

Gaucher hastalığı: bir olgu nedeniyle

Gaucher disease: A case report

Dr. Celalettin ÜSTÜN, Dr. Necati ÖRMECİ, Dr. Cemil EKİNCİ, Dr. Özden UZUNALİMOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İç Hastalıkları ve Patoloji Anabilim Dalları, Ankara

ÖZET: Burada nadir görülmesi nedeni ile adult tip Gaucher hastalıklı bir vaka sunuldu. Hastanın tanısına karaciğer ve kemik iliği aspirasyonlarında Gaucher hücrelerinin görülmesi ile gidildi. Olgu nedeni ile Gaucher hastalığı ile ilgili literatür gözden geçirildi.

Anahtar kelimeler: **Gaucher hastalığı, gaucher hücresi, depo hastalıkları, hepatosplenomegali**

SUMMARY: In this report, a patient with adult type of Gaucher's disease, which is a rare disorder, is presented. The diagnosis was based on the demonstration of Gaucher cells in cytologic material obtained from liver and bone marrow aspirations. The literature on Gaucher's disease is reviewed.

Key words: **Gaucher's disease, gaucher's cell, storage diseases, hepatosplenomegaly**

GAUCHER Hastalığı kronik seyirli, ailevi, nadir görülen bir depo hastalığıdır. İlk kez Gaucher tarafından 1882'de tanımlanmıştır. Buradaki metabolik olay, glukoserebrozidin, beta glukoserebrozidaz enzimindeki aktivite yetersizliği nedeni ile monosit-makrofaj sistemindeki fagositik hücrelerde devamlı olarak artan şekilde toplanmasıdır (1).

Gaucher hastalığının 3 ayrı klinik fenotipi tanımlanmıştır. Tip I, nörolojik tutulumu olmayan, sıklıkla Yahudilerde görülen, adult tip olarak da adlandırılan formdur. Tip II, genellikle doğumdan birkaç ay sonra kendini belirgin hepatosplenomegali (HSM) ile belli eden şiddetli nörolojik tutulum nedeni ile ölüme götüren, infantil veya akut nöropatik formdur. Tip III kısmen adult formun özelliklerini taşımakla birlikte Tip II'den daha az olmak üzere nörolojik tutulumu olan, mental retardasyon ve epileptik nöbetlerle seyreden juvenil, subakut formdur. Bazı ailesel çalışmalar nadir de olsa genetik geçişin otozomal dominant yolla olabileceğini savunsa da tüm formlar için kabul edilen otozomal resesif olduğudur (2).

Bu yazıda adult tip (tip I, kronik nörolojik tutulumu olmayan) Gaucher hastalıklı olgu sunulacaktır.

OLGU SUNUMU

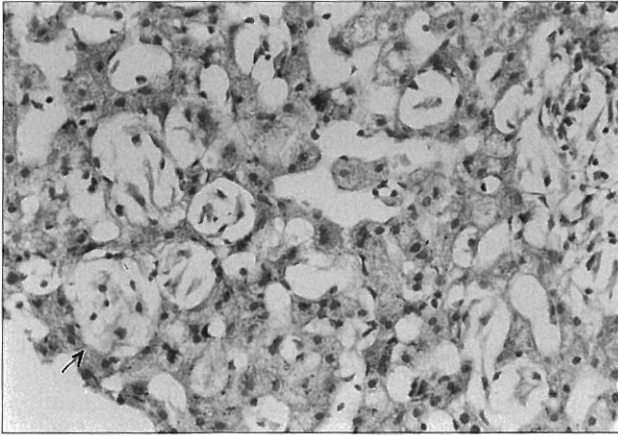
Yirmisekiz yaşındaki kadın hasta şiddetli halsizlik, baş dönmesi, burun ve diş eti kanaması, sarı-

lık ve amenore şikayetleri ile A.Ü.T.F. Gastroenteroloji Kliniğine yatırıldı. Şikayetleri çocukluk çağından itibaren varolan hastanın 3 yıl önce yaptırdığı abdominal ultrasonografi (USG) dalak büyüklüğü tespit edilmişti. Poliklinikte yapılan tetkikler sonucunda hipersplenizm ve demir eksikliği anemisi tanısı ile yaklaşık 1 ay kadar oral demir preparatı kullanmış ancak fayda görmemişti.

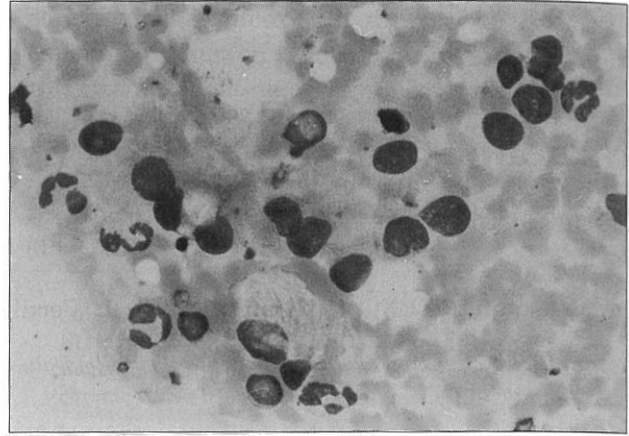
Fizik Muayenesinde, patolojik bulgu olarak belirgin solukluk, skleralarda sarılık, kalbde apeksde 1/6. dereceden yayılımı olmayan sistolik üfürüm, 4 cm hepatomegali, 10 cm splenomegali tespit edildi.

Laboratuvar incelemelerinde;

Tam İdrar: Dansite 1014, bilirubin yok, ürobilinojen 0.3 EU/dl, glukoz yok, protein yok Tam Kan: Hemoglobin 8.5 gr/dl (N: 12-14 gr/dl), lökosit sayısı 3.000/mm³ (N: 3.500-10.000) trombosit sayısı 74000/mm³ (N: 250.000-450.000/mm³), retikülosit %1.4, eritrosit sedimentasyon hızı 35 mm/1 saat. Periferik Yayma: %56 parçalı, %40 lenfosit, %4 monosit, (++) hipokromi, (+) mikrositoz. Biokimyasal Testler: T. Protein/Albumin: 7.2/4.3 gr/dl, T./D Bilirubin: 3.1/0.5 mg/dl (N: 1.4/0.2), ALT 86 U/L (N: 10-50 U/L), AST 62 U/L (N: 10-50 U/L), AP 107 U/L (<110) GGT 34 U/L(<50) T. kolesterol: 128 mg/dl, protrombin zamanı 14 sn. Serum demiri 40 mcg/dl, UIBC 147 mcg/dl, ferritin 290 ng/ml, folik asit 6.8 ng/ml, Vitamin B12 512pg/ml, haptoglobulin 1.3 gr/L. İmmün elektroforez (gr/L): Ig G 14.7 (8-17), Ig A 2 (1-4.9), Ig M 7.6 (0.9-3.2).



Resim 1. Karaciğer biopsisinde Gaucher hücreleri (Hematoxilen-Eosin x400). Perkutan karaciğer iğne biopsisi ile normal karaciğer parankim hücrelerinin yanı sıra çok sayıda Gaucher hücresi görülmektedir.



Resim 2. Karaciğer aspirasyonunda Gaucher hücresi (Hematoxilen-Eosin x1000). Karaciğerden ince iğne ile yapılan aspirasyonda normal karaciğer hücreleri, lökositler ve büyük sitoplazmalı Gaucher hücreleri dikkati çekmektedir.

Protein elektroforezi (%): Albumin 46.6 (N: 56-76), Alfa 1 Globulin 4.1 (2-7), Alfa 2 Globulin 11 (4-12), Beta Globulin 16.6 (8-18), Gama globulin 21.3 (3-12). ASO:< 200 Todd Ü, CRP (-), RF (-), Anti-nükleer antikor (-), Anti-ds DNA 5.6 IU/ml. Ozmotik fragilitite normal, D ve İ. Coomb's testi (-), Hb Elektroforezi: Hb A %98, Hb A2 %2. Abdominal USG: Hepatosplenomegali (HSM) ve safra kesesinde multiple taş mevcut. Portal Venöz Doppler USG: Portal ven 13 mm, splenik ven 14 mm'dir. Akım hepatopedal olup portal hipertansiyon bulgusu yoktur. Brucella Agglutinasyonu: 1/40 titrede (+). Hepatit Markerları: Hbs Ag (-), anti-HBs (+), Anti HCV (-). Karaciğer ince iğne biopsisi: Gaucher hastalığı ile uyumludur (Resim 1). Karaciğer aspirasyonu: Gaucher hücreleri görüldü (Resim 2). Kemik iliği Aspirasyonu: Gaucher hücreleri görüldü (Resim 3).

Hastaya bu tetkikler sonucunda adult tip Gaucher hastalığı tanısı kondu. Mevcut amenore nedeni ile incelendiğinde 12 haftalık gebelik tespit edildi. Kadın-Doğum kliniği ile konsülte edilerek terapötik abortusa karar verildi. Fötal materyal incelendiğinde yaygın otolitik değişiklikler gözlemlendi. Hastanın bundan sonra yapılan radyolojik incelemelerinde femur boynunda kortekste inceleme tespit edildi (Resim 4). Mevcut hiperbilirubiniemi nedeniyle 99mTc işaretli immünodiasetik asit kullanılarak yapılan sintigrafik incelemede karaciğerin uptake ve ekskresyonu ile safra yollarının anatomisi normal olarak bulundu.

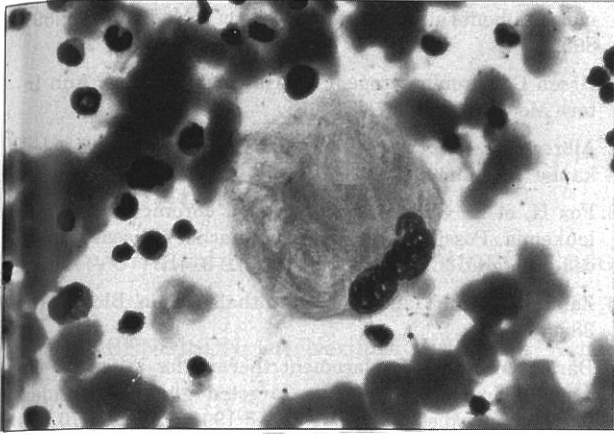
TARTIŞMA

Gaucher hastalığı klinik semptomların başlangıç zamanına, dokudaki glukoserebrosidaz enzim dü-

zeyi (3) ve nörolojik tutulum olup olmadığına göre üç ayrı forma ayrılır. Buradaki enzim aktivitesinde azalma enzimi kodlayan gendeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Günümüze kadar en az dört ayrı mutasyon tespit edilmiştir (4,5). Gendeki enzim aktivitesi en az olanda hastalığın başlangıcı da o kadar erken olmaktadır (4). Bununla uyumlu olarak infantil formda dokudaki enzim aktivitesi adult forma göre önemli ölçüde düşüktür (%12'e karşılık %44) (6). Gaucher hastalığının adult formu tüm formlar içerisinde en sık görülenidir. Zenci ırkında, Asyalılarda, Yunanlılarda görülebilir de vakaların %50'sinden fazlasını Yahudiler oluşturur. Bu toplumun 1/20'si taşıyıcı olup hastalık insidansı 1/2500'dür. Erkek/kadın oranı eşittir. Adult formda semptomlar 1 ile 90 yaş arasında herhangi bir dönemde ortaya çıkabilmektedir. Olguların 1/3'ünde semptomlar 1. dekatta, belirgin splenomegali, zeka, somatik ve sosyal gelişme geriliği ile başlayabilmektedir. Bizim olgumuzda ne zeka ne de somatik gelişme geriliği tespit edildi. En sık rastlanan semptom halsizliktir. Bunu HSM'e eşlik eden karında ağrı veya rahatsızlık hissi, trombositopeni nedeni ile kanamaya eğilim, kemiklerde litik lezyonlar nedeni ile patolojik kırıklar ve kemik ağrıları izler. Belirtilen bu semptomlardan patolojik kırık dışındakilerin olgumuzdaki varlığı literatürle uyumlu idi (7).

Yine olgumuzda solukluk ve HSM'nin tespit edilmesine karşılık lenfadenopati saptanamaması Gaucher Hastalığı için beklenen bulgularıdır (7). Hastalarda ciltte pigmentasyona sıklıkla rastlanılmasına rağmen Gaucher Hastalığı için özgül değildir (7).

Olgumuzda radyolojik inceleme ile belirgin olarak



Resim 3. Kemik iliği aspirasyonunda Gaucher hücresi (Giemsa x1000). Kemik iliğinde eritroid ve myeloid hücreler arasında büyük boyutu ile Gaucher hücresi dikkati çekmektedir.

bilateral femur korteksinde inceleme tespit edildi. Bu bulgu, Gaucher Hastalığının iskelet sisteminde en çok femuru (özl. boyun kısmı) daha az sıklıkla da vertebra, tibia ve humerusu etkilediği ile uyumluydu (8,9). Burada sebep Gaucher hücrelerinin kemik iliğinde giderek artan şekilde toplanmasıdır ve olguların %75'inde direkt grafilerle tespit edilebilmektedir.

Hastamızda kemik iliğinde tüm serilerde artış olmasına karşılık orta derecede hipokrom anemi, hafif trombositopeni (genellikle $>70.000/mm^3$) ve lökopeninin varlığı hipersplenizme bağlandı. Hipersplenizm Gaucher Hastalığında sıklıkla bulunmaktadır (7). Haptoglobulinin normal olmasına karşın, indirekt hiperbilirubinemi, LDH yüksekliği ve kemik iliğinde eritroid serideki artışın olması 'hemolitik bir sürecin' varlığını düşündürdü. Bununla birlikte tekrarlanan retikülosit sayımlarında artış saptanmaması eritroid serideki yıkımın kemik iliğinde gerçekleştiğinin göstergesi (inefektif eritropoez) olarak kabul edildi. İnefektif eritropoez olgumuzda da, literatürde belirtildiği gibi anemi gelişiminde katkısı olan bir faktör olarak değerlendirildi (10). Trombosit sayısındaki azalma anemi ve lökopeniye göre klinikte daha fazla problem yaratmaktadır (11). Olgumuzda da klinik izlem süresince epistaksis ve cilt kanamalarına sıklıkla rastlanırken enfeksiyon problemi ile karşılaşmadı.

Tanı, Gaucher hücrelerinin görülmesi ile konulursa da bu hastalığa özgül değildir. Literatürde kronik myelositer ve lenfositler lösemide (12,13). Thalassemia major (14) ve multiple myelomada (15) gösterilmiştir. Bizim olgumuzda bu hastalıkları ne klinik ne de laboratuvar incelemeleri düşündürdü. Ayırıcı tanıda deri fibroblast ve lökosit kültürle-



Resim 4. Sol ön-arka femur direk grafisinde kortekste inceleme. Femur grafisinde özellikle proksimal kısımda belirgin olmak üzere kortekste inceleme ve kemik çapında artış görülmektedir.

rinde enzim tayini önem taşımaktadır ki olgumuz için bu yöntemi uygulama olanağımız olmadı.

Tedavide, adult formda semptomatik tedavi önem taşır. Ancak aşırı trombositopeni ve kanamalarda splenektomi yapılabilir (12). Enzimin yerine konma uygulamaları giderek artmaktadır. Son yıllarda deglukozilasyonla modifiye edilmiş enzim (Algluseraz) ile doğrudan makrofajlara etki edilerek semptom ve bulgulara gerileme sağlanmıştır (15). Ancak sürekli kullanım gereği olduğundan pahalıdır. Maliyeti azaltmak amacı ile düşük doz uygulamaları yapılmakta olup başarılı sonuçlar bildirilmiştir (16). Allojeneik kemik iliği nakli (17) ve hayvanlarda gen transferi (18) çalışmaları hastalığı kökten çözebilecek yöntemler olarak gözükmektedir. Prenatal tanı, amniotik sıvı incelemeleri fetuste hastalık tayininde kullanılmaktadır.

SONUÇLAR

Tip 1 Gaucher hastalıklı vakalar genellikle hayatlarını normale yakın sürdürürler. Ancak gastrointestinal, iskelet, kan sistemlerindeki bozukluklar önemli problemler çıkarabilir. Günümüzde, daha ciddi vakalarda eksik enzimi yerine koyma, kemik iliği ve gen nakli uygulamaları ele alınmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Brady RO, et al. Demonstration of a deficiency of glucocerebrosidase cleaving enzyme in Gaucher's disease. *J Clin Invest* 1966; 45:1112-17.
2. Kolodny EH. Clinical and biochemical genetics of the lipidoses. *N Eng J Med* 1976; 294:1217-24.
3. Brady RO. Heritable catabolic and anabolic disorders of lipid metabolism. *Metabolism* 1977; 26:329-345.
4. Firon, et al. Genotype assignment in Gaucher's disease by selective amplification of the active glucocerebrosidase gene. *Am J Hum Genet* 1990; 46:527-532.
5. Theophilus B, et al. Gaucher's disease: Molecular heterogeneity and phenotype genotype correlations. *Am J Hum Genet* 1989; 45:212-215.
6. Brady RO. Biochemical and metabolic basis of familial sphingolipidoses. *Semin Hematol* 1972; 9:273-284.
7. Beutler E. Gaucher's disease. *Blood Rev* 1988; 2: 59-70.
8. Rorke JA, Heslin DJ. Gaucher's disease. Roentgenologic bone changes over 20 years interval. *AJR* 1965; 94:621-630.
9. Silverstein MN, Kelly PJ. Osteoarticular manifestation of Gaucher's disease. *Am J Med Sci* 1967; 253:569-577.
10. Lee RE, et al. Gaucher's disease. A morphologic study and measurements of iron metabolism. *Am J Med* 1967; 42:891-898.
11. Green D. Thrombocytopenia in Gaucher's disease. *Ann Intern Med* 1971; 74:727-731.
12. Albrecht M. 'Gaucher Zellen' bei chronisch myeloischer Leukämie. *Blut* 1966; 13:169-179.
13. Fox H, et al. Gaucher's disease and chronic lymphocytic leukemia. Possible link between Gaucher's disease and B cell proliferation. *Cancer* 1984; 54:312-314.
14. Zaina EC, et al. Gaucher's cell in thalassemia. *Blood* 1971; 38:457-462.
15. Barto NW, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Eng J Med* 1991; 324:1464-70.
16. Zimran A, Elstein D, et al. Low-dose enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: Effect of age, sex, genotype, and clinical features on response to treatment. *Am J Med* 1994; 97:3-13.
17. Ringden O, Groth CG, et al. Long-term follow-up of the first successful bone marrow transplantation in Gaucher's disease. *Transplantation* 1988; 46:66-70.
18. Corell PH, Karlsson S. Towards therapy of Gaucher's disease by gene transfer into hematopoietic cells. *Eur J Haematol* 1994; 53:253-264.