

Erişkin Tipi Gaucher Hastalığı Aynı Aileden İki Olgu*

Muzaffer DEMİR¹, Latife CANDAN², H. Muammer KARAKAŞ³, Burhan TURGUT⁴, Özden VURAL⁵, Bilge ÇAKIR⁶

ÖZET

Gaucher hastalığı, β glucocerebrosidase enzim eksikliğine bağlı kalitsal metabolik bir hastaluktur. Gaucher hastalığının tanısı belirti ve bulgularının değişkenlik göstermesi nedeniyle ileri yaşlarda konulabilmektedir. Açıklanamayan hepatomegalı ile birlikte, ağrısız splenomegalı ve pansitopenili olgularda tanı akla gelmelidir. Tanıları erişkin yaşta konmuş, Yahudi kökenli olmayan ve ülkemizde enzim tedavisi gören erişkin yaştaki ilk olgular olması nedeniyle aynı aileden iki olguyu sunulmuştur.

SUMMARY

ADULT TYPE GAUCHER'S DISEASE : TWO CASES FROM A FAMILY

Gaucher's disease is an inherited metabolic disorder caused by deficiency of an enzyme called β glucocerebrosidase. It may be diagnosed at the late age because of fairly different clinical manifestations. It must be considered at the cases with painless splenomegaly usually with hepatomegaly, and pancytopenia which are not clarified. Two adult subjects who are non-Jewish, are reported because of the first cases treated with the enzyme replacement therapy in our country.

Anahtar Kelimeler: Gaucher Hastalığı, Depo Hastalığı, Beta Glukoserebrosidaz eksikliği, Kemik İliği Aspirasyonu, Enzim Tedavisi

GiRİŞ

Gaucher hastalığı (GH) β glucocerobrosidase (β G. EC 3.2.1.45) enzim eksikliğine bağlı, mononükleer fagosit sisteme (MNFS) glukozilseramid birikimi ile karakterize, bir lizozomal depo hastalığıdır (1). Genel populasyonda nadir görülmesine (1/40.000-200.000) rağmen, bazı etnik populasyonlarda sık olarak rastlanılmaktadır (2). GH. erişkin (non-nöropatik, tip 1), subakut nöropatik (tip 2) ve akut nöropatik (tip 3) olarak üç ana klinik tabloya ayrılmaktadır (Tablo 1) (3). Erişkin tipi (Tip 1) Yahudilerde, Tip 3 ise kuzey İsviçre'de yaşayanlarda sık olarak görülmektedir. GH'nın klinik tablosu çok değişken olabilmektedir. Ancak genellikle hastalarda hepatosplenomegali, bositopeni veya pansitopeni, kanama diyatezi, kemik ağrısı veya patolojik kırıklar görülmektedir (2). Genel populasyonda nadir olarak görülmesinden ve klinik bulguların değişken olmasından dolayı, hastaların tanısı genellikle ileri yaşlarda konulmaktadır (4). Tanıları ileri yaşlarda konan,

Yahudi kökenli olmayan ve ülkemizde enzim tedavisi gören ilk erişkin olgular olması nedeniyle, aynı aileden iki Gaucher hastalığı olusunu (anne ve kız) sunmayı amaçladık.

Olu 1 : 23 yaşında, kadın hasta bir yıl önce şiddetli menses kanaması ve karnında şişlik şikayeti ile hastanemize baş vurdu. Öyküsünde sık burun kanaması dışında bir özellik yoktu. Yapılan fizik muayenesinde, performansı %70. Boy: 1.44 m, Ağırlık: 49 kg. Karaciğer kıl kavşını midklaviküler hatta 4 cm, dalak ise kıl kavşını midklavikular hatta 15 cm geçiyordu. Göz muayenesi, nörolojik muayenesi ve segonder seks karakterleri normaldi. Kan tablosu ve biyokimyasal değerleri Tablo II'de özetlenmiştir. Olgunun tanısı klinik bulgular, kemik iliği biyopsisinde Gaucher hücrelerinin infiltrasyonunun (şekil 1) görülmesi ve asit fosfataz, β G. chiotriosidase enzim düzeylerine bakılarak konuldu. Ağır menses kanaması ve ağır trombositopenisi nedeniyle hastaya splenektomi yapıldı.

¹: Yrd. Doç. Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Hematoloji BD.

²: Yrd. Doç. Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A. D.

³: Yrd. Doç. Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A. D.

⁴: Uzm. Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Hematoloji BD.

⁵: Prof. Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Hematoloji BD.

⁶: Prof. Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A. D.

* XXVII. Ulusal Hematoloji Kongresinde 1999 poster bildirisi olarak sunulmuştur

Tablo I: Gaucher Hastalığının klinik tipleri

	Tip 1	Tip 2	Tip 3
Belirtilerin başlangıç yaşı	Çocukluk / Erişkin dönem	Bebeklik dönemi	Jüvenil dönem
Nörodejenaratif bulgular	Yok	++++	++→++++
Yaşam süresi	6-80 + yıl	<2 yıl	2-4. dekadlara kadar
Hepatosplenomegalı	+→++++	++	++
Kemik fraktürleri / aseptik nekroz	+	-	+
Etnik populasyon	2/3 Ashkenazi Yahudileri	Panetnik	Kuzey İsveçte
Sıklık	1-450-1,000	?1/100,000	?1/100,000

Tablo II: Olguların klinik ve laboratuvar bulguları

Bulgular	Olgı 1 (Kızı)	Olgı 2 (Anne)
Yaş (yıl)	23	50
Cins	Kadın	Kadın
Beta Glukosidase	0.4 nanoU	1.9 nanoU
Chitotriosidase	8221 nmol/hr/ml	8538 nmol/hr/ml
Asit Fosfataz	33.5 Ü	19.2 Ü
Splenomegalı:	15 cm	19 cm
Hepatomegalı:	4 cm	12 cm
Kemik ağrısı	Yok	Var
Deri Bulgusu:	Yok	Malar Telenjiektazieler
Kanama Diyatezi:	Menses ve burun kanaması	Yok
Gelişme geriliği:	Boy kısalığı	Boy kısalığı
Tanı:	Kemik iliği biyopsisi ve Enzim tayini	Kemik iliği biyopsisi ve enzim tayini
Hemoglobin:	4 gr/dl	8 gr/dl
Hematokrit:	%13	%25
Lökosit	2700/mm ³	1900/mm ³
Trombosit	84.000/mm ³	65 000/mm ³
ALT/AST	42/19 Ü	17/38 Ü
ALP (40-330 ü)	77 Ü	285 Ü
LDH (50-450 ü)	183 Ü	408 Ü
Ferritin (18-300 ng/dl)	212 ngr/dl	183 ngr/dl
Splenektomi	Var	Yok
Karaciğer volumü	3029cm ³	3738cm ³
Dalak volumü		4499cm ³

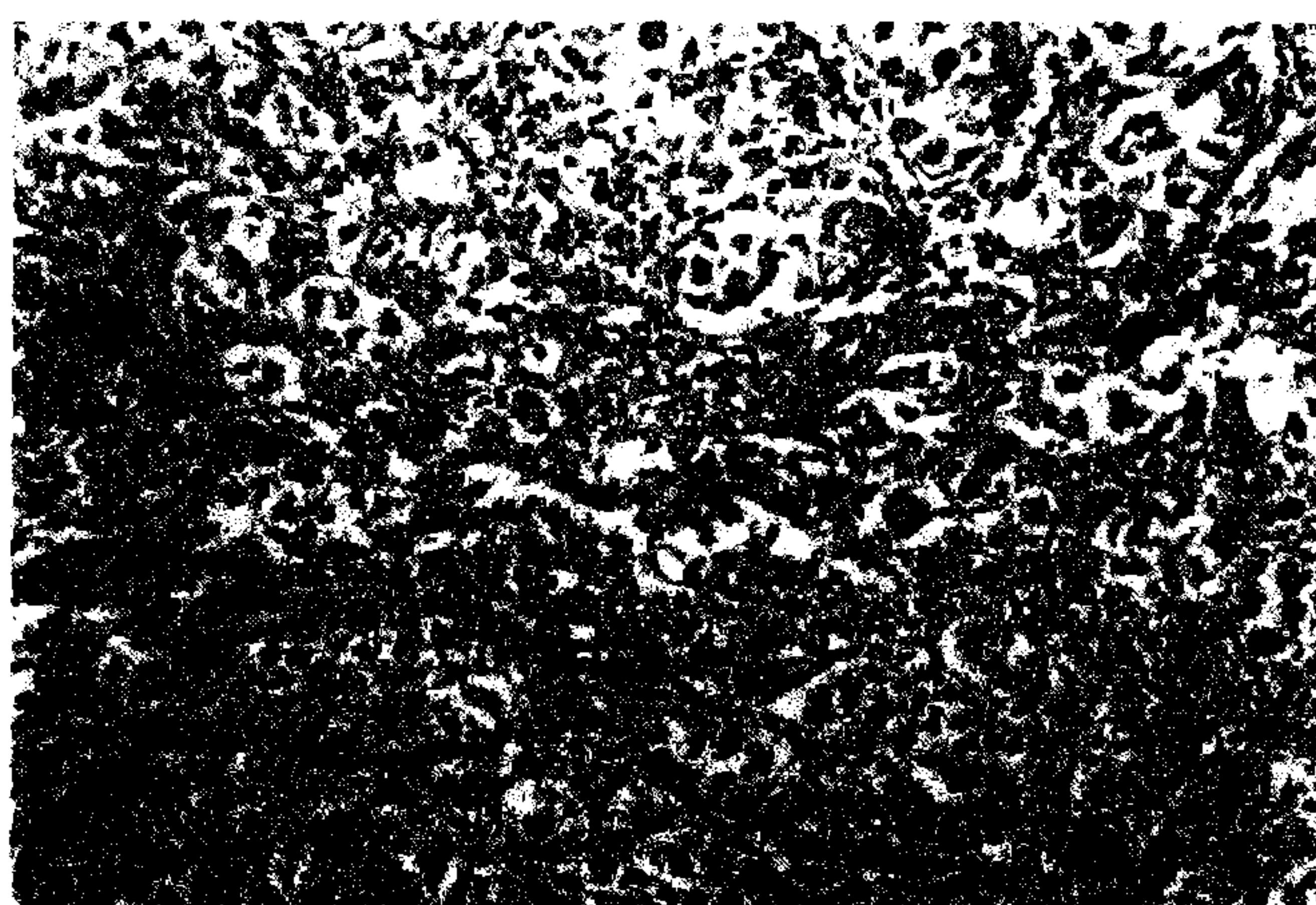


Şekil I: Olgı 1 Kemik iliği,H-Ex200.Sağda kemik trabekülü yanında geniş sitoplazmalı Gaucher hücreleri ve çevrede normal kemik iliği elemanları

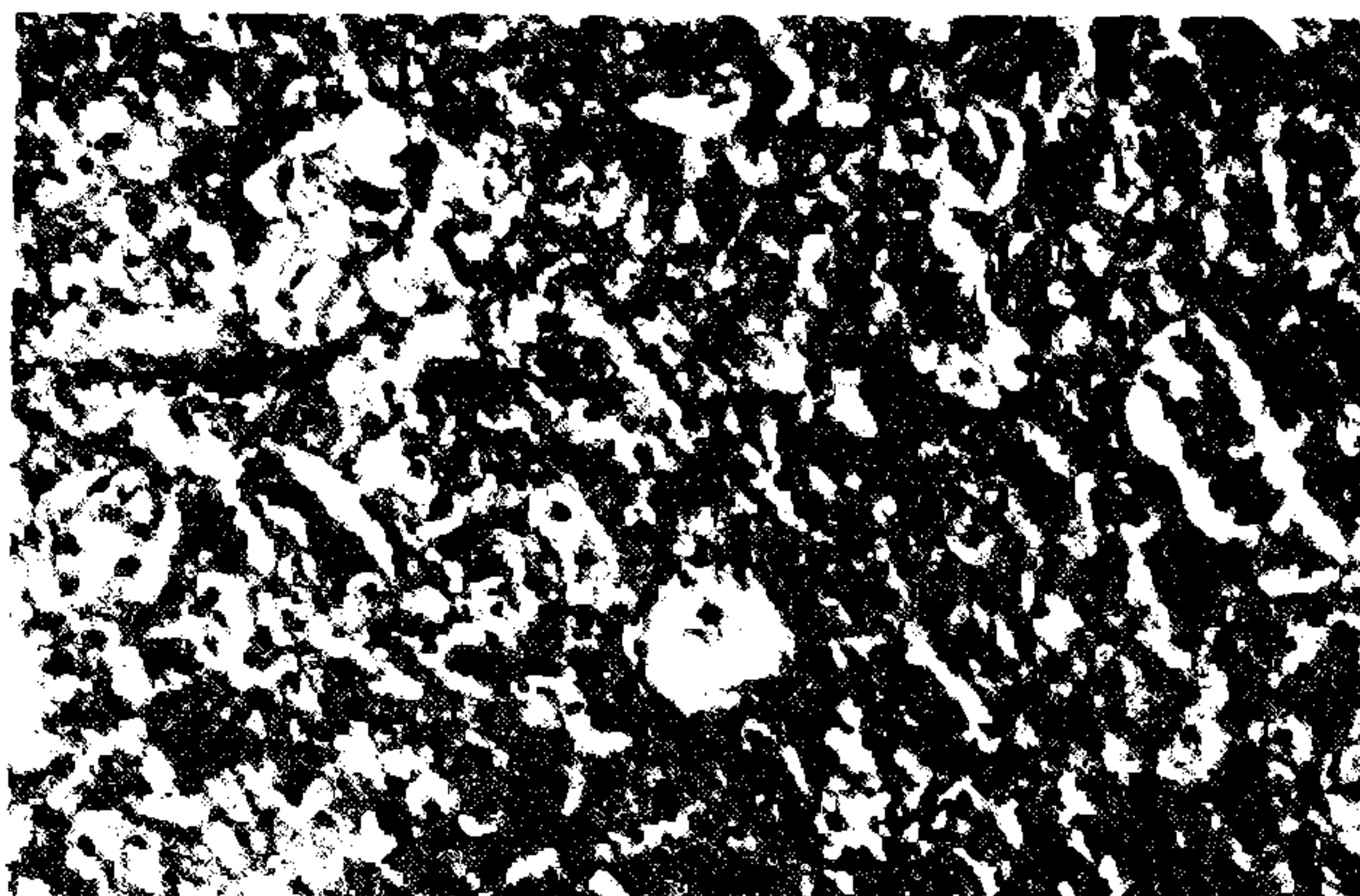
Splenektomi ve per-operatuvar karaciğer biyopsisi materyallerinde aynı türdeki hücrelerle infiltre olduğu görüldü (Şekil 2: splenektomi materyeli; Şekil 3: Karaciğer biyopsi materyeli).

OLGU 2: 50 yaşında, kadın hasta; 2 yıldır halsizlik, yorgunluk, kemik ağrısı ve karnında şişkinlik olmasına rağmen hekime müracaat etmeyen hasta, kızına tanı konulmasından sonra aile taraması sırasında fark edildi. Kanama diyatezi tanımlamayan hastanın fizik muayenesinde performans %60, Boy: 1.45 m, Ağırlık: 52 kg, sağ gözde pinguecula, her iki yanakda kızarıklık ve telenjektaziler mevcuttu.

Karaciğer kot kavşını midklavikular hatta 12 cm, dalak ise kot kavşını midklavikular hatta 19 cm geçiyordu. Göz ve nörolojik muayenesinde bir bulgu saptanamadı. Segonder seks karakterleri normal olarak gelişmişti. 3 tane normal seyirli gebeliği ve doğumlu mevcuttu. Kan tablosu ve biyokimyasal değerleri Tablo II'de özetlenmiştir. Olgunun tanısı klinik tablosu, kemik iliği biyopsisinde Gaucher hücrelerinin infiltrasyonunun görülmesi (Şekil 4) ve asit fosfataz, β G, chiotriosidase enzim düzeylerine bakılarak konuldu.



Şekil II: Olgı 1 Dalak,H-Ex100,Yaygın olarak Gaucher hücreleri izlenmektedir



Şekil III: Olgı 1 Karaciğer,H-Ex400,Karaciğerde Gaucher hücreleri



Şekil IV: Olgı 2 Kemik iliği,H-Ex100,Kemik trabekülleri çevresinde kümeler halinde ve tek tek soluk,geniş stoplazmalı Gaucher hücreleri.

TARTIŞMA

GH, otosomal resesif geçiş gösteren herediter metabolik bir hastalıktır. GH'nın klinik olarak 1882 yılından bu yana bilinmesine rağmen, metabolik bir hastalık olduğu ancak 1965 yılında anlaşılmıştır (5). β G geninin klonlanması ise, 1984 yılında olmuştur. GH'nın klinik tablosu β G enziminin kısmi yada tam eksikliğine bağlı olarak değişir. Bu güne kadar β G geninde 50'den fazla mutasyon gösterilmesine rağmen, en sık olarak rastlanılan 4 mutasyon bilinmektedir (6-8). N370S mutasyonu, erişkin tip klinik tablo oluşturmaktadır ve Yahudi populasyonunda daha sık olarak saptanmaktadır. Nöropatik forma L444P mutasyonu görülmekte ve Yahudi olmayan toplumlarda sık olarak belirlenmektedir. 84gg

mutasyonu, Yahudilerde ikinci sıklıkta rastlanılması ile birlikte, klinik olarak ağır bir tablo oluşturmaktır ve diğer mutasyonlarla kombine olarak bulunabilmektedir. Dördüncü mutasyon ise oldukça nadir görülen, tipki 84gg'de olduğu gibi ağır tablo oluşturan ve kombine mutasyon halinde görülen IVS2 (+1) mutasyonudur.

GH'nın erişkin tipinde, klinik bulgular oldukça değişken olması ile birlikte, genellikle hastalarda hepatosplenomegalı ve bositopeni veya pansitopeni bulguları saptanabilmektedir. İkinci sıklıkta, kemik problemleri sorun yaratmaktadır. Bunlara ek olarak kanama diyatezi bulguları, gelişme geriliği ve bazı alt tiplerinde ise, nörolojik bulgular eklenmektedir (3).

Açıklanamayan splenomegali varlığı ve GH'na uyumlu diğer klinik bulguların varlığında kemik iliği aspirasyonunda Gaucher hücrelerinin saptanması yükseliş oranda GH'ını düşündürür. Fakat GH'ının tanısını desteklemeye β G enzim eksikliğinin ortaya konması önem taşımaktadır (4,9). β G enzime ek olarak, bazı lizozomal kaynaklı enzimlerin ve maddeler de kanda artışı, diğer tanı yöntemlerini destekleyici parametreler olarak kullanılmaktadır. Bu maddeler lizozomal hidrolazlar (β -hexosaminidase, α -mannosidase), lizozim, tartarat-dirençli asid fosfataz ve ferritin olarak sayılmaktadır (10-12). Plazma chiotriosidase aktivitesi bu maddelerin en önemlisi olup, bu enzimin aktivitesinin yaklaşık 1000 kat yükseltiliği bildirilmiştir (13). Bu enzim dışında, yukarıda sayılan parametreler

ancak 2-10 kat yükseltilebilmektedir (14). Enzim düzeyleri, hastalığın tipi ve kliniginin şiddeti hakkında bir bilgi vermezken, ancak tamamen desteklemeye yardımcı olurlar (15). Erişkin tip GH'nın tanısında problemler olabileceğinden, hastalığın sık rastlanılan klinik bulguları ve laboratuvar tanısında kullanılacak testler basitleştirilmiş bir şekilde Tablo III'de özetlenmiştir. Ağrısız splenomegalisi olan bir hastada, kemik iliği aspirasyonunda stoplazması yabancı madde ile dolu tipik makrofajların görülmesi tanıda çok yardımcı olmaktadır. Ancak Gaucher hücre sine benzer hücrelerin başka hastalıklarda da, özellikle neoplastik ve hematolojik hastalıklarda görülebileceği unutulmamalıdır (Tablo IV) (16).

Tablo III: Erişkin tip Gaucher hastalığında sık rastlanılan klinik bulgular ve laboratuvar tanısında kullanılabilen testler (1-3,10,16)

1.	Halsizlik ve yorgunluk, kolay çürük oluşumu
2.	Hepatomegali ile birlikte ağrısız splenomegali.
3.	Normokrom-normositik anemi, trombositopeni ve lökopeni .
4.	Postoperatif veya postpartum aşırı kanama.
5.	Kemik ağrısı, femur başı veya humerus aseptik nekrozu, spontan fraktürler.
6.	Boy uzamasında gerilik, seconder seks karakterleri genellikle normaldir .
7.	Tanıya kesinleştirilen test: Lökositlerde, fibroblastlarda veya dokularda glukoserebrosidase enzim aktivitesinde belirgin azalmanın gösterilmesi
8.	Tanıya destekleyen testler: Artmış dcpo demiri, artmış serum β hexosaminidase düzeyi, artmış plazma angiotensin-konverting enzim düzeyi, artmış plazma tartarat dirençli asit fosfataz düzeyi, artmış plazma chiotriosidase düzeyi, artmış plazma glucocerebroside ve azalmış plazma kolesterol düzeyi,
9.	Tanıya doğrulayan ve aile üyelerinin değerlendirilmesini sağlayan test: Sık rastlanan mutasyonlar için DNA analizi.

Tablo IV: Kemik iliğinde Gaucher hücrelerine benzer hücrelerin görüldüğü diğer klinik tablolar (16)

Hogkin Hastalığı, non-Hodgkin Lensoma
Kronik Miyeloid Lösemi, Akut ve kronik lenfositik lösemi, Hairy Cell lösemi.
Multipl Miyeloma
Kongenital Diseritropoietik Anemi Tip II (HEMPAS), β Talasemi
Herediter Deniz Mavisi Histiyositosizi

GH'nin tedavisinde, hematolojik semptomlara ve kemik problemlerine yönelik nonspesifik bakım tedavileri yanında, asıl olan enzim replasman tedavisinin (rekombinant imiglucerase- Cerezym®) uygulanmasıdır. Enzim tedavisine ek olarak kemik iliği veya periferik kök hücre transplantasyonu uygulanmakta ve gen tedavisi için ise çalışmalar devam etmektedir. Enzim tedavisi günümüzde uygulanan en pahalı tedavi rejimlerinin başında geldiğinden, hangi dozda ve ne şekilde uygulanacağı tartışma konusudur. Bazı çalışmalar da normal doz yerine düşük doz tedavi rejiminde yeterli olduğu savunulmaktadır (14). Tedavi hayatı boyu devam edecekinden, tedavi rejiminin uygulanacak hastanın ve ülkenin koşullarına göre hazırlanması daha akıcı olmaktadır.

Ülkemizde GH çok seyrek olarak görülmekte, tedavisi için splenektomi yada

semptomlara yönelik nonspesifik tedavi yapılmakta, enzim tedavisi koşullar nedeniyle çok sınırlı sayıda hastaya uygulanmaktadır. Sunulan iki olgu, tanlarını ileri yaşta konmuş ve ülkemizde ilk enzim tedavisi gören erişkin olgulardır. Enzim tedavisinin sonuçları daha sonra bildirilecektir.

Sonuç olarak, sunulan olgular yaşı ne olursa olsun açıklanamayan hepatosplenomegalisi ile birlikte anemi, trombositopeni-lökopeni veya kemik lezyonları olan olgularda, Gaucher hastalığı tanısının göz ardı edilmemesi gerektiğini göstermektedir. Tanı yöntemleri kolay olup, tanı enzim tayinleri ve genetik tanı ile doğrulanmalı, koşullar elverdiğinde splenektomiden kaçınılmalı ve enzim tedavisi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Brady RO: Gaucher's disease: past, present and future. *Bailliere's Clin. Haematol.* 1997;10:621-634,
2. Cox TM, Schofield JP: Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Bailliere's Clin. Haematol.* 1997;10:657-689
3. Incerti C: Gaucher's disease: an overview. *Semin. Hematol.* 1995;32: 3-9
4. Niederau C, Birkhahn A, Ehlen C, Haussinger D: Facts and fiction of modern diagnosis of type I Gaucher disease. The German experience in 1996. *Gaucher Clinical Perspectives* 1996;4: 5-13
5. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D: Metabolism of glucocerebrosidase in Gaucher's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1965;1: 221
6. Tsuji S, Choudary PV, Martin BM: A mutation in the human glucocerebrosidase gene in neuronopathic Gaucher's disease. *N. Eng. J. Med.* 1987;316:570-575
7. Zimran A, Gelbart T, Westwood B: High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. *Am. J. Hum. Genet.* 1991;49:855-859
8. Beutler E: Gaucher disease: new molecular approaches to diagnosis and treatment. *Science* 1992;256: 794-799
9. Beutler E, Saven A: Misuse of marrow examination in the diagnosis of Gaucher disease. *Blood* 1990;76: 646-648
10. Zimran A, Kay AC, Gelbart T: Gaucher disease: clinical laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine* 1992;71: 337-353
11. Silverstein E, Friedland J: Elevated serum and spleen angiotensin-converting enzyme and serum lysozyme in Gaucher's disease. *Clin. Chim. Acta*. 1977;74:21-25
12. Magalhaes J, Pinto R, Lemos M: Age dependency of serum acid phosphatase in controls and Gaucher patients. *Enzyme* 1984;32: 95-99
13. Aerts JMFG, Boot RG, Renkema H, Van Weely S, Jones S, Hollak CEM et al: Molecular and biochemical abnormalities of Gaucher disease: chitotriosidase, a newly identified biochemical marker. *Semin. Haematol.* 1995; 32:10-13
14. Hollak CEM, Aerts JMFG, Van Weely S, Boot RG, Renkema H, Jones S et al: Enzyme supplementation therapy for type I Gaucher disease: efficiency of very low dose alglucerase in 12 patients. *Blood* 1993;82:33A
15. Aerts JMFG, Hollak CEM: Plasma and metabolic abnormalities in Gaucher's disease. *Bailliere's Clin. Haematol.* 1997;10:691-710
16. Barranger JA, Rice EO: Gaucher Disease: diagnosis, monitoring, and management. An overview of Gaucher disease. *Gaucher Clin. Perspect.* 1997;5;1-6.