

Solunum Sıkıntısı ile Başvuran Gaucher Hastası

Nafiye URGANCI*, Gülperi YAĞAR KESKİN**

Solunum Sıkıntısı ile Başvuran Gaucher Hastası

Gaucher hastalığı, retiküloendotelial sistem (RES) hücreleri içinde glukozilseramit birikiminin neden olduğu, lizozomal glukoserebrosidaz enzim eksikliğine bağlı otozomal resesif geçişli bir depo hastalığıdır. Monosit ve makrofaj lizozomlarında biriken glukoserebrosid birçok organı, sıklıkla da kemik iliği, lenf bezleri, karaciğer ve dalağı infiltre eder ve multisistemik bulgulara yol açar. Gaucher hastalığının nörolojik tutulum olup olmaması ve nörolojik hastalığa ilerleme durumuna göre 3 alt tipi bulunmaktadır. Tip 1 erişkin formu olup, nörolojik tutulum görülmez. Tip 2 infantil veya akut nöronopatik tip, Tip 3 juvenil subakut nöronopatik tipidir. Enzim ve gen tedavilerindeki ilerlemeler ile küratif tedavisi gündeme gelen, ender bir genetik bozukluk olan Gaucher hastalığı, kliniğimizde saptanan bu vaka ile birlikte yeniden gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Gaucher hastalığı, hepatosplenomegali, enzim tedavisi

Çocuk Dergisi 2016; 16(1-2):25-28

Patient with Gaucher Disease Presenting with Respiratory Distress

Gaucher disease is an autosomal recessive, lysosomal storage disease, characterized by glycosylcerebroside deposition in reticulo-endothelial system cells, due to deficiency of lysosomal glucocerebrosidase. Glucocerebroside accumulated in lysosomes of monocytes and macrophages frequently infiltrates many organs such as the bone marrow, lymph nodes, liver and spleen and causes multisystemic symptoms. In Gaucher disease, according to neurological involvement and the progression of neurological disease there are 3 subtypes. Type 1 adult form where there is no neurological involvement, Type 2, infantile or acute neuropathic and Type 3, subacute juvenile neuropathic type. Curative treatment of rarely seen Gaucher disease has been revived with advancements in enzyme and gene therapy, and it has been reviewed together with this case detected in our clinic.

Keywords: Gaucher disease, hepatosplenomegaly, enzyme replacement

J Child 2016; 16(1-2):25-28

GİRİŞ

Gaucher hastalığı kronik seyirli, ender görülen, ailevi geçiş gösteren bir depo hastalığıdır. Otozomal resesif geçiş gösteren Gaucher hastalığında, Gaucher hücreleri en çok retiküloendotelial sistemde birikim gösterir. Başlıca pansitopeni, hepatosplenomegali, kemik deformiteleri ile seyrederek (1). Gaucher hastalığına karaciğer, dalak, kemik iliği biyopsi bulguları ile tanı konulmakta, enzim düzeyinin ölçümü gen mutasyonlarının tespiti ile tanı ve tiplendirmede kesinlik kazanmaktadır. Makalemizde solunum sıkıntısı, bisitopeni, hepatosplenomegali tablosunda kliniğimize

başvuran yapılan kemik iliği aspirasyonu ile Gaucher hücreleri saptayarak tanıya gittiğimiz vakamızı sunduk.

VAKA SUNUMU

Dört buçuk yaşında erkek hasta çocuk acil polikliniğimize solunum sıkıntısı ve karında şişlik yakınmasıyla getirildi. Öyküsünde anne babasının akraba olmadığı, sorunsuz gebelik sonucu miyadında 4500 g olarak normal spontan vajinal yol ile doğduğu, postnatal dönemde özellik olmadığı, ancak postnatal altıncı ayından itibaren karın şişliği olduğu fark edildiği, defalarca doktora başvurdukları, ancak herhangi tanı konulmadığı belirtildi. Fizik muayenesinde bilinci açık, genel durumu orta, kalp tepe atımı: 160 / dk, dakika solunum sayısı: 44/dk, kan basıncı: 95/60 mmHg idi. Hasta dispneik, takipneik, rengi soluktu, bacaklarında yer yer ekimotik lezyonları vardı. Kaşektik görünümdeki hastanın kilo: 13 kg, boy: 96 cm olup, 3 persentil altındaydı. Kardiyovasküler sisteminde ek ses ve üfürüm saptanmadı. Solunum sis-

Alındığı tarih: 11.02.2017

Kabul tarihi: 22.05.2017

*Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Gastroenteroloji Anabilim Dalı

**Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Gülperi Yağar Keskin, Yakacık Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul

e-posta: gulperiyagar@hotmail.com



Resim 1. Başvuru anında vakamız.

teminde bilateral kaba ve yaygın sibilan raller saptandı. Batın ileri derecede distandü olup, karaciğer ve dalak midklavikuler hatta inguinal bölgeye kadar uzanmaktaydı. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin (Hgb): 8.5 gr/dL, hematokrit (Hct): %28, eitrosit: 3.500.000 mm³, beyaz küre: 5120/mm³, trombosit: 20.000/mm³, retikülosit: %1.6, MCV: 71, MCH: 23, RDW: 16 olup, periferik yaymasında eritrositer seri hipokrom, mikrositer ve trombosit kümesi görülmedi. AST: 120 u/l, ALT: 18 u/L, ALP 170 u/L, GGT 10 u/L, total bilirubin; 1,5 mg/dL, total protein 5 gr/dL, albümin 3.7 gr/dL demir 39 ng/dL, demir bağlama kapasitesi 280 ng/dL, ferritin: 3213 ng/mL, Ig A 190 mg/dL, IgG 990 mg/dL, Ig M 160 İu/mL, serum asit fosfataz düzeyi 12.9 u/l (0-8) C-reaktif protein: 2.9 mg/L, sedim: 9 mm/h, protombin zamanı: %65, INR: 1.4 idi. Toxoplasma CMU Rubella Herpes (TORCH), hepatit göstergeleri, salmonella ve brusella testleri negatif bulundu. Batın ultrasonografisinde karaciğer ve dalak boyutunun homojen arttığı gözlemlendi. Portal doppler ultrasonografi (USG) incelemede tromboz saptanmadı. Göz muayenesinde patoloji tespit edilmeyen vakanın akciğer grafisinde havalandırma artış dışında parankim normal olarak değerlendirildi. Kemik iliği aspirasyon incelemesinde yaygın, geniş parşömen kâğıdına benzer sitoplazmaya sahip histiyositler görüldü. Kranial, uzun kemik ve pelvis grafilerinde patoloji saptanmadı. Gaucher hastalığı ön tanısı ile lökositlerdeki beta-glukozidaz düzeyi 84.5 [200-2000 pmolspot.20h-(Hamburg University Medical Center)] saptandı. Gaucher hastalığı tanısı

konulan vakaya 60 Ü/kg/ 15 günde bir enzim replasman tedavisine başlandı. İki buçuk yıldan beri takibimizde olan vakanın, batını giderek küçülmeye başladı. Karaciğer ve dalak boyutu enzim replasman tedavisinin düzenli yapılmasına rağmen, ancak 3'er cm kadar küçüldü. Solunum fonksiyon testi normal olmasına rağmen, ara sıra solunum sıkıntısı olan vakanın akciğer tomografisinde intertisyel infiltrasyon, buzlu cam görüntüsü ve interlobuler septalarda kalınlaşma gözlemlendi.

TARTIŞMA

Gaucher hastalığı glukoserebrozidaz enzim eksikliği sonucu retikuloendotelial sistemde glukoserebrozid birikimi ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren insidansı 1/40.000-1/100.000 arasında değişen lipid depo hastalığıdır. Askenazi Yahudilerinde çok sık görülen hastalıktır ⁽¹⁾. Semptomatik hastalık herhangi bir yaşta gelişebilir. Beş yaş altında sıklıkla semptom ve bulgular gelişir. İlk 10 yılda genellikle tanı alırlar. Semptomları olasılıkla sütçocukluğu döneminde başlayan vakamıza, ancak dört buçuk yaşında tanı konulabildi. Enzim eksikliğinde glukoserebrozid yıkılamadığından retikuloendotelial sistem hücrelerinin lizozomlarında birikir. Farklı mutant alellerinin mutasyonuna bağlı olarak Gaucher hastalığında farklı klinik tablolar ortaya çıkabilir ⁽²⁾. Kronik depolanmaya bağlı olarak kemik iliği infiltrasyonu, progresif hepatosplenomegali ve iskelet bulguları gelişir. Klinik bulguları başlıca hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, gelişme geriliği, iskelet hastalığı, nörolojik bulgulardır. Hastalar nörolojik bulgularının olup olmamasına göre 3 klinik tipe ayrılır ⁽³⁾. Tip 1 kronik nonnöronopatik tip doğumdan itibaren iler yaşlara kadar herhangi bir yaşta bulguları ortaya çıkabilen en sık görülen formudur. Bu hastalar hepatomegali, splenomegali, anemi, trombositopeni, kanamaya eğilim, kemik patolojileri, büyüme geriliği ve akciğer hastalıklarıyla bulgu verirler ⁽⁴⁾. Kemikte avasküler nekroz, osteomyelit, osteolitik lezyonlar ortaya çıkabilir ⁽⁴⁾. Askenazi Yahudilerinde sık görülen form budur. Masif splenomegali, hipersplenizm, hematolojik bulgular, tipik kemik tutulum bulguları görülürken santral sinir sistemi tutulmaz. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu olmayan vakamız tip 1 olarak değerlendirildi. Tip 2 akut nöronopatik tip etnik predispozisyon göstermeyip, sıklıkla 2 yaş altında ölümle sonuçlanır ⁽⁵⁾. Diğer bulguların

yanında nörolojik bulguların olması da başlıca özelliğidir. Santral sinir sistemi ağır olarak tutulur ve strabismus, trismus, başın geri atılması şeklinde nörolojik triad izlenir. Tip 3 subakut nöronopatik tip çocuklukta ortaya çıkan ara formdur. Visseral organlar santral sinir sistemi birlikte tutulur. Yirmi-40 yaşlarında ölüm görülür.

İskelet sistemi içinde, distal femur en sık etkilenen kemik olup, metafizinde bilateral ve simetrik genişlemeler, erlenmeyer şeklinde deformiteler grafilerde izlenir. Ostopeni, osteonekroz, osteoskleroz ile birlikte zaman içinde kemik infarktları olabilir. İnfarktların İntraosseöz basınç artımı ve vasküler bası ile oluştuğu ve Gaucher krizleri olarak adlandırılan akut ağrılı kemik krizleri meydana getirdiği bildirilmektedir. Hastaların % 20-40'ında görülür ve çocuklarda daha sıktır. En sık femurda olmak üzere humerusta, vertebrada görülebilir. Üçüncü dekattan sonra femurda kırıklar meydana gelmeye başlar (6).

Gaucher hastalığında nörolojik tutulum ilk kez Miller ve ark. (7) tarafından üç yetişkin kardeşte tanımlanmıştır. Gaucher hastalığında nörolojik bulgular serebral kortekste birikime bağlı olarak kranial sinirlerin tutulması (genellikle okülomotor sinir) sonucu oluşmaktadır. Buna bağlı olarak strabismus, hipotoni, yutma, konuşma, sekresyon bozuklukları, laringospazm, opistotonus gibi sinir sistemi bulguları görülebilmektedir (7). Epilepsi, myokloniler, mikrosefali daha az sıklıkla görülmektedir (7). Ayrıca yineleyen aspirasyonlar nedeniyle akciğerlerde kronik enfeksiyonlar gelişebilmektedir.

Laboratuvar incelemelerinde anemi, lökopeni, trombositopeni, sedimentasyon yüksekliği, benign hiper-gamaglobulinemi, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, serum asit fosfataz enzimi, angiotensin dönüştürücü enzim ve ferritin seviyesinde yükselme görülür (8). Biz de vakamızın laboratuvar incelemelerinde masif splenomegalisine bağlı olarak ağır anemi ve trombositopeni ile karaciğer enzimlerinden serum alanin amino transferaz, asit fosfataz ve ferritin düzeyinde yükseklik saptadık

Tanı klinik bulgular eşliğinde kemik iliği, karaciğer, dalak, lenf nodlarında "Gaucher hücreleri"nin görülmesiyle konulur. Tanısı için altın standart moleküler analiz ile birlikte lökosit-fibroblast kültürlerinde glu-

koserebrozidaz enzim eksikliğinin gösterilmesidir. Amniotik hücre kültür ve koryonik villus biyopsisinde enzim çalışılması ile prenatal tanı konabilir (9). Hastalarda beta glukoserebrozidaz enzim geninde değişik mutasyonlar saptanmıştır. Biz vakamızın kemik iliği incelemesinde gaucher hücrelerinin gözlenmesi nedeni ile araştırılan beta glukoserebrozidaz enzim düzeyini % 84.5 olarak normalden çok düşük saptadık. Ancak mutasyon analizini yaptıramadık.

1990'lı yılların erken dönemlerinde enzim replasman tedavisinin kullanılmaya başlanması hastalığın tedavisinde devrim yaratmıştır (10). Enzim tedavisi ile masif hepatosplenomegalide gerileme ve hematolojik bozukluklarda düzelmeler görülmektedir. Hastalarda hayat kalitesini dramatik olarak düzeltmektedir. Vakamıza da iki haftada bir 60 Ü/kg'dan enzim tedavisi başladıktan sonra birinci aydan itibaren gerek solunum bulguları ve kan tablosu başlamasına rağmen, karaciğer ve dalak boyutları ancak 1.5 yıldan sonra küçülmeye başladı.

Sonuç olarak, gaucher hastalığı ender olmakla birlikte, organomegali, anemi, trombositopenisi olan ve bunlara bağlı solunum güçlüğü ile getirilen vakalarda gaucher hastalığı akılda tutulmalıdır.

Hasta onamı: Sözlü hasta onamı hastanın annesinden alınmıştır.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal destek: Alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. **Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny EH.** In The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (wwwommm-bidcom) New York: McGraw-Hill; 2006. Gaucher disease (revised July 2010).
2. **Whitfield PD, Nelson P, Sharp PC, et al.** Correlation among genotype, phenotype, and biochemical markers in Gaucher disease: implications for the prediction of disease severity. *Mol Genet Metab* 2002;75(1):46-55 <https://doi.org/10.1006/mgme.2001.3269>
3. **Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern, et al.** Gaucher's disease. *Lancet* 2001;358(9278):324-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05490-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05490-3)
4. **Mikosch P, Hughes D.** An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr*

2010;160(23-24):609-24.

<https://doi.org/10.1007/s10354-010-0841-y>

5. **Fredrickson, DS; Sloan, HR.** Glycosylceremide lipidoses: Gaucher's disease. In: Stanbury, JB; Wyngaarden, JB; Fredrickson, DS, editors. The metabolic basis of inherited disease. McGraw-Hill; New York: 1972.
6. **Masi L, Brandi ML.** Gaucher disease: the role of the specialist on metabolic bone diseases. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015;12(2):165-9.
7. **Miller JD, McCluer R, Kanfer JN.** Gaucher's disease: neurologic disorder in adult siblings. *Ann Intern Med* 1973;78:883-7.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-78-6-883>
8. **Beutler E, Saven A.** Misuse of marrow examination in the diagnosis of Gaucher disease. *Blood* 1990;76(3):646-8.
9. **Evin M, Pleskova I, Pastores GM.** Gaucher disease: Genetics, diagnosis and management. *Drugs Today (Barc)* 2001;37(4):257-64.
<https://doi.org/10.1358/dot.2001.37.4.620591>
10. **Okuyama T.** Gaucher disease. *Brain Nerve* 2015;67(9):1109-13.