

Nadir Bir Lizozomal Depo Hastalığı: Gaucher Tip 2

A Rare Lysosomal Storage Disease: Gaucher Type 2

Pembe Soylu Üstkoynucu¹, Ayşe Betül Ergül², İkbâl Gökçek², Hasan Hamsa², Yasemin Altuner Torun³, Ahmet Sami Güven⁴, Songül Gökay¹

1-Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Kliniği, Kayseri, Türkiye

2-Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, Kayseri, Türkiye

3-Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

4-Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

Yazışma adresi: Pembe Soylu Üstkoynucu. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Emel Mehmet Tarman Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Kliniği, Kocasinan/Kayseri

E.mail: drpembesoylu@erciyes.edu.tr

Geliş tarihi: 05/12/2017

Kabul Tarihi: 01/12/2017

ABSTRACT

Gaucher disease is an autosomal recessive, lysosomal storage disease caused by deficiency of the glucocerebrosidase (β -glucosidase) enzyme, and is characterized by the accumulation of glucocerebrosids in reticuloendothelial cells.

9-month-old girl was admitted with convulsions, respiratory distress and diarrhea. She was cachectic, her abdomen was distended, deep tendon reflexes were increased and she was in

opisthotonus position, she had poor head control and she had hepatosplenomegaly in her physical examination.

Bilateral temporal pallor of the optic disc and chorioretinal atrophy were detected in her ophthalmologic examination. There was an increase in signals of bilateral globus pallidus in Magnetic Resonance Imaging (MRI). Bone marrow aspiration was evaluated as normal.

Enzyme activities were studied for suspected lisosomal storage disease. The case was diagnosed as Gaucher Disease Type 2 due to glukoserebrosidase enzyme activity was 0,7 $\mu\text{mol/l/h}$ (cut-off value $>2,5$).

Genetic counseling is an important aspect for these patient's families due to the lack of specific treatment. Families should be educated about risks and future family planning. Prenatal and/or preimplantation genetic diagnosis can be performed in the presence of an index case.

Key words: Hepatosplenomegaly, Gaucher type 2, glucocerebrosidase

ÖZET

Gaucher hastalığı, glukoserebrosidaz (β -glukosidaz) enziminin eksikliğinden kaynaklanan, otozomal resesif geçişli, lizozomal depo hastalığıdır ve retiküloendotelyal hücrelerde glukoserebrosid birikimi ile karakterizedir.

9 aylık kız nöbet geçirme, solunum sıkıntısı ve ishal şikâyetleri ile başvurdu. Fizik muayenesinde; kaşektik, batın distandü, baş kontrolü zayıf, derin tendon refleksleri canlı ve opisthotonus pozisyonunda idi ve hepatosplenomegalisi mevcuttu.

Göz muayenesinde bilateral temporal optik diskte solukluk ve korioretinal atrofi tespit edildi. Kranial MR'da her iki globus pallidusta sinyal artışı mevcuttu. Kemik iliği aspirasyonu normal olarak değerlendirildi.

Lizozomal depo hastalığı düşünülerek enzim düzeyleri çalışıldı. Glukoserebrosidaz enzim aktivitesinin 0,7 $\mu\text{mol/l/h}$ (cut-off değeri $>2,5$) olması nedeniyle Gaucher Tip 2 hastalığı tanısı konuldu.

Genetik danışmanlık, spesifik tedavisinin olmaması nedeniyle bu hastalığa sahip çocukların aileleri için önemli bir husustur. Aileler, riskler ve gelecekteki aile planlaması hakkında eğitilmelidir. Prenatal ve/veya preimplantasyon genetik tanı indeks vaka varlığında yapılabilir.

Anahtar Kelimeler: Hepatosplenomegali, Gaucher tip 2, Glukoserebrosidaz

GİRİŞ

Gaucher hastalığı, otozomal resesif geçişli, glukoserebrosidaz (β -glukosidaz) enziminin eksikliğine bağlı, glukoserebrosidlerin retiküloendotelial hücrelerde birikimi ile karakterize, lizozomal depo hastalığıdır. Farklı yaşlarda başlangıç gösteren ve farklı klinik bulgulara neden olan üç ayrı tipi vardır. Gaucher Tip 2'de erken infansi döneminde beyin sapı disfonksiyonu (horizontal gaze palsy, converjent squint, disfaji), organomegali, boynun retrofleksiyonu, spastisite ve kaşeksi izlenir. Klinik gidişat çok kötü olup genellikle 2 yaş civarında kaybedilirler. Beslenme bozuklukları, tekrarlayan akciğer infeksiyonu, hepatosplenomegali, opistotonus, deserebre postür ve kiraz kırmızısı maküla görülebilecek bulgular arasındadır (1). Perinatal letal formda ise; hepatosplenomegali, pansitopeni, cilt değişiklikleri, hidrops fetalis, kollodion baby ve artrogripozis görülebilir (1,2).

Tanıda; klinik bulgular varlığında, kitotriosidaz, anjiotensin konverting enzim ve tartarat rezistan asit fosfataz düzeylerinin artmış olduğunun gösterilmesi anlamlıdır. Kemik iliği

incelemede Gaucher hücreleri (çok nükleuslu, vakuollü stoplazmalı, retiküloendotelial sistem hücreleri) izlenir. Lökosit ve fibroblastlarda enzim düzeyinin düşük olduğunun gösterilmesi ve/veya moleküler genetik analiz ile tanı kesinleştirilir (3).

Hastalık *GBA* genindeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar. Sıklıkla L444P ve E326K mutasyonları görülmekle beraber 50'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (1,4).

Spesifik tedavisi yoktur, sıklıkla destek tedavisi uygulanır. Enzim replasman tedavisinin (ERT) Gaucher Tip 2 hastalarında visseromegali ve hematolojik anormallikleri düzelttiği gösterilmiş olmakla birlikte, enzim kan beyin bariyerini geçemediği için bu hastalarda nörolojik bulgular üzerine etkili değildir. Substrat redüksiyon tedavisi (SRT) substrat sentezini azaltarak etki gösterir, düşük olan substrat, rezidüel enzim aktivitesi ile temizlenir. SRT olarak kullanılan Miglustat, hafif Tip 1 Gaucher formlarında faydalıdır. Şaperon ve gen tedavisi potansiyel tedavi yöntemleri arasındadır (5).

OLGU SUNUMU

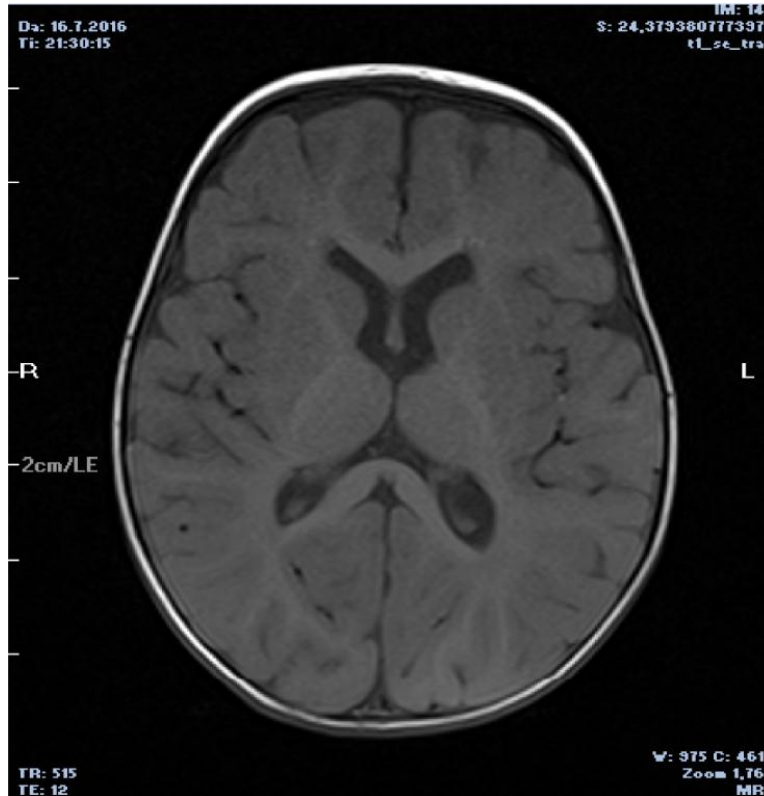
9 aylık kız hasta, nöbet geçirme, solunum sıkıntısı, ishal şikâyetleri ile başvurdu. Gün içerisinde 3-4 kez tekrar eden tüm vücutta kasılma, gözlerde kayma ve dudaklarda morarma şeklinde ortaya çıkan nöbetleri mevcuttu. Öyküsünden 20 yaşındaki annenin takipli ve sorunsuz ilk gebeliğinden, miadında, 2500 gram, normal spontan vajinal yolla doğduğu, 6. aydan sonra nöbetlerinin olmaya başladığı, başını dik tutamadığı ve oturamadığı, epilepsi nedeniyle fenobarbital ve levatirasetam kullandığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı: 5 kg (3p altı), boy: 62 cm (3p altı), baş çevresi: 41cm (3p altı) genel durumu orta, kaşektik görünümde, batın distandü, saçlar cılız, karaciğeri 3-4 cm, dalak 7-8 cm ele geliyordu. Baş kontrolü yok, derin tendon refleksleri canlı, kas tonusu artmış ve opistotonus pozisyonunda idi.

Tetkiklerinden; Hemoglobin: 9.5g/dL, lökosit sayısı: 9000/mm³, trombosit sayısı: 79000/mm³, kan şekeri: 82 mg/dL, alanin aminotransferaz (ALT): 195 IU/L, aspartat aminotransferaz: 239 IU/L, bilirubin düzeyleri normal aralıkta idi.

Abdominal ultrasonografi'de dalak uzun aksı 10 mm ve batın içerisinde en derin yerinde 2 cm çapa ulaşan asit saptandı. Hepatosplenomegalisi ve bisitopenisinin olması nedeniyle kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve normal olarak değerlendirildi. Göz muayenesinde bilateral temporal optik diskte solukluk ve korioretinal atrofi tespit edildi. Kranial Manyetik Rezonans görüntüleme her iki globus pallidusta sinyal artışı izlendi (Resim 1).

Resim 1: Kranial Manyetik Rezonans görüntüsü



Hepatosplenomegali ve nörolojik tutulumunun olması nedeniyle olguda lizozomal depo hastalığı düşünüldü. Enzim düzeyleri çalışıldı. Glukoserebrosidaz enzim aktivitesinin 0,7 $\mu\text{mol/l/h}$ (cut-off değeri >2,5) olması nedeniyle Gaucher Tip 2 hastalığı tanısı konuldu. GBA

geninde (c.419A>C); (c.1342G>C) heterozigot mutasyonlar tespit edilerek tanı kesinleştirildi. Hasta ailesinden bilgilendirilmiş olur formu alındıktan sonra olgu sunumu yazıldı.

TARTIŞMA

Nörolojik bulguların varlığı ve progresyonuna bağlı olarak Gaucher hastalığının üç ayrı tipi tanımlanmıştır. Tip 2 veya akut nöronopatik tip Gaucher hastalığı en az görülen Gaucher hastalığı formudur. Tahmin edilen sıklığı 1/150000'dir (6).

Tip 3 Gaucher hastalığı ise; klinik olarak Tip 1 ve Tip 2'nin ara formudur. Santral sinir sistemi ile birlikte diğer organ tutulumları da görülebilmektedir. Davranış bozuklukları, nöbetler, ataksi, periferik nöropati, oftalmopleji ve ekstrapiramidal bulgular görülebilir. Nörolojik tutulum Tip 2'ye göre daha geç başlangıçlı ve klinik olarak daha hafiftir. Olgumuzun nörolojik bulgularının çok ağır olması nedeniyle Tip 2 Gaucher hastalığı düşünüldü.

Wolman hastalığı ve Niemann Pick Tip A'da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken iki hastalıktır. Her iki hastalıkta da hepatosplenomegali, büyüme geriliği, nörolojik bulgular ve kemik iliği aspirasyonunda depo hücreleri görülebilir. Wolman hastalığında nörolojik bulgular hastalığa spesifik olmamakla birlikte, bilateral adrenal kalsifikasyon wolman hastalığının tipik bulgusudur. Olgumuza enzim düzeyi belirlenmeden önce abdominal direkt grafi çekildi ve adrenal kalsifikasyona rastlanmadı.

Beslenme bozuklukları, tekrarlayan akciğer infeksiyonu, hepatosplenomegali, opistotonus, deserebre postür ve kiraz kırmızısı maküla görülebilecek klinik bulgular arasındadır. Gaucher Tip 2 hastalığı nadiren de olsa yenidoğan döneminde kolloidon membran ve blueberry muffin lezyonları ile karşımıza çıkabilir. Hidrops fetalis, hepatosplenomegali, cilt bulguları neonatal letal formlarında görülebilir (2). Olgumuzda neonatal dönemde herhangi bir patolojik bulgu tespit edilmedi.

Gaucher Tip 1 hastaları kolelithiazis oluşumuna yatkındır. Glukozilseramidlerin safra ile artmış atılımı, safra tuzlarının ve fosfolipidlerin azalmış hepatik sekresyonu, ilerlemiş karaciğer hastalığı ve siroz, splenomegali nedeniyle ortaya çıkan hemoliz sonucunda taş oluşum riski artar. Gaucher Tip 2’de vaka bazında kolelithiazis gösterilmiştir (7). Olgumuza abdominal ultrasonografi yapıldı. Batın içerisinde en derin yerinde 2 cm çapa ulaşan asit saptandı fakat kolelithiazise rastlanmadı.

Nörolojik problemlere sekonder olarak ortaya çıkan rekürrent aspirasyonlar nedeniyle pulmoner tutulum izlenir. Olgumuz da solunum sistemi bulguları ile yatırıldı. Genel durumunun kötü ve solunum sıkıntısının olması nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Gaucher hastalığının santral sinir sistemi tutulumundaki görüntüleme bulguları nonspesifiktir. Serebral atrofi ve dural kalınlaşma görülebilecek bulgular arasındadır (8). Olgumuzun Kranial MR’ında her iki globus pallidusta sinyal artışı tespit edildi.

Hastalarda kas rijiditesi ve opistotonus gibi beyin sapı tutulumu göstergeleri olan klinik bulgular gelişmeden önce anormal işitsel beyin sapı cevabının alınabileceği gösterilmiştir (9). Bu nedenle erken dönemde işitme kaybı ile gelen hastalarda nörolojik bulgular olmasa bile Gaucher Tip 2 ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar arasında yer almalıdır.

Spesifik tedavisinin olmaması sebebiyle, bu hastaların aileleri için yapılması gereken en önemli şey genetik danışmanlık verilmesidir. Aileler riskler ve ileriki dönemde aile planlaması açısından eğitilmelidir. İndex vaka varlığında prenatal ve/veya preimplantasyon genetik tanı uygulanabilir.

Teşekkür: Hasta takibini yapan tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği asistanlarına teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu yazının araştırma, yazım veya yayınlanması ile ilgili herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu yazının araştırma, yazım veya yayını için hiçbir mali destek almamıştır.

KAYNAKLAR

1. Vanier MT, Caillaud C. Disorders of sphingolipid metabolism and neuronal ceroid-lipofuscinoses. In: Saudubray JM, Berghe G V, Walter JH (eds); Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. 5th edition. Springer-Verlag; Berlin Heidelberg; 2012; pp: 556-77.
2. Carr PC, Casamiquela KM, Jacks SK. Gaucher Disease Type 2 Presenting with Collodion Membrane and Blueberry Muffin Lesions. *Pediatr Dermatol.* 2016; 33: 20-2.
3. Nagral A. Gaucher Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2014; 4:37-50.
4. Bayram E, Apa H, Soylu Ö. Gaucher Hastalığı Tip 2. *Turkiye Klinikleri J Pediatr.* 2012; 21: 37-9.
5. Weiss K, Gonzalez A, Lopez G, Pedoeim L, Groden C, Sidransky E. The Clinical Management of Type 2 Gaucher Disease *Mol Genet Metab.* 2015; 114: 110-22.
6. Sidransky E. New perspectives in type 2 Gaucher disease. *Adv Pediatr* 1997; 44: 73–107.
7. Migita M, Kumasaka S, Matsumoto T, Tajima H, Ueda T, Yamataka A. Cholelithiasis in a patient with type 2 Gaucher disease. *J Nippon Med Sch.* 2014; 81: 40-2.
8. Chang YC, Huang CC, Chen CY, Zimmerman RA. MRI in acute neuropathic Gaucher's disease. *Neuroradiology.* 2000; 42: 48-50.
9. Okubo Y, Goto M, Sakakibara H, Terakawa T, Kaneko T, Miyama S. The Absence of Later Wave Components in Auditory Brainstem Responses as an Initial Manifestation of Type 2 Gaucher Disease. *Pediatr Neurol.* 2014; 51: 837-9.