

Niemann-pick tip a: K vitamini eksikliğine bağlı geç başlangıçlı kanama ile başvuran nadir bir olgu

Niemann-pick type a: A rare case presenting with late onset bleeding due to Vitamin K deficiency

Ersin Sayar*, Ahmet Baştürk**, Aygen Yılmaz**, Reha Artan**

*Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Konya

**Akdeniz Üniversitesi, Pediatrik Gastroenteroloji BD, Antalya

Özet

K vitamini eksikliğine bağlı kanama (KVEBK) nadir görülmekle birlikte erken süt çocukluğu döneminde hayatı tehdit edebilir. Kanamanın görülme zamanına göre erken (0-1 gün), klasik (1-7 gün) ve geç (8 gün-6 ay) KVEBK olarak sınıflandırılır. Kanamanın en sık 3-8 hafta arasında başladığı geç tipte genellikle daha önce tanı konmamış kolestaz mevcuttur. Niemann Pick hastalığı, sfingomyelin birikimi sonucu köpüksü histiyositleri andıran özel depo hücreleriyle ilişkili bir grup lizozomal depo hastalığıdır. Hastalığın A ve C tipinde yenidoğan döneminde kendiliğinden gerileyen kolestaz gelişebileceği bilinmektedir. Bir aylıktan itibaren üç defa göbeğinden kanama olması nedeniyle tarafımıza başvuran iki aylık hastanın tetkiklerinde PT ve PTT uzaması mevcuttu. Geç tip KVEBK için bir risk faktörü olan kolestaz araştırıldı ve saptandı. K vitamini uygulaması sonrası kanama tekrarlamadı. Takiplerinde kolestazı gerileyen ancak karaciğer ve dalak boyutları artan hastanın ileri incelemeleri sonucunda SMPD1 geninde homozigot yeni bir mutasyon gösterilerek Niemann-Pick tip A tanısı kondu. Bu yazıda K vitamini eksikliğine bağlı göbek kanaması ile gelen ve ilk defa bildirilen Nieman-Pick hastalığı tip A tanılı olgu sunuldu.

Pam Tıp Derg 2017;(2):192-195

Anahtar sözcükler: Nieman-pick tip a, K vitamini, kanama, kolestaz.

Abstract

Vitamin K Deficiency Bleeding (VKDB) is seen rarely and it may be life-threatening during early infancy. VKDB is classified according to bleeding times as early (0-1 day), classical (1-7 days) and late (8 days to 6 months). Undiagnosed cholestasis is usually present in the late type in which the bleeding commonly starts in 3-8 weeks. Niemann Pick disease is a type of lysosomal storage disease associated with special storage cells which are very similar to foamy histiocytes which occurs due to sphingomyelin build-up. It's known that cholestasis may develop and go away on its own among new-born with type A or C of the disease. PT and aPTT were prolonged in 2-month-old patient who presented with umbilical bleeding which happened three times after 1-month-old. Cholestasis was investigated and diagnosed which is a risk factor for late type VKDB. Bleeding had not repeated after Vitamin K administration. The patient was diagnosed with Niemann-Pick Type A by showing a new homozygous mutation in SMPD1 gene after advanced investigations because of liver and spleen enlargement despite cholestasis was regressing during follow-up. This article is presenting a rare case diagnosed with Niemann-Pick Type A for the first time presented with umbilical bleeding due to Vitamin K deficiency.

Pam Med J 2017;10(2):192-195

Key words: Niemann-pick type a, vitamin K, bleeding, cholestasis.

Giriş

Nieman-Pick Hastalığı (NPH) lizozomal enzim olan asid sfingomiyelinaz (ASM) enzim eksikliği sonucu oluşan lipid depolama bozukluğudur. NPH; A,B ve C diye 3 alt tipten oluşmakta olup NPH tip A hepatosplenomegali ve hızlı ilerleyen nörodejenerasyon ile

karakterize genellikle 2-3 yaş civarında ölüme yol açan ölümcül bir hastalıktır. NPH tip B daha geç başlangıçlı ve yetişkinlik döneminde de gözlenmekte olup daha hafif olan non-nöropatik şeklidir. NPH tip C ise nadir bir form olup kolesterol metabolizması kusurlarından kaynaklanır. Her iki NPH türü olan A ve B otozomal resesif niteliktedir [1,2]. K vitamini

Ahmet Baştürk

Yazışma Adresi: Akdeniz Üniversitesi, Pediatrik Gastroenteroloji BD, Antalya
e-mail:drahmetbasturk@hotmail.com

Gönderilme tarihi: 25.06.2016

Kabul tarihi: 11.10.2016

karaciğerde pıhtılaşma faktörlerini aktive ederek pıhtılaşmada rol oynar. Eksikliğinde ise doğumdan sonraki ilk aylarda KVEBK neden olur [3]. K vitamini eksikliğinde hastalar mukozal, submukozal, burun, göbek, diş eti, hematüri, hematom, gastrointestinal veya önemli mortalite nedeni olan kafa içi kanamaları ile başvurabilir [4]. Kolestaz, bir haftadan büyük bebeklerde görülen geç başlangıçlı K vitamini eksikliğine bağlı kanamalarda önemli bir risk faktörüdür [5]. Literatürde göbek kanaması veya kanama eğilimi ile başvuran bir NPH tip A olgusuna rastlamadık. Kanama ile başvuran bebeklerde K vitamini eksikliğinin unutulmaması ayrıca risk faktörü olarak kolestazla seyreden hastalıkların araştırılması gerektiğini vurgulamak istedik.

Olgu Sunumu

Bir buçuk aylık kız bebek son 15 günde üç defa göbeğinden sızıntı şeklinde kan gelmesi şikayeti ile başvurdu. Otuz sekiz haftalık iken 2750 gr olarak sezeryen ile doğduğu öğrenilen hastanın prenatal ve natal öyküsünde sorun yoktu. Doğumdan sonra bebeğe K vitamini uygulandığı, beşinci günden itibaren sarılık değerlerinin hafif yüksek olduğu ancak fototerapi uygulanmadığı öğrenildi. Aile 15 gün önce öksürük şikayeti ile doktora başvurduklarını ve amoksisilin/klavunat etken maddeli bir ilacı 10 gün kullandıklarını tarifliyordu. Anne ve babası birinci dereceden akraba olan hastanın annesinin düşük veya ölü doğum hikayesi yoktu. Soy geçmişinde bir hastalık tariflemeyen ailenin 4 yaşında sağlıklı bir çocukları daha vardı.

Fizik muayenede skleralarda hafif sarılığı farkedilen hastanın karaciğeri kot altında 3 cm ele geliyordu. Dalak ele gelmemekle birlikte traube alanı kapalıydı. Diğer sistem muayeneleri doğal olarak saptanan hastanın laboratuvar incelemelerinde hemoglobin (Hb) 12.7 g/dL, beyaz küre (WBC) 11.680/mm³, trombosit (PLT) 737.000/ mm³, alanin aminotransaminaz (ALT) 39 U/L, aspartat aminotransaminaz (AST) 130 U/L, gama-glutamil transpeptidaz (GGT) 230 U/L, direkt/total bilirubin (T.B/D.B) 3.4/2.2 mg/dL PT: 17 sn, INR:1.6, aPTT: 45 sn olarak saptandı. Lipid profilinde total kolesterol (T.kol) 238 mg/dL, HDL kolesterol (HDL) 12 mg/dL, LDL kolesterol (LDL) 150 mg/dL, VLDL kolesterol (VLDL) 78 mg/dL, trigliserid 240 mg/dL olarak saptandı. Hastanın glukoz, böbrek fonksiyon testleri, albumin ve elektrolitleri normal sınırlarda idi. Tam idrar tetkikinde bir

özellik saptanmadı. Hastaya 1 mg K vitamini intravenöz uygulandı ve kontrol bakılan PT: 12.1 sn, INR:1.2, aPTT: 31 sn olup normal değerlerde saptandı. Aynı zamanda kolestaz bulguları olan hastaya ursodeoksikolik asit ile A, D, E, K vitaminleri başlandı ve ayırıcı tanı için ileri incelemelere geçildi. Batın ultrasonografisinde safra kesesi görülüyordu. Toxoplasma, rubella, sitomegalovirus, herpes ve hepatit A, B, C, D, E serolojisi negatif saptandı, ayrıca α -1 antitripsin düzeyi normaldi. Alagille sendromu açısından bir bulgusu olmayan hastanın Tandem Mass profili normal sınırlarda geldi. İzleminde 2 aylık ile yapılan laboratuvar tetkiklerinden Hb 12.1 g/dL, WBC 12.140/mm³, PLT 513.000/ mm³, ALT 28 U/L, AST 110 U/L, GGT 310 U/L, T.B/D.B 5.9/4.7 mg/dL PT: 13 sn, INR:1.1, aPTT: 28 sn olup hastanın kolestazı devam etmekte olup koagülopatisi yok idi. Genel durumu iyi olan hasta taburcu edilip poliklinik kontrolüne alındı. İzleminde kilo alımının az olması ve hepatosplenomegalinin artması üzerine hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopside Gaucher hastalığını düşündürür tarzda büyük çaplı hücre kümeleri, fibrozis ve mononükleer infiltrasyon saptandı. Bunun üzerine yapılan incelemelerde glukozilseramidaz enzim aktivitesi normal sınırlarda iken Asid sfingomiyelinaz (ASM) aktivitesi belirgin olarak düşük [0.82 nmol/17h/mg prot (kontrol değer: 7.73±3.08)] saptandı. Sekizinci ayda hafif hipotonik olarak değerlendirilen hastanın aynı ayda göz incelemesinde makülada kiraz kırmızısı leke saptanmadı. On aylık iken yapılan son muayenesinde desteksiz oturmadığı görüldü. Ayrıca karaciğer kot altında 7, dalak 9 cm ele geliyordu. Bir yaşında kranial MR incelemesinde yaygın serebral hypomyelinizasyon saptandı. Mutasyon analizinde daha önce tanımlanmamış olan SMPD1 geni exon 2'de c.776T>G p.L259R mutasyonu saptandı.

Tartışma

NPH'nın A ve B tipinde ASM enzim eksikliği hastalık bulgularına yol açar. Tip C'de ise hücre içi lipid ve glikosfingolipid trafiğinde bozulma lizozomal depolanmaya yol açar. Tip A'da kolestaz görülebilirken ilk semptom genellikle üçüncü ayda dikkat çeken hepatosplenomegalidir. Bizim hastamızın 1.5 aylık iken göbek kanaması ve sarılık ile başvurusu ilginçtir [6]. Enzim eksikliğinin geç başlangıçlı ve daha hafif formu olan tip B'de hepatosplenomegali, progresif

hipersplenizm, pulmoner tutulum ve aterojenik lipid profili (yüksek trigliserid ve LDL, düşük HDL) hastalığın başlıca özellikleridir [2]. Literatürü incelediğimizde tip A olan olgu sunumlarının sayısının çok az olduğunu gördük. Bunun nedeni muhtemelen hastaların tanı konamadan ilk 2-3 yaşta kaybedilmeleridir. Daha sık bildirilen B tipi dışında hastalığın ara formları da bildirilmiştir [1]. Tip B olduğu düşünülen bazı hastalarda kiraz kırnızısı maküla, mental retardasyon, ataksi gibi nörogelişimsel komplikasyonların saptanması sonrası bu vakaların ara fenotipler olduğunu düşündürmüştür [7]. ASM 11. kromozomda yer alan SMPD1 geni tarafından üretilir. Bu gende ASM eksikliğine yol açan yaklaşık 100'ün üzerinde mutasyon tanımlanmıştır [6]. Bizim hastamızda daha önce tanımlanmamış olan SMPD1 geni exon 2'de c.776T>G p.L259R mutasyonu saptandı. Daha önce bu mutasyon tanımlanmadığından ebeveynlerden taşıyıcılık için örnek gönderilmesi planlandı. ASM eksikliğinin spesifik bir tedavisi yoktur. Karaciğer transplantasyonu tip A olan bir infantta başarısız olurken, bir tip B hastasına uygulanan amniotik hücre transplantasyonunun sonucu ayrıntılı bildirilmemiştir [8]. Ağır tip B'li bir çocukta kemik iliği transplantasyonu (KİT) sonrası karaciğer, dalak boyutlarında azalma ile akciğerlerin radyolojik görünümünde iyileşme gözlenmiştir [9]. Ancak KİT'in ilerleyici nörodejenerasyonu önlemede etkisi gösterilememiş, hatta kemik iliği kökenli hücrelerin intrakraniyal enjeksiyonu ile de nörolojik hastalık önlenememiştir [10]. Bazı yazarlar nörolojik tutulumu olmayan hastalarda KİT'in düşünülebileceğini vurgulamışlardır [1]. Diğer bir yaklaşımda splenektomi olmuştur. Bunun nedeni olarak artmış olduğu tahmin edilen dalak rüptürü riski ve artmış dalak boyutlarının enerji kullanımını arttırarak büyüme geriliğine yol açma olasılığı gösterilmiştir. Bununla birlikte bu işlem akciğer hastalığının ciddiyetini arttırabilir [11].

Tedavide altın standart olan enzim replasman tedavisi için Çin hamsteri ovarian hücrelerinden üretilen rekombinant ASM deneysel fare modellerinde denenmiştir [12]. Retikuloendotelial sistemde lipid depolanmasında azalmaya yol açtığı, en belirgin etkisinin karaciğer, dalak ve akciğerde olduğu saptanmıştır. Ancak bu organlardaki iyileşmeye rağmen nörolojik hastalığın progresyonunu önlemede etkisiz bulunmuş, sağ kalım üzerine bir etkisi saptanamamıştır. Yakın

dönemde yapılan bir çalışmada ise ASM eksik farelere intraserebroventriküler ASM infüzyonu ile nörolojik bulguların düzeldiği gösterilmiştir [13]. KVEBK için özgün bir test olmamasına rağmen, K vitamini İV veya İM yapıldıktan 24 saat sonra PT ve aPTT'nin normale dönmesi bu tanıyı doğrular [14]. Bizim olgumuzda K vitamini sonrası PT ve aPTT normale döndüğünden K vitamini eksikliği düşünüldü. KVEBK geç tipi en çok intrakraniyal daha sonra deri ve mukoza kanamaları ve gastrointestinal kanamalar şeklinde ortaya çıkar [15]. Bizim olgumuzda geç KVEBK göbek kanaması şeklinde gözlemlendi.

Geç KVEBK, yenidoğanlarda genellikle postnatal 2. haftadan sonra alfa-1 antitripsin eksikliği, kolestaz, hepatit, kistik fibroz, kronik ishal, kısa bağırsak sendromu, bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma, uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi durumlarda görülür. Doğum sonrası 6. aya kadar da görülebilir [5]. Bizim olgumuz bir buçuk aylık olup altta yatan kolestazı vardı.

KVEBK sadece anne sütüyle beslenenlerde ve doğum sonrası K vitamini yapılmayanlarda görülür. Ancak doğum sonrası K vitamini yapılmış hastalarda da KVEBK geliştiği bildirilmiştir [16,17]. Bizim olgumuzun da başvuru şikayeti doğumdan sonra K vitamini uygulanmış olmasına rağmen tekrarlayan göbek kanaması idi. Olgumuzda tekrarlayan göbek kanamalarının nedenini bulamadık. Literatürde Nieman Pick olgularında tekrarlayan göbek kanaması veya kanama eğilimine dair bir veriye rastlamadık.

Sonuç olarak kanama ile başvuran bebeklerde K vitamini eksikliğinin unutulmaması, ayrıca risk faktörü olarak kolestazla seyreden Nieman Pick gibi hastalıkların araştırılması gerekir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

1. Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. J Inherit Metab Dis 2007;30:654-663.
2. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, et al. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. Pediatrics 2004;114:672-677.

3. Oldenburg J, Marinova M, Müller-Reible C, Watzka M. The vitamin K cycle. *Vitam Horm*. 2008;78:35-62.
4. Benno Y, Sawada K, Mitsuoka T. The intestinal microflora of infants: fecal flora of infants with vitamin K deficiency. *Microbiol Immunol*. 1985;29:243-250.
5. Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD002776.
6. McGovern MM, Schuchman EH. Acid sphingomyelinase deficiency. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, eds. *Gene Reviews*. Seattle(WA): University of Washington, Seattle;1993-2006.
7. Elleder M, Cihula J. Niemann-Pick disease (variation in the sphingomyelinase deficient group). Neurovisceral phenotype (A) with an abnormally protracted clinical course and variable expression of neurological symptomatology in three siblings. *Eur J Pediatr* 1983;140:323-328.
8. Daloz P, Delvin EE, Glorieux FH, Corman JL, Bettez P, Toussi T. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: liver orthotopic transplantation in Niemann-Pick disease type A. *Am J Med Genet* 1977;1:229-239.
9. Shah AJ, Kapoor N, Crooks GM, et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Niemann-Pick disease type B. *Pediatrics* 2005;116:1022-1025.
10. Jin HK, Schuchman EH. Combined bone marrow and intracerebral mesenchymal stem cell transplantation leads to synergistic visceral and neurological improvements in Niemann-Pick disease mice. *Mol Ther* 2003;26:775-785.
11. Mylla Neto G, Costa R, Fernandes PM, de Lima EC, Ribeiro FM, Stolf NA. Niemann-Pick disease in adult: report of a case surgically treated. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1983;38:83-85.
12. He X, Miranda SR, Xiong X, Dagan A, Gatt S, Schuchman EH. Characterization of human acid sphingomyelinase purified from the media of overexpressing Chinese hamster ovary cells. *Biochim Biophys Acta* 1999;1432:251-264.
13. Dodge JC, Clarke J, Treleaven CM, et al. Intracerebroventricular infusion of acid sphingomyelinase corrects CNS manifestations in a mouse model of Niemann-Pick A disease *Exp Neurol* 2009;215:349-357.
14. Turgut M, Yılmaz E. Yenidoğanın hemorajik hastalığı ve intrakraniyal kanama: Dört vakanın değerlendirilmesi. *T Klin J Pediatr* 2001;10:213-218.
15. Bör Ö, Akgün N, Yakut A. Late hemorrhagic disease of the newborn. *Pediatr* 2000;42:62-66.
16. Suzuki K, Fukushima T, Meguro K, et al. Intracranial hemorrhage in an infant owing to vitamin K deficiency despite prophylaxis. *Child Nerv Syst* 1999;15:292-294.
17. Latini G, Quartulli L, De Mitri B, Del Vecchio A, Vecchio C. Intracranial hemorrhage associated with vitamin K deficiency in a breastfed infant after intramuscular vitamin K prophylaxis at birth. Followup at 18 months. *Acta Paediatr* 2000;89:878-880.