



Genel Pediatrist Gözü ile Lizozomal Lipid Depo Hastalıkları

Lysosomal Lipid Storage Disease from the Perspective of General Pediatricians

Beyhan Özkaya¹, Ebru Erbaş Canda², Sema Kalkan Uçar²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Metabolizma Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

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 üç temel hastalık yer almaktadır:

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.

Bu derlemede, adı geçen hastalıklara yönelik günlük pediatri pratiğinde kullanılabilecek klinik bulguların ön planda olduğu patogenezi, semptomatoloji, tanı ve tedavi bilgileri sunulmuştur. Nadir hastalıklar grubunda olmalarına rağmen, son yıllarda erken tanı ile tedavi seçeneklerinin ortaya konması nedeniyle; bu konuda genel pediatristler arasında farkındalık oluşturmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Lizozomal lipid depo hastalığı, Niemann Pick tip A, B, Niemann Pick tip C, Wolman hastalığı, kolesterol ester depo hastalığı

ABSTRACT

Lysosomal lipid storage disease, occurs as a result of enzyme deficiency or defect in the transport of lipid molecules. Hepatosplenomegaly, neuromotor developmental delay, cognitive impairment accompanied dementia, dyslipidemia, liver and lung failure, jaundice, growth failure are the main clinical and laboratory characteristics of this group.

Lysosomal lipid storage disease group includes three main diseases:

1. Niemann Pick type A-B due to deficiency of the enzyme *sphingomyelinase*,
2. Niemann Pick type C depending on the defect in intracellular cholesterol transport,
3. Wolman disease/Cholesterol Ester Storage disease; total deficiency of lysosomal acid lipase leading to Wolman disease and partial deficiency of lysosomal acid lipase reason for cholesterol ester storage disease.

In this review article, we presented symptomatology, diagnosis and treatment information which can be useful for pediatricians. Lysosomal lipid storage disease are rare diseases but in recent years with early diagnosis treatment options have increased. We aimed to build up awareness among general pediatricians about these diseases.

Keywords: Lysosomal lipid storage disease, Niemann Pick type A, B, Niemann Pick type C, Wolman disease, cholesterol ester storage disease

Giriş

Lizozomlar hücre içinde mukopolisakaridler, sfingolipidler, glikoproteinler, trigliserid ve kolesterol esterleri gibi ürünlerin yıkımını sağlayan hidrolitik enzimleri içeren asidik yapıları organellerdir. Lizozomal hastalıkların etyopatogenezi iki ana grupta toplanabilir. İlk grupta, lizozomal enzimin eksikliği, o

enzime özgü substratın birikimi, buna bağlı olarak da hücrenin zarar görmesi ve işlevinin bozulması gerçekleşir. İkinci grupta ise lizozomlarda hidrolize olmuş moleküllerin hücre dışına taşınmasını sağlayan transport protein kusurlarına bağlı patolojik birikim gözlenir. Lizozomal depo hastalıklarında (LDH) klinik bulgular; depolanan maddeye ve organizmadaki dağılımına göre farklılık gösterir (1). Aynı hastalıkta değişik

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Beyhan Özkaya, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 390 00 00 E-posta: beyhan_ozkaya@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 20.01.2016 Kabul tarihi/Accepted: 21.04.2016

klirik tipler ise moleküler heterojenite ile açıklanmaktadır (1). Lizozomal hastalıkların tanısı dokularda, lökositlerde veya fibroblast doku kültürlerinde enzim eksikliğinin belirlenmesi ve moleküler tanı yöntemleri ile yapılabilir. Prenatal tanı ve taşıyıcıların belirlenmesi birçoğu için mümkündür.

LDH ilk kez 1965 yılında Hers (2) tarafından alfa-glukosidaz eksikliği sonucu lizozomlarda glikojen birikimi ile karakterize Pompe hastalığı ile tanımlanmıştır. Günümüzde hücrelerde biriken bileşiklerin kimyasal özelliklerine göre 60'tan fazla tipte LDH bildirilmiştir (sfingolipidozlar, oligosakkaridozlar, mukopolisakkaridozlar vb). Hastalıkların "nadir" olarak tanımlanması, ülkeler arasında değişiklik gösterir. Avrupa ülkelerine göre nadir bir hastalığın sıklığı Avrupa nüfusunun 1/2000'i veya daha azdır. LDH'ler de 1/6000 sıklık oranı ile nadir hastalıklar grubunda yer almaktadır (3).

Lipid birikiminin gözleendiği lizozomal hastalıklar grubunda Niemann-Pick tip A-B, Niemann Pick tip C, Wolman hastalığı (WH) ve kolesterol ester depo hastalığı (KEDH) yer almaktadır (Tablo I).

Klinik

1. Niemann-Pick Tip A-B Hastalığı

Bu hastalık ilk olarak 1914'te Niemann tarafından; Pick'in (4) katkıları ile hepatosplenomegali yakınması olan; dalak ve karaciğerinde köpük hücreleri gösterilen bir süt çocuğunda tanımlanmıştır. Hasta tanıdan 18 ay sonra nörolojik bulgularda hızlı kötüleşme sonucu kaybedilmiştir. Niemann-Pick tip A-B (NP A-B) hastalığında sfingomiyelin, seramid ve fosforilkoline parçalayan asit *sfingomiyelinaz* (ASM, sfingomiyelin

fosfodiesteraz) enziminde eksiklik vardır. ASM eksikliği, retiküloendotelial sistemde sfingomiyelinin ve ikincil olarak da kolesterolün depolanmasına neden olur. Başlıca tutulan organlar karaciğer, dalak, beyin, kemik iliği ve akciğerdir. 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 (5). 1934'te Klenk (6) tarafından depolanan lipidin sfingomiyelin olduğu belirtmiş, 1966'da Brady ve ark. (7) Niemann Pick hastalığına (NPH) sebep olan ASM enzim eksikliğini tanımlamıştır. NP A-B, 11. kromozomdaki (11p15.1-p15.4) gen tarafından kodlanan lizozomal asit sfingomiyelinazın aktivitesinde eksiklik sonucu ortaya çıkar, sfingomiyelin monosit-makrofaj sistemde birikir (8).

NP-A; akut infantil form olup, dalak ve karaciğerde masif büyüme gözlenir. NP A-B Aşkenazi yahudilerinde sık görülür. Başlangıç yaşı ve mortalite zamanı değişkendir. NPH tip A, en sık görülen formdur ve NP-B'ye göre prognozu kötüdür. *Sfingomiyelinaz* enzim aktivitesi tama yakın azalmış veya hiç yoktur. Bazı hastalarda neonatal ödem ve hidrops gözlenebilir. Doğumda karaciğer ve dalakta büyüme gözlenebilir ve lipid birikimi karaciğer, beyin, böbrek ve plesantada gözlenebilir. Uzamış sarılık ya da sonradan oluşan açıklanmayan sarılık durumunda düşünölmelidir. Hayatın ilk beş ayında ilk bulgular başlar. Genellikle ilk bulgu hepatosplenomegalidir. Transaminaz yüksekliği ve dislipidemi gözlenebilir. Karaciğer biyopsisinde yağlı değişim, lenfadenopati, kronik hastalık anemisi, lökopeni, trombositopeni, akciğerlerde diffuz interstisyel infiltrasyon sonucu retiküler ve nodüler patern oluşumu, açıklanmayan ateş, deride kahverengi pigmentleşme - ksantom, osteoporoz,

Tablo I. Lizozomal lipid depo hastalıkları temel klinik ve laboratuvar özellikleri

	Niemann Pick-A	Niemann Pick-B	Niemann Pick-C	Wolman hastalığı	Kolesterol ester depo
Organomegali	+++	+++	+	++	+
Entelektüel kayıp	++	++	++		
Miyoklonik nöbet	+				
Hidrops fetalis	++			++	
Korneal bulanıklık	+	+			
Kiraz kırmızı makula	+	+	+	+	
Köpük hücreleri	++	++	++		
Kaba yüz hatları			+		
Periferik nöropati			++		
Spastisite			++		
Kardiyak yetmezlik				+	
Dislipidemi	+	++		+++	++
Adrenal kalsifikasyon				++	
Kronik akciğer hastalığı		++	++		
Katapleksi			++		
Erken ateroskleroz				++	++
Mikroveziküler steatoz	++	++	++	+++	+++
Vertikal bakış paralizi			++		

+++; Baskın ,++; Sıklıkla gözlenen, +; Bazen gözlenen

büyüme geriliği, kilo alamama, kusma, diyare ya da kabızlık gözlenebilir. Periferik yaymada vakuollü lenfositler; kemik iliği yaymasında lipid depolanmasına bağlı köpük hücreleri görülebilmektedir. Bazı hastalarda ilk altı ay nörolojik gelişim normal olabilmekle beraber, gelişim basamaklarında gerilik ya da kayıp ile başvurabilir. Hipotonisite yanı sıra derin tendon reflekslerinde artış ve zamanla spastisite oluşabilir. Konvülsiyon gözlenebilir. Hastaların %50'sinde gözde kiraz kırmızısı makula gözlenir (9). NP-A için tedavi semptomatik olup; yüz güldürücü değildir. Hastalar genellikle asfiksi ya da pnömoni nedeniyle kaybedilmektedir. NP-B, çocukluk ve erişkin dönemde görülen nöropatik olmayan formdur; genellikle hepatosplenomegali ile başvururlar. Bazı hastalarda kemik iliğinde ve dokularda mavi köpük hücresi gözlenir, Lewis varyant olarak adlandırılır. NP-B'de tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve organomegali görülürken, santral sinir sistemi bulguları görülmez. Serum asit fosfataz düzeyi yükselebilir. Hipersplenizm sonucu pansitopeni gelişebilir. Kiraz kırmızısı makula, abdominal distansiyon, transaminaz yüksekliği, hiperlipidemi, biliyer siroz ve siroz komplikasyonları portal hipertansiyon, asit gelişebilir. Akciğerde birikim sonucu akciğer fonksiyon testlerinde bozulma, komplike pnömoni, hipoksi, "cor pulmonale" gelişebilir (10,11). NP A-B hastalığı otozomal resesif kalıttır. Moleküler bozukluk sfingomiyelininden fosfodilkolini parçalayan *sfingomiyelinaz* enzimindedir. *Sfingomiyelinaz* moleküler ağırlığı 70 kDa; ph: 4,5'te işlev gören lizozomal bir enzimdir. Enzim eksikliği, lökosit ya da karaciğer, böbrek, beyin fibroblast doku kültüründe gösterilir. Tip A hastaları kontrole göre %5'ten daha az enzim aktivitesine sahipken, tip B hastalarında bu enzim aktivitesi değişken olmakla birlikte genellikle %10'dan azdır. *Sfingomiyelinaz* geni 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. NP-A hastalarında tedavi yaklaşımı ağır nörolojik hasarın önlenmesine yöneliktir (12). NP-B hastalarının az bir kısmında allogenik kemik iliği transplantasyonu denenmiş ve umut verici sonuçlar rapor edilmiştir (13). Shah ve ark. (14), NP tip B'de hemopoetik kök hücre naklini başarıyla uyguladıklarını bildirmişlerdir. NP-B hastalarının tedavisi için gelecekteki beklentiler, enzim replasman ve gen tedavileridir. Enzim replasman tedavisi faz 2 düzeyindedir ve çalışmalar devam etmektedir (15).

2. Niemann-Pick Tip C Hastalığı

Niemann-Pick tip C (NP-C) hastalığı, tüm etnik gruplarda ortaya çıkan nörodejeneratif, otozomal resesif geçişli bir depo hastalığıdır. Yaklaşık her 120,000 canlı doğumda 1 görülmektedir; nadir gözlenmesinin sebebi tanıda gecikme ya da yanlış teşhise bağlıdır (16). NP-C hastalığı büyük oranda (%95) *NPC1* gen mutasyonuna, daha az olarakta *NPC2* gen mutasyonuna (yaklaşık %4) ve nadir tanımlanan mutasyonlara bağlı gelişmektedir (17). Söz edilen mutasyonların sonucu olarak NP-C hastalarında intrasellüler lipid transportu bozulur ve perinükleer lizozomlarda lipid birikimi gözlenir. Bu

durum çeşitli dokularda lipid birikimi ile sonuçlanır. Dalak ve karaciğerde unesterifiye kolesterol, sfingomiyelin, fosfolipid ve glikosfingolipidlerin birikimi; hepatosplenomegaliye ve karaciğer yetmezliğine sebep olur. NP-C nörolojik bulguları; beyinde glukozilseramid, laktosilseramid, GM2 ve GM3 gangliosidlerin birikimine bağlı oluşmaktadır. NP-C hastalığının klinik bulguları oldukça heterojendir. NP-C hastalığına özgü olmayan nörolojik, sistemik ya da psikiyatrik semptomlar; değişik yaş gruplarında, farklı hızlarda ilerleme gösterir. Okular motor anormallikleri (örneğin; vertikal supranükleer bakış paralizisi ve bozulmuş sakkadik göz hareketleri) sıklıkla hastalığın ilk belirtileridir ve çoğu hastada gözlenir. Hepatosplenomegali NP-C'li hastaların yaklaşık %85'inde gözlenir ve başlangıç yaşı değişkendir; yaşla gerileme gözlenebilir. Sistemik semptomların başlangıç yaşı; nörolojik bulgularla ilişkili değildir; bulgular yıllar sonra da ortaya çıkabilir (18).

NP-C'nin prognozunda nörolojik belirtilerin başlama yaşı önem taşır. Buna göre hastalık aşağıdaki gibi gruplandırılır:

- Pre/perinatal: Nörolojik tutulum neonatal dönemde görülmez. Sistemik bulgu olarak yenidoğan kolestazi gözlenebilir. Karaciğer yetmezliği yaklaşık %10 olguda gözlenir ve bu olgular genellikle altıncı aydan önce kaybedilir. Ağır solunum yetmezliği olan (birlikte hepatosplenomegali ve ağır karaciğer yetmezliği olan) süt çocuklarında prognoz kötüdür.
- Erken infantil (2 ay-2 yaş başlangıçlı): Nörolojik tutulum, motor beceride kayıp ve hipotonisite ile karakterizedir.
- Geç infantil (2-6 yaş başlangıçlı): Nörolojik tutulum, vertikal supranükleer bakış paralizisi, yürümede zorluk, konuşmada gecikme, katapleksi gözlenebilir.
- Juvenil (6-15 yaş başlangıçlı): Nörolojik tutulum, vertikal supranükleer bakış paralizisi, öğrenme güçlüğü, ataksi, bazen de nöbetler ve katapleksi içerebilir. Çoğu ülkede en sık gözlenen formdur.
- Adölesan/yetişkin (>15 yaş başlangıçlı): Nörolojik tutulum, vertikal supranükleer bakış paralizisi, ataksi ve distoni içerebilir. Hastalarda ayrıca psikiyatrik bulgular ve demans gözlenebilir (19).

Hastalığın seyirinde NP-C erken tanısı önem taşır. Ancak NP-C nonspesifik bulguları ve heterojen yapısı nedeniyle çoğu kez teşhisi zor olmaktadır. İlk semptomların belirmesiyle kesin tanı arasında birkaç yıllık (ortalama dört yıl) bir gecikme olabilmektedir. NP-C'den şüphelenilen hastalar için; visseral, nörolojik ve psikolojik semptom ve bulguları içeren, aile öyküsünün sorgulandığı NP-C tahmini risk değerlendirilmesi yapılabilir. Tanı yöntemi olarak deri fibroblast doku kültürünün fillipin boyası ile boyanarak anormal olan intrasellüler kolesterol transportunun gösterilmesi, uzun süre yerini korumuştur. Ancak hatalı değerlendirmeler tanıda atlamalara yol açabildiğinden beraberinde *NPC1* ve *NPC2* genleri için DNA sekans analizi yapılmalıdır. Klinik tarama amacıyla bakılan plazma kolesterol oksidasyon ürünleri (oxysterol); NP-C için yeni sensitif ve spesifik belirteçtir. Oxysterol plazma seviyelerinin NP-C hastalarında hastalığın prognozunu belirlemede nörolojik bulguların başlangıç yaşı kadar önemli olduğu belirtilmiştir. Sınırlı veriler; NP-C hastalığını taramada,

plazma oxysterol ölçümünün hassas ve güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir (20). Gaucher hastalığının taranmasında spesifik bir belirteç olan serum kitotriosidaz düzeyi, NP-C'de de daha düşük duyarlılık ve özgülüğe sahip olmakla birlikte biyo-belirteç olarak kullanılabilir (21). Tedavisi semptomatik (örneğin; sedatifler, anti epileptik ilaçlar, antipsikotikler, distoni-tremor tedavisinde kullanılan ilaçlar) ve hastalık spesifik terapiden oluşur. Uzun yıllar boyunca hastalığın yönetimi için uygulanan yaklaşımlar, belirtileri azaltabilmek için kullanılan ancak hastalığın gidişini etkilemeyen genel tedavilerden ibaret olmuştur. 2009'da, NP-C hastalarındaki nörolojik belirtileri yavaşlattığı ya da stabilize ettiği kanıtlanmış olan bir glikosfingolipid sentezi inhibitörü olan miglustat, NP-C hastaları için onaylanan ilk spesifik tedavi olmuştur. Glikosfingolipid sentezi inhibitörleri glikosfingolipidlerin oluşumunu durdurur ve böylece onların beyinde birikmesinin önlenmesine yardımcı olur (22). Araştırmaların devam ettiği diğer NP-C spesifik tedaviler açısından; kolesterol azaltıcı tedaviler, hücre sinyallemesini hedef alan tedaviler, nörosteroid replasman tedavileri ve sterol-bağlayıcı ajanları da içeren bir grup umut vaat eden yeni yaklaşımlar bulunmaktadır (22,23). NP-C'de tedavinin amacı yaşam kalitesini arttırmak, hastalık bulgularını ve ilerleyişini durdurmaktır.

3. Kolesterol Ester Depo Hastalığı ve Wolman Hastalığı

Lizozomal asid lipaz (LAL) eksikliği karaciğer, dalak ve diğer organlarda trigliserid ve kolesterol esterlerinin birikimi ile karakterize nadir görülen ve otozomal resesif kalıtılan lizozomal depo hastalığıdır (24). Prematüre ateroskleroz ile ilişkilendirilen dislipidemi en sık gözlenen bulgusudur. Mikroveziküler hepatostetoz ve transaminaz yüksekliği ile ortaya çıkan ilerleyici kronik karaciğer hastalığı diğer görülen karakteristik bulgusudur (25). LAL eksikliği kolayca atlanabilir ya da heterozigot ailesel hiperkolesterolemi, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kriptojenik siroz gibi yanlış tanımlanmış hastalar izlenebilir (25,26). LAL eksikliği olan bireylerde değişik semptom ve bulgular oluşabilir ve progresyon hızı değişkendir (24). İnfantlarda hızlı ve progressif başlangıç gösteren WH 1956 yılında tanımlanmıştır. Bir kaç yıl sonra Fredrickson (27) tarafından 12 yaşında bir erkek olguda hiperkolesterolemi, hepatomegali ve karaciğer biyopsisinde kolesterol ester birikimi gösterilmiştir (27). Geç başlangıçlı bu durum KEDH olarak isimlendirilmiştir. WH ve KEDH'nin başlangıç zamanları farklı olduğu ancak *LIPA* geninde mutasyon sonucu aynı moleküler patolojiden kaynaklandığı gösterilmiştir. Bu gen lizozomlarda düşük dansiteli lipoprotein içerisinde taşınan kolesterol ester ve trigliseridi hidrolize edip serbest kolesterol ve serbest yağ asidi oluşumunda görev alan LAL'ı kodlamaktadır (28). LAL eksikliğinde değişken progresyon hızlarının gözlenmesi hastalığa sebep olan mutasyonların doğası, rezidüel enzim aktivitesinin derecesi ve çevresel faktörler ile ilişkilidir (29). WH olan bebekler tipik olarak yaşamın ilk haftasında bulgu verirler; 6-12 ayda multiorgan yetmezliğine bağlı olarak kaybedilirler. Klinik belirtiler intrauterin dönemde başlayabilir; prenatal dönemde polihidroamnios, fetal asid saptanabilir (30). Bebeklerde

hastalığın bulguları; hepatosplenomegali, abdominal distansiyon, ishal, kusma, malabsorbsiyon sonucu büyüme geriliği ve karaciğer yetmezliğidir. Bu bebeklerde karaciğerde kolesterol ester ve trigliserid masif birikimi sonucu fibrozis ve siroz gelişir. Anormal lipid birikimi dalak, adrenal bez, lenf nodları, intestinal mukoza, vasküler endotel ve iskelet kasında gözlenebilir (31). WH olan olguların %50'sinde karın grafisinde adrenal kalsifikasyon gözlenmektedir. Çocuk ve erişkinlerde gözlenen LAL eksikliği yani KEDH değişken klinik bulgular gösterir. Kız ve erkeklerde ortalama semptomların başlangıç yaşı beş yaş olarak belirtilse de; tanı yaşı 44 yaş erkek ve 68 yaş kadın hastalar da gösterilmiştir (24). Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) plazma seviyelerinde yükselme, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerinde azalma ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörüdür. Karaciğer disfonksiyonu ve hepatomegali en yaygın bulgusudur (25). KEDH'de semptomların varlığı ve şiddeti ortaya çıktığı yaşa göre değişkenlik göstermekle beraber 135 hastayı ele alan bir retrospektif çalışmada tahmini prevalansı 1/90,000-170,000 olarak belirtilmiştir (24). KEDH kliniği diğer hiperkolesterolemik bozukluklarla benzerlik göstermekte olup, halen kolay atlanılabilen ve ayırt edilmesi zor bir hastalıktır. *LIPA* geni kromozom 10q23,2 de yerleşen 10 ekson ve yaklaşık 45 kb uzunluğunda bir genidir; mutasyonları sonucu LAL eksikliği oluşur (32). Kırktan fazla mutasyon tanımlanmıştır. Otozomal resesif bir hastalık olan LAL eksikliğinde; etkilenen bireylerde tipik olarak homozigot ya da birleşik heterozigot mutasyonlar tanımlanmıştır. Daha şiddetli mutasyonlar çerçeve kayması, stop kodon ile sonuçlanan nokta mutasyon bebeklerde gözlenirken; az ciddi mutasyonlar çocuk ve erişkinlerde gözlenmektedir. En yaygın gözlenen mutasyon ekson 8 splice (E8SJM) mutasyondur. E8SJM (c.894G>A) çocuk ve erişkinde gözlenen mutasyonların %50'sini oluşturur (32). Tanımlanan 16 Wolman hastasının hiçbiri p.Gln298Gln alleli taşımazken; KEDH moleküler tanı olgularının %90'ının p.Gln298Gln alleli taşıdığı gözlenmiştir. Temelinde bu varyantın sık olduğu *LIPA* gen mutasyonlarının tahmini toplam prevalansı 1/90,000-170,000'dir. Tedavide plazma LDL seviyelerinin azaltılması, dolayısıyla ateroskleroz riskini azaltmak için 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA redüktaz inhibitörlerinin iyi tolere edildiği ve efektif olduğu gösterilmiştir. KEDH'de statin tedavisiyle endojen kolesterol üretimini azalır ancak hücrel kolesterol ester ve trigliserid esteri birikimi olduğundan LDL ekspresyonu artar. Literatürde statin tedavisi uygulanmış 18 hastayı ele alan bir çalışma mevcuttur. Çoğu lovastatin ile olmak üzere; zayıf grup statinle bile olumlu yanıtlar gözlenmiştir. Bazı fibroblast çalışmalarında statin tedavisinin endojen kolesterol üretimini azalttığı, LDL reseptör transkripsiyonunu artırdığı raporlanmıştır. Statin ile tedavi edilen hepatomegalisi olan dokuz hastada karaciğer boyutlarının azaldığı; ikisinde tamamen kaybolduğu gözlenmiştir. Tarantino ve ark. (33) statin tedavisi verilen hastalarda altıncı ay kontrol karaciğer biyopsilerinde kolesterol ester seviyesinin %13 azaldığını göstermiştir. Tadiboyina ve ark. (34) bir hastada lovastatin ve barsaktan kolesterol emilimi engelleyen ezetimib tedavisini kombine kullanarak, birinci yıl sonunda hepatomegalinin

kaybolduğunu ve hücrel kolesterol ester birikiminin %26 azaldığını göstermiştir. Ancak statin tedavisinin rezidüel lizozomal asit lipaz aktivitesi üzerine etkisi hiç bir çalışmada gösterilmemiştir. Enzim replasman tedavisi ile WH'de fare modellerinde karaciğerde kolesterol ester ve trigliserid seviyeleri azalma gözlenmiştir. Benzer olarak LIPA eksikliği olan ratlarda da rekombinant human LAL enzim; sebelipase alfa replasmanı yapılmış; başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Faz I/II açık etiketli çalışmada dokuz LIPA eksikliği, hepatomegali ve transaminaz yüksekliği mevcut olguya eksternal radyoterapi uygulanmış. Sebelipase alfa dört haftalık periyotlarla olgulara verilmiş; biyolojik etkinliği tranfüzyondan iki hafta sonra çoğu hastada erken fazda transaminazın düşüşü ile gösterilmiştir. İki hastada serum kolesterol seviyelerinde artış gözlenmiş. Çalışmaya devam eden yedi hastada plazma LDL, trigliserid ve kolesterol seviyelerinin ilk ay sonunda arttığı; ikinci ay değerlendirmede bazal seviyeye gerilediği ve HDL'nin ılımlı yükseldiği gözlenmiş. Benzer olarak transaminaz seviyelerinde de azalma gözlenmiş; karaciğer büyüklüğü ve yağlanması rapor edilmemiş. Faz III çalışmaları tamamlanmış olup; sebelipase alfanın alanin transaminaz düzeyini düşürdüğü, dislipidemi ve hepatosteatozu kısmen engellediği gösterilmiştir (35).

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 tanı şansını da getirdiği unutulmamalıdır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept ve Dizayn: Sema Kalkan Uçar, Veri Toplama ve İşleme: Ebru Erbaş Canda, Beyhan Özkaya, Analiz ve Yorumlama: Sema Kalkan Uçar, Ebru Erbaş Canda, Literatür Arama: Ebru Erbaş Canda, Beyhan Özkaya, Yazan: Beyhan Özkaya, Sema Kalkan Uçar.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Futerman AH, van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5:554-65.
2. Hers HG. Alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J* 1963;86:11-6.
3. Cox TM. Biomarkers in lysosomal storage diseases: a review. *Acta Paediatr Suppl* 2005;94:39-42.
4. Pick L. Über die lipoid zellige Spleno hepatomegalie typus Niemann-Pick als Stoff wechesler krankung. *Med Klin* 1927;23:1483.
5. Crocker AC. The cerebral defect in Tay-Sachs disease and Niemann-Pick disease. *J Neurochem* 1961;7:69-80.
6. Klenk E. Über die Natur der Phosphatide der Milz bei Niemann-Pickchen Krankheit. *Z Physiol Chem* 1934;229:151.
7. Brady RO, Kanfer JN, Mock MB, Frederickson DS. The metabolism of sfinomyelin.II.Evidence of an enzymatic deficiency in Neimann-Pick disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1966;55:366-9.
8. Levran O, Desnick RJ, Schuchman EH. Niemann-Pick disease: a frequent missense mutation in the acid sphingomyelinase gene of Ashkenazi Jewish type A and B patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:3748-52.
9. Cogan DG, Chu FC, Barranger JA, Gregg RE. Macular halo syndrome. Variant of Niemann-Pick disease. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1698-700.
10. Lever AM, Ryder JB. Cor pulmonale in adult secondary to Niemann-Pick disease. *Thorax* 1983;38:873-4.
11. Wasserstein MP, Larkin AE, Glass RB, Schuchman EH, Desnick RJ, McGovern MM. Growth restriction in children with type B Niemann-Pick disease. *J Pediatr* 2003;142:424-8.
12. Verot L, Chikh K, Freydiere E, Honore R, Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick C disease: functional characterization of three NPC2 mutations and clinical and molecular update on patients with NPC2. *Clin Genet* 2007;71:320-30.
13. Victor S, Coulter JB, Besley GT, et al. Niemann-Pick disease: sixteen-year follow-up of allogeneic bone marrow transplantation in a type B variant. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:775-85.
14. Shah AJ, Kapoor N, Crooks GM, et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Niemann-Pick disease type B. *Pediatrics* 2005;116:1022-5.
15. Vanier MT. Niemann-Pick diseases. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1717-21.
16. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:16.
17. Naureckiene S, Sleat DE, Lackland H, et al. Identification of HE1 as the second gene of Niemann-Pick C disease. *Science* 2000;290:2298-301.
18. NP-C Guidelines Working Group, Wraith JE, Baumgartner MR, et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab* 2009;98:152-65.
19. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab* 2012;106:330-44.
20. Pajares S, Arias A, Garcia-Villoria J, et al. Cholestane-3 β ,5 α ,6 β -triol: high levels in Niemann-Pick type C, cerebrotendinous xanthomatosis, and lysosomal acid lipase deficiency. *J Lipid Res* 2015;56:1926-35.
21. Ries M, Schaefer E, Lührs T, et al. Critical assessment of chitotriosidase analysis in the rational laboratory diagnosis of children with Gaucher disease and Niemann-Pick disease type A/B and C. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:647-52.
22. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol* 2007;6:765-72.
23. Wraith JE, Vecchio D, Jacklin E, et al. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: long-term data from a clinical trial. *Mol Genet Metab* 2010;99:351-7.

24. Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an Underdiagnosed disease. *J Hepatol* 2013;58:1230-43.
25. Hülkova H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology* 2012;60:1107-13.
26. Chatrath H, Keilin S, Attar BM. Cholesterol ester storage disease (CESD) diagnosed in an asymptomatic adult. *Dig Dis Sci* 2009;54:168-73.
27. Fredrickson DS. Newly recognized disorders of cholesterol metabolism. *Ann Intern Med* 1963;58:718.
28. Burke JA, Schubert WK. Deficient activity of hepatic acid lipase in cholesterol ester storage disease. *Science* 1972;176:309-10.
29. Aslanidis C, Ries S, Fehringer P, Buchler C, Klima H, Schmitz G. Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity. *Genomics* 1996;33:85-93.
30. Stein J, Garty BZ, Dror Y, Fenig E, Zeigler M, Yaniv I. Successful treatment of Wolman disease by unrelated umbilical cord blood transplantation. *Eur J Pediatr* 2007;166:663-6.
31. Boldrini R, Devito R, Biselli R, Filocamo M, Bosman C. Wolman disease and cholesteryl ester storage disease diagnosed by histological and ultrastructural examination of intestinal and liver biopsy. *Pathol Res Pract* 2004;200:231-40.
32. Grabowski GA, Charnas L, Du H. Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A (eds). *Scriver's online metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw Hill, 2013.
33. Tarantino MD, McNamara DJ, Granstrom P, Ellefson RD, Unger EC, Udall JNr Jr. Lovastatin therapy for cholesterol ester storage disease in two sisters. *J Pediatr* 1991;118:131-5.
34. Tadiboyina VT, Liu DM, Miskie BA, Wang J, Hegele RA. Treatment of dyslipidemia with lovastatin and ezetimibe in an adolescent with cholesterol ester storage disease. *Lipid Health disease* 2005;4:26.
35. Burton BK, Balwani M, Feillet F, et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl Med* 2015;373:1010-20.