



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Olgu Sunumu

08.10.2019 Salı

Araş.Gör.Dr. Begüm KAVAKLI

Doç. Dr. Ayşen UNCUOĞLU



Olgu

2 yaş 1 ay, erkek hasta

Yakınma

iřhal, kusma

Öykü

- İlk kez on dört aylık iken, burun akıntısı, ishal, kusma şikayetiyle dış merkezde polikliniğe başvuran hastanın yapılan fizik muayenesinde hepatosplenomegali saptanmış.
- Alınan kanlarında AST:151 ALT:140 t. Bil:0,74 d. Bil:0,32 GGT:17 saptanmış.
- Yapılan abdominal USG 'de : hepatosplenomegali + parankim hafif heterojen izlenmiş.
- Hasta tarafımıza yönlendirilmiş.

Özgeçmiş

- G3P1Y1A0, 32+3 GH'da 1710 gr C/S ile doğmuş.
- 3.5 ay YDYBÜ de yatışı olmuş.
- Üçüz eşi, anne karnında 2 çocuk kaybedilmiş.
- Bilinen hastalık yok.
- Sürekli kullandığı ilacı yok.
- Ameliyat öyküsü yok.

Soy-geçmiş

- Anne : 27 yaş, overde kist
- Baba : 33 yaş, sağ-sağlıklı
- Anne baba arasında akrabalık var (teyze çocukları)
- 1. çocuk: hastamız
- 17+5 de fetusta ventrikülomegali nedeniyle küretaj
- 22 GH da anne karnında kaybedilmiş .

Fizik Bakı

- Ateş: 36° C
- Nabız: 120/dk
- Solunum sayısı: 22/dk
- Kilo: 9 kg (10-25 persantil) -1,23 SDS
- Boy: 72 cm (<3 persantil) -1,99 SDS
- BgA: % 100
- BMI : 17,4kg/m² (50/75 persantil) 0,18 SDS

- Genel durumu iyi.
- Baş, boyun muayenesi doğal.
- Dinlemekle solunum sesleri bilateral eşit alınıyor. Solunum sesleri doğal. Ral, ronküs yok.
- KVS ritmik. Ek ses duyulmadı .Periferik nabızlar palpabl.
- **Karın rahat, hepatosplenomegali mevcut.**
- **İlk muayenede karaciğer sağ lob 3 cm ele geliyor. Dalak 3 cm ele geliyor (Hastanın kontrol muayenesinde karaciğer sağ lob 9 cm, sol lob 9 cm, dalak 8 cm ele geliyor)**
- Haricen erkek , genitoüriner sistem doğal
- Işık refleksleri bilateral pozitif .
- Kranial sinir muayenesi doğal.
- Nöromotor gelişimi ayına göre olağan

Laboratuvar

Biyokimya

- Açlık kan şekeri: 72 mg/dL
- Bun: 9 mg/dL
- Üre: 20mg/dL
- Kreatinin: 0,22 mg/dL
- **AST: 540 U/L – (461 /88,1/ 61,9/91,8)**
- **ALT: 378 U/L –(331/56/86/56,7)**
- CPK: 69
- Total bilirubin : 0,24mg/dL
- Direk bilirubin : 0,11 mg/dL
- Total protein: 82,3 g/dL
- Albumin: 45,5 g/dL
- Na: 138,7
- K: 4,58 mEq/L
- Cl: 104 mEq/L
- Ca: 10,9 mEq/L
- Mg: 2,4 mEq/L
- P: 4,8 mEq/L
- Ürik asit: 3,3 mEq/L
- CRP: 2,9 mg/dL

Hemogram

- Beyaz küre: 13,211 /mm³
- Nötrofil: 4010 /mm³
- Hemoglobin: 13,5 gr/dl
- Hemotokrit: 40,4
- Trombosit sayısı: 414,000 /mm³
- Sedimentasyon: 4 mm/h

Koagülasyon

Aptt:32,6

PT:12,7

INR: 0,98

PATOLOJİK BULGULAR

- Premature doğum
- YDYBÜ'de 3.5 ay yatış
- Akriba evliliği
- İntrauterin kaybedilen kardeş öyküsü
- Hepatosplenomegali
- Transaminaz yüksekliği

ÖN TANILAR ?

HANGİ EK TETKİKLERİ İSTEYELİM?

- HBs Ag: negatif
- Anti HBs - 309,10 IU/L
- Anti HAV IgM: negatif
- Anti HAV IgG: negatif
- Anti HCV: negatif
- Toxoplazma IgM: negatif
- Toxoplazma IgG: negatif
- Rubella IgM: negatif
- Rubella IgG: negatif
- CMV IgM: negatif
- CMV IgG: pozitif
- EBV IgM: negatif
- EBV IgG: negatif
- HSV Tip 1 PCR : negatif
- HSV Tip 2 PCR : negatif

- Anti Endomisyum IgA: negatif
- Anti TTG IgA: negatif < 2 RU/mL
- Anti Nükleer Antikor (İFA): negatif
- Liver- kidney mikrozomal antikor : negatif
- Anti düz kas antikoru (ASMA) : pozitif (1 ay sonra bakılan kontrolde negatif)
- Protein elektroforezde :
Gamma 20,6 (10,7-20,3)

- **Trigliserid: 259 mg/dL**
- Kolesterol (Total): 179 mg/dL
- **Kolestrol (HDL): 31,1 mg/dL**
- Kolestrol (LDL): 96 mg/dL
- **Kolestrol (VLDL): 52 mg/dL**

- **Amonyak - 132 µg/dL**

- Ig:G 10,64
- IgA: 1,77
- IgM: 1,96

- Serum alfa 1 antitripsin düzeyi: 150 (80-210 mg/dL)

HEPATOMEGALİ NEDENLERİ

1. Enfeksiyonlar (İnflamasyon)

Hepatitler

- Viral (HAV, HBV, HCV, HIV, CMV, EBV) **EN SIK**
- Bakteriyel (karaciğer absesi, posttravmatik, postoperatif süreçler)
- Paraziter (Amip absesi, kist hidatik,, kalaazar, malarya)
- Diğerleri (leptospirozis, aktinomikozis)
- Toksik (parasetamol, antiinflamatuvarlar)
- Kolanjitler (primer, sekonder sklerozan kolanjit)

2. Hemolitik anemiler

3. Safralı kanalı hastalıkları (intra ve ekstrahepatik)

- Biliyer atrezi
- Caroli hastalığı
- Koledok kistleri
- Alagille sendromu
- Konjenital hepatik fibrozis

HEPATOMEGALİ NEDENLERİ

4. Metabolik hastalıklar

- Wilson hastalığı
- Karbonhidrat metabolizma hastalıkları
- Galaktozemi
- Herediter fruktoz intoleransı
- Glikojen depo hastalıkları (Tip-1, III, IV, VI, IX)
- Aminoasit metabolizma hastalıkları
- Tirozinemi
- Üre siklus defetleri
- Lizozomal depo hastalıkları
- Mukopolisakkoridozlar (Hunter sendromu)
- Lipidozlar (Niemann Pick, Gaucher hastalığı)
- Glikoprotein hastalıkları
- Progresif ailesel intrahepatik kolestaz (PFİC Tip- 1, 2, 3)
- Amiloidozis
- Hemokromatozis
- Porfiria metabolizma bozuklukları

HEPATOMEGALİ NEDENLERİ

5. Sistemik hastalıklar

- Obezite (steatoz, steatohepatit)
- Diabetes mellitus
- Kistik fibrozis
- Malnütrisyon
- Sepsis
- Vitamin A toksisitesi
- Histiositozis (sekonder sklerozan kolanjit)
- Bağ dokusu hastalıkları (JRA, SLE)

6. Vasküler hastalıklar

- Budd-Chiari sendromu
- Veno-oklüsiv hastalık

7. Granülomatoz hastalıklar

- Sarkoidozis
- Tüberküloz
- Bruselloz
- Histoplazmozis

8. Kalp hastalıkları

- (kalp yetmezliği, konstrüktif perikardit)

9. Tümörler

- Hemanjiom
- Hepatoma, hepatoselüler kanser (HCC), hepatoblastoma
- Metastazlar (lösemi, lenfoma)

- Tüm nedenler içinde en sık rastlanan viral hepatitlerdir.
- Ülkemizde yüksek akraba evliliği oranı nedeniyle ile viral hepatitlerden sonra, süt çocuğunda sık rastlanan karaciğer hastalıkları arasında, metabolik kökenli olanlar unutulmamalıdır.

Indication: Gaucher, Niemann-Pick A/B (ASMD) disease

Methods: Tandem mass spectrometry from Dried Blood Spot.

Result:

	Result	Unit	Cut-off value
β-Gluocerebrosidase	9.3	μmol/l/h	> 1.5
acid Sphingomyelinase	0.3	μmol/l/h	> 1.2

Interpretation:

acid Sphingomyelinase activity demonstrated a low activity (below the cut-off value). Therefore, Niemann-Pick A/B (ASMD) disease cannot be excluded in your patient. Results of the genetic testing will follow separately.

β-Gluocerebrosidase activity of your patient is above the cut-off value. Therefore, Gaucher disease is unlikely in your patient.

Indication: Acid Sphingomyelinase (Niemann-Pick A/B)

Methods: DNA extraction, NGS sequencing of all coding exons and flanking intronic regions
Official symbol: SMPD1
Gene ID: 6609
Reference sequence: NM_000543.4 (ENST00000342245)

Result:

The following homozygous mutation was detected:

c.[416T>C];[416T>C] (p.[Leu139Pro];[Leu139Pro])

Interpretation:

Two mutations were detected: the homozygous p.Leu139Pro is a frequent pathogenic missense mutation and confirms Niemann-Pick A/B disease (ASMD).

Lizozomal depo hastalıkları

- Lizozomal lipid depo hastalıkları, lipid moleküllerinin katabolizmasında görevli enzimlerin eksikliği veya hücre içi taşıma kusurları sonucu meydana gelmektedir.
- Hepatosplenomegali, nöromotor gelişim geriliği, demansın eşlik ettiği kognitif bozukluk, dislipidemi, karaciğer ve akciğer yetmezliği, sarılık, büyüme geriliği bu grubun temel klinik ve laboratuvar özelliklerini oluşturmaktadır.

- Lizozomal lipid depo hastalıkları grubunda yer alan hastalıklar arasında:

1. Sfingomiyelinaz enzim eksikliğine bağlı gelişen Niemann-Pick tip A-B
2. Hücre içi kolesterol taşıma bozukluğuna bağlı Niemann Pick tip C
3. Lizozomal asid lipaz enziminin total eksikliğine bağlı Wolman hastalığı ve kısmi eksikliğine bağlı kolesterol ester depo hastalığı
4. Gaucher hastalığı

- Niemann-Pick hastalığı tip A ve tip B sfingomyelin fosfodiesteraz-1 genindeki (SMPD1) mutasyonların neden olduğu ve **asit sfingomyelinaz** aktivitesinin primer eksikliği ile karakterize edilen hastalıklardır. NP A-B hastalığı otozomal resesif kalıtılır.
- Niemann-Pick hastalığı C tipi, PC1 ve NPC2 genlerinin mutasyonlarından kaynaklanır. (LDL)-kolesterolün taşınmasında bozukluk mevcuttur.

Genetics and clinical features of Niemann-Pick disease

Type	OMIM	Gene (chromosome); all are autosomal recessive	Clinical features
Niemann-Pick disease type A	257200	SMPD1 (11p15.4-p15.1)	Onset in first months of life; hepatosplenomegaly, interstitial lung disease, feeding difficulty, loss of early motor skills, rapidly progressive loss of neurologic function, peripheral neuropathy, macular cherry red spot.
			Death, typically from respiratory failure, occurs by age two or three years.
			Diagnosis confirmed when residual acid sphingomyelinase activity is <10 percent of control.
Niemann-Pick disease type B	607616	SMPD1 (11p15.4-p15.1)	Onset in infancy or childhood; hepatosplenomegaly, thrombocytopenia, short stature with delayed skeletal maturation, interstitial lung disease, hyperlipidemia, ocular abnormalities. Neurologic abnormalities (cerebellar signs, nystagmus, extrapyramidal involvement, mental retardation, psychiatric disorders, and peripheral neuropathy) occur in about 30 percent.
			Generally less severe than NPD-A, with most affected patients surviving into adulthood.
			Diagnosis confirmed when residual acid sphingomyelinase activity is <10 percent of control.
Niemann-Pick disease type C	257220 607625	NPC1 (18q11-q12) NPC2 (14q24.3)	Wide phenotypic spectrum. Onset ranges from in utero to infancy, childhood, or adulthood.
			• Antenatal cases present with fetal ascites.
			• Neonatal onset occurs with severe hepatic disease and/or respiratory failure; other neonates have hypotonia and developmental delay with little or no hepatic and pulmonary involvement.
			• Most cases have onset in middle to late childhood after normal early development. Neurologic manifestations are cerebellar involvement (clumsiness, gait problems, eventual frank ataxia), vertical supranuclear ophthalmoplegia, and slowly progressive cognitive deterioration. Dystonia, dysarthria, dysphagia and seizures are common. Death typically occurs from aspiration pneumonia in the second or third decade of life.
			• Adult onset is usually similar to juvenile/childhood cases but with slower progression. Adult cases may also present with cognitive dysfunction or psychiatric disturbances.
			Diagnosis confirmed by impaired LDL cholesterol esterification and positive filipin staining in cultured skin fibroblasts.

Klinik

- Niemann-Pick tip A-B hastalığında sfingomiyelini, seramid ve fosforilkoline parcalayan asit sfingomiyelinaz (sfingomiyelin fosfodiesteraz) enziminde eksiklik vardır.
- Asit sfingomiyelinaz eksikliği, retikuloendotelial sistemde sfingomiyelinin ve ikincil olarak da kolesterolün depolanmasına neden olur.

- Başlıca tutulan organlar karaciğer, dalak, beyin, kemik iliği ve akciğerdir.
- NPD-A erken başlangıçlı, daha şiddetli seyreden formudur.
- İnfantil dönemde büyüme geriliği, hepatosplenomegali ve nörolojik hızlı kötüleşme ile karakterize form tip A; çocukluk ve erişkin dönemde gözlenen nöropatik olmayan form tip B olarak adlandırılır.

NPD tip A

- Niemann-Pick hastalığı tip A akut nöronopatik formdur .
- NPD-A insidansı gen sıklığının 1: 100 olduğu tahmin edilen Aşkenazi Yahudileri arasında en yüksektir.
- Tüm toplumlarda asit sfingomyelinaz eksikliği kategorisinde tip A ve B toplam insidansı 1: 250.000 olarak tahmin edilmektedir.
- Sfingomiyelinaz enzim aktivitesi tama yakın azalmış veya hiç yoktur.

Klinik

- Hepatosplenomegali (yaşamın ilk birkaç ayında) ilk saptanan bulgudur.
- Beslenme güçlüğü
- Motor işlevlerin kaybı
- Bazı hastalarda ilk altı ay nörolojik gelişim normal olabilmekle beraber, gelişim basamaklarında gerilik ya da kayıp ile başvurabilir.
- İnterstisyel akciğer hastalığı, sık solunum yolu enfeksiyonlarına ve sıklıkla solunum yetmezliğine yol açar .

Maküler kiraz kırmızısı lekeleri (funduskopik muayenede görülür)
Hastalığın seyri sırasında erken dönemde görülemeyebilir.

Macular cherry red spot



Sphingolipids accumulate in the retinal ganglion cells in the perifoveal area of patients with sphingolipidoses causing the perifoveal area to appear pale. The fovea, which has no ganglion cells, retains its "cherry red" color.

- NP-A için tedavi semptomatik olup; yuz güldürücü değildir.
- Hastalar genellikle asfiksi ya da pnomoni nedeniyle kaybedilmektedir.(ortalama 27.ayda)

NP-B

- Çocukluk ve erişkin dönemde görülen nöropatik olmayan formudur.
- Daha hafif seyreder.
- Hastalar ergenlik çağına kadar hayatta kalabilir.

klirik

- Hepatosplenomegali (En sık başvuru nedenidir.)
- İnterstisyel akciğer hastalığı, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu görülür.
- Trombositopeni (Etkilenen hastaların çoğunda hipersplenizme ikincil gelişir)
- Hiperlipidemi
- Karaciğer tutulumu, köpüklü histiyositlerin infiltrasyonu, hepatositlerin balonlanması ve fibrozis ile şiddetli olabilir .

- Oküler anormallikleri (maküler kiraz lekeleri, maküler halo)
- Hastaların çoğunda nörolojik anormallik yoktur.
- Bununla birlikte, erken çocukluk döneminde sağ kalanlarda, serebellar belirtiler, nistagmus, ekstrapiramidal tutulum, mental retardasyon ve periferik nöropati dahil olmak üzere, değişen derecelerde merkezi sinir sistemi tutulumu mevcut olabilir.

- Boy kısalığı, iskelet sistemi gelişiminde gerilik
- Psikiyatrik bozukluklar
- Abdominal distansiyon, biliyer siroz ve siroz komplikasyonları portal hipertansiyon, asit gelişebilir.
- Akciğerde birikim sonucu akciğer fonksiyon testlerinde bozulma, pnömoni, hipoksi gelişebilir .

TANI

- Sfingomiyelinaz gen dizi analizi A-B için %95 tanı koydurucudur. Heterozigot formlar genellikle enzim aktivitesine sahiptir; ancak bazı olgularda splenomegali ve köpük hücreleri gösterilmiştir.
- Prenatal tanı; amniyosentez ya da koryon villus biyopsisi kültüründe enzim aktivitesi ya da gen dizi analizine bakılarak konmaktadır.

Lizozomal lipid depo hastalıkları temel klinik ve laboratuvar özellikleri					
	Niemann Pick-A	Niemann Pick-B	Niemann Pick-C	Wolman hastalığı	Kolesterol ester depo
<i>Organomegali</i>	+++	+++	+	++	+
<i>Entelektüel kayıp</i>	++	++	++		
<i>Miyoklonik nöbet</i>	+				
<i>Hidrops fetalis</i>	++			++	
<i>Korneal bulanıklık</i>	+	+			
<i>Kiraz kırmızı makula</i>	+	+	+	+	
<i>Köpük hücreleri</i>	++	++	++		
<i>Kaba yüz hatları</i>			+		
<i>Periferik nöropati</i>			++		
<i>Spastisite</i>			++		
<i>Kardiyak yetmezlik</i>				+	
<i>Dislipidemi</i>	+	++		+++	++
<i>Adrenal kalsifikasyon</i>				++	
<i>Kronik akciğer hastalığı</i>		++	++		
<i>Katapleksi</i>			++		
<i>Erken ateroskleroz</i>				++	++
<i>Mikroveziküler steatoz</i>	++	++	++	+++	+++
<i>Vertikal bakış paralizisi</i>			++		
+++; Baskın, ++; Sıklıkla gözlenen, +; Bazen gözlenen					

- Laboratuvar bulguları HDL düşüklüğü, LDL yüksekliği, trigliserid yüksekliği izlenebilir.
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu stabil kalırken, lipit profili zamanla kötüleşir.
- Manyetik rezonans incelemede serebellar hafif supratentorial atrofi görülebilir.

Niemann-Pick Tip C Hastalığı

- Niemann-Pick tip C (NP-C) hastalığı nörodejeneratif, otozomal resesif geçişli bir depo hastalığıdır.
- Avrupa insidansı 1: 100.000
- Nadir gözlenmesinin sebebi tanıda gecikme ya da yanlış teşhise bağlıdır.
- NP-C hastalarında intrasellüler lipid transportu bozulur ve perinükleer lizozomlarda lipid birikimi gözlenir.

klirik

- NPD-C'nin başlangıç yaşı ve klinik sunumu oldukça değişkendir.
- NP-C hastalığına özgü olmayan nörolojik, sistemik ya da psikiyatrik semptomlar görülür.
- Karaciğer, dalak veya akciğerin sistemik tutulumu hastaların yüzde ≥ 85 'inde bulunur ve nörolojik semptomların gelişmesinden önce gelir.
- Sistemik semptomların başlangıç yaşı; nörolojik bulgularla ilişkili değildir; bulgular yıllar sonra da ortaya çıkabilir (prognozunda nörolojik belirtilerin başlama yaşı önem taşır.)

klirik

- **Hepatosplenomegali** (NP-C'li hastaların yaklaşık %85'inde gözlenir .)
- **Okular motor anormallikleri** (vertikal supranuklear bakış paralizisi ve bozulmuş sakkadik göz hareketleri) sıklıkla hastalığın ilk belirtileridir. Çoğu hastada gözlenir.
- **Nörolojik bulgular** (NPD-C'li hastalarda tipik olarak sakarlık ile karakterize serebellar tutulum gösterirler. Ataksi, yürüme sorunları progresif distoni, dizartri izlenir.
- **Yutma güçlüğü** (Ölüm tipik olarak yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında aspirasyon pnömonisinden ortaya çıkar)
- **Psikiyatrik bulgular**

Nieman pick tedavi

- Niemann-Pick hastalığı (NPD) nörolojik ilerleyişini veya ömrünü uzatmak için kanıtlanmış tedavisi yoktur.
- Destekleyici tedavidir.
- Bununla birlikte, NPD-C'li bazı hastalar miglustat tedavisinden fayda görebilir.

Sonuç

- Lizozomal lipid depo hastalıkları, tahmin edilenden daha sıklıkla görülen, heterojen doğumsal metabolik hastalıklardır.
- Birçoğu otozomal resesif kalıtılan bu hastalıkların akraba evliliğinin yüksek oranda olduğu ülkemizde daha sıklıkla akla gelmesi gerekmektedir.
- Etkilenim derecesinin hastalığın erken tanısına bağlı olduğu ve yeni tedavi olanaklarından hastaların faydalanabileceği bilinmelidir.
- Ayrıca doğru tanının annenin izleyen gebeliğinde prenatal tan şansını da getirdiği unutulmamalıdır.

Teşekkürler

