Pıhtılaşma testleri normaldi. Ferritin: 750 ng/mL, fibrinojen: 86 mg/dL idi. İdrarda organik asit düzeyi normaldi. Tandem MS incelemesi, plazma ve idrar aminoasit miktar tayini, idrar kan amino asitleri normal sınırlarda idi. Niemann-Pick hastalığı düşünölerek bakılan lizozomal sfingomiyelinaz aktivitesi: 0,32 nmol/sa/mg (N=0,86-2,8) idi. Alfa-1 antitripsin, hepatit belirteçleri, immünoglobülinler, sitomegalovirüs enfeksiyonu (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV), Parvo virüs ve Adeno virüs serolojileri negatif idi. Kan kültürü ve diğerkültürlerinde

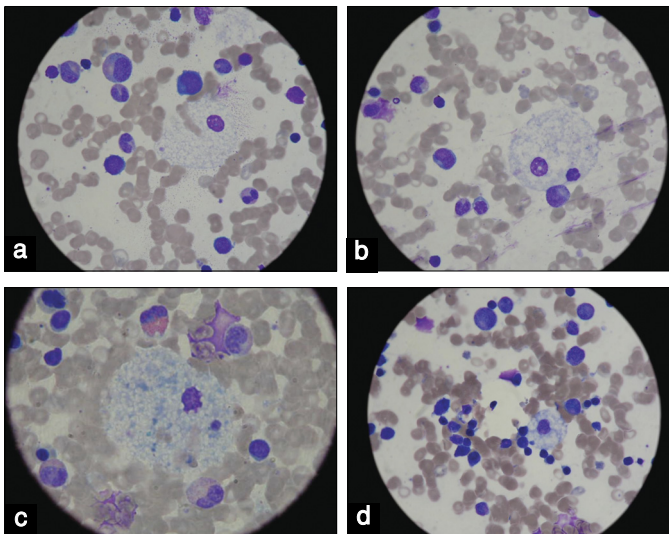
üreme yoktu. Karın ultrasonografisinde koledok, karaciğer içi safra yolları, portal ven ve safra kesesi normaldi. Karaciğer kraniyokaudal 110 mm ve dalak 90X40 mm ölçülerinde olup homojen ekoda izlendi. Kemik iliğı aspirasyonunda köpük hücreleri ve hücrelerin içinde belirgin hemofagositoz (eritrosit, trombosit ve lenfosit) gözlendi (Resim 1 a,b,c,d).

Genel durumu bozuk olduğu için karaciğer biyopsisi yapılamadı. Hemofagositik lenfohistiyositoz tedavi protokolü planlanmasına rağmen ancak damardan immünglobülin (İVİG) 0,8 mg/kg/gün verildi. İzleminde karaciğer yetersizliği bulguları ilerleyen hasta izleminin 13. gününde öldü.

Tartışma

Niemann Pick hastalığı dışarıdan alınan kolesterolün hücre içi metabolizmasındaki bir hata nedeniyle esterleşmemiş kolesterolün lizozomlarda birikmesiyle sonuçlanan otozomal çekinik bir lipidozdur (1). Hastalığın klinik bulguları oldukça değışken olmakla birlikte bilinen fenotip karaciğer-dalاک büyüklüğü, vertikal supranükleer oftalmopleji, ilerleyici ataksi, distoni ve demans ile belirgindir. Hastalığın en ciddi şekli olan infantil tipte yenidoğan döneminde başlayan sarılık, kolestaz, dev hücreli hepatit ve karaciğer-dalاک büyüklüğü bulguları vardır. Nörolojik bulgu ve belirtiler belirgin olmayabilir. Geç infantil tip daha sık görölür ve genellikle ilk bulgular 2-4 yaşlarında başlar. Nörolojik bulgular belirgindir ve hastalığın görölme yaşına bağılı olarak değışkenlik gösterir. Süt çocuklarında hipotoni ve gelişimde duraklama bulguları görölürken, daha büyük çocuklarda serebellar ataksi ilk bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Karaciğer-dalاک büyüklüğü olan hastaların %90'ında görölmele beraber NPH-Adaki kadar belirgin değıldir (2). Hastalar genellikle iki yaşına kadar normal gelişim gösterirken, daha sonra önceden kazanılan yetenekler kaybedilmekte ve ardından ataksi, psikomotor gerilik, yaygın tonik klonik konvülsiyonlar ve distoni ortaya çıkmaktadır. Ölüm genellikle 10-20 yaş arasında akciğer enfeksiyonu ve aspirasyon nedeniyle olmaktadır. Olgumuzda ilk bulgu olarak doğumdan itibaren başlayan sarılık, karaciğer-dalاک büyüklüğü, anemi, trombositopeni olması, nörolojik bulgu olmaması nedeni ile NPH tip B düşündük. Fakat genotip tayini yaptıramadık.

Hemofagositik sendrom; makrofajların kan hücrelerini fagosite etmesiyle belirgin, ateş, karaciğer-dalاک büyüklüğü ve en az iki seriyi tutan sitopeninin eşlik ettiği bir klinik tablodur (5). Makrofajların kan hücrelerine yönelik fagositik etkinliğı daha çok kemik iliğı, dalak, karaciğer ve lenf bezlerinde izlenir. Hemofagositik sendrom birincil veya ikincil olabilir. Birincil tipine ailesel eritrofagositik lenfohistiyositoz adı da verilir. İkincil tip ise genellikle viral enfeksiyonlar ile birlikte görölmektedir (4). Epstein-Barr virüsü ve diğervirüsler, bakteri, protozoa ve mantar enfeksiyonları, çeşitli malin hastalıkların tanısı ya da tedavisi sırasında ve metabolik



Resim 1 a,b,c,d. Kemik iliğı aspirasyonunda köpük hücreleri ve eritrosit, lenfosit ve trombosit hemofagositozu

hastalıklar, değişik sistem hastalıkları, otoimmün hastalıklar, kan transfüzyonu sonrası, kök hücre nakli, organ nakli sonrasında, ilaçlarla ve lipit içeren damardan beslenme sonrasında da ikincil HFS olguları tanımlanmıştır (6). Olgumuzda erken yaşta gözükmesi nedeni ile birincil HFS düşünüldü fakat hasta kısa süre yaşadığı için genetik analiz yapılamadı.

Hemofagositik sendrom tanı ölçütleri klinik olarak uzayan ateş, karaciğer ve dalak büyüklüğü ve bisitopeni, trigliserit artışı, fibrinojen azalması, ferritin ve sitokin artışıdır (7,8). İkincil nedenler arasında metabolik hastalıklar da düşünülmelidir. Aminoasit metabolizma bozuklukları özellikle de lizinürik protein entoleransı olan hastalarda HFS bildirilmiştir (9). Bu hastalıktaki bozukluk, bazik aminoasitlerin (lizin, arginin, ornitin) bağırsak, böbrek ve karaciğerdeki emilim bozukluğudur. Proteinli gıdalardan kaçınma, gelişme geriliği, karaciğer-dalak büyüklüğü, osteoporoz görülür. Hastalığa bağlı akciğer, böbrek, pankreas ve kemik iliği ile ilgili hemofagositoz bildirilmiştir. Günümüze kadar lipit depo hastalıklarında hemofagositoz yayınlanmamıştır. Olgumuzda genetik analiz yapamadığımız için HFS'nin NPH'ye ikincil olduğu veya tesadüfen NPH ve HFS birlikteliği olup olmadığı hakkında yorum yapmak zordur.

Sonuç olarak, lipit depo hastalıklarında da ateş, dalak büyüklüğü ve sitopeni varlığında HFS akla gelmeli ve ileri tetkiklerden önce kemik iliği aspirasyonunda hemofagositoz aranması tanı ve tedavinin planlanması açısından önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Wraith JE. Lysosomal disorders. *Semin Neonatol* 2002; 7: 75-83.
2. Wraith JE. The clinical presentation of lysosomal storage disorders. *Acta Neurol Taiwan* 2004; 13: 101-6.
3. Herman TE, Siegel MJ. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Perinatol* 2010; 30: 363-5.
4. Gupta S, Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 137-54.
5. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and other hemophagocytic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28: 293-313.
6. de Lonlay P, Fenneteau O, Touati G, et al. Hematologic manifestations of inborn errors of metabolism. *Arch Pediatr* 2002; 9: 822-35.
7. Celkan T. Hemofagositoz. *Türk Ped Arş* 2005; 40: 255-64.
8. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007; 48: 124-31.
9. Duval M, Fenneteau O, Doireau V, et al. Intermittent hemophagocytic lymphohistiocytosis is a regular feature of lysinuric protein intolerance. *J Pediatr* 1999; 134: 236-9.