

Gaucher hastalığı ve retinitis pigmentosa: Bir olgu sunumu

Gaucher's disease and retinitis pigmentosa:
A case report

Dr. Nadir KAYA¹, Dr. Mustafa KETENCİ¹, Dr. Arif KOŞAR¹, Dr. Nurşen ARITÜRK²,
Dr. İlkser AKPOLAT³, Dr. Levent ALTINTOP¹, Dr. Hakkı KAHRAMAN¹

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı² ve
Patoloji Anabilim Dalı³, Samsun

ÖZET: Gaucher hastalığı nadir görülen, kronik seyirli, ailevi geçiş gösteren bir lipid depo hastalığıdır. Retinitis pigmentosa ise retinal distrofidir. Literatürde Gaucher hastalığı ile beraberliğine rastlanmamıştır. Yazımızda, erişkin tip Gaucher hastalığı ile beraber olan retinis pigmentosa olgusu sunuldu.

Anahtar sözcükler: Gaucher hastalığı, retinis pigmentosa, lipid depo hastalığı

SUMMARY: Gaucher's disease is a rare, chronically progressive, hereditary lipid storage disorder. Retinitis pigmentosa is a retinal dystrophia and there is no evidence in the literature of its link with Gaucher's disease. In our report, a case of retinitis pigmentosa with adult type Gaucher's disease is presented.

Key words: Gaucher's disease, retinitis pigmentosa, lipid storage disease

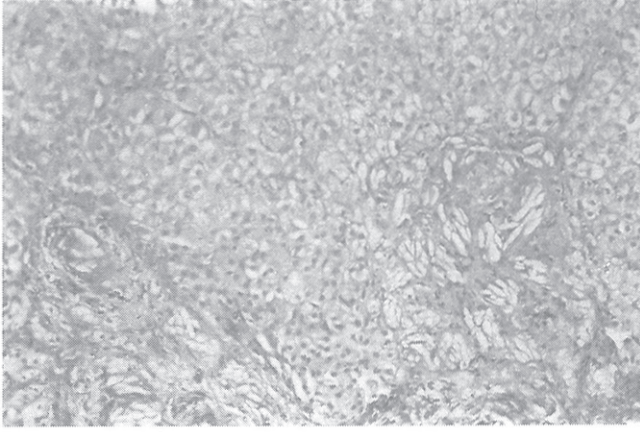
Gaucher hastalığı kronik seyirli, nadir görülen, ailevi geçiş gösteren bir depo hastalığıdır. Glikolipid depo hastalıkları içinde en sık görüleni olup literatürde ilk vaka 1882 yılında Gaucher tarafından tanımlanmıştır. Gaucher hastalığı betaglukoserebrosidaz enzimindeki aktivite yetersizliği nedeniyle monosit makrofaj sistemindeki fagositik hücrelerde bir lipid olan glukoserebrosid'in artan şekilde toplanması ile karakterize bir hastalıktır (1). Retinitis pigmentosa ise retinal bir distrofidir.

Erişkin tip Gaucher hastalığının nadir görülmesi ve literatürde retinitis pigmentosa ile birlikteliğinin bulunmaması nedeniyle bu olgu sunuldu.

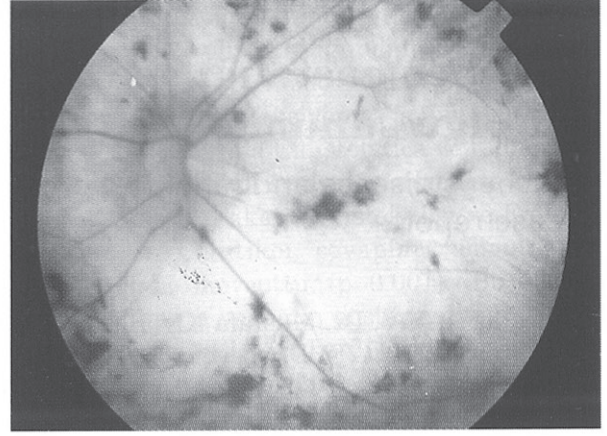
OLGU SUNUMU

30 yaşında erkek hasta karnında şişlik şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde, 11 yaşında sarılık geçirdiği, 15 yaşından itibaren giderek artan görme azlığı olduğu tespit edildi. Soygeçmişinde: toplam 6 kardeşinden ikisinde (biri erkek, biri kız) görme azlığı ve siroz olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde: her iki gözde görme azlığı ve

hepatosplenomegali mevcuttu. Laboratuvar incelemelerinde; Hemoglobin: 13.2 gr/dL, Lökosit 8400/mm³, Trombosit 146000/mm³, Eritrosit sedimentasyon hızı: 12 mm/saat, BUN: 19 mg/dL (5-24), Kreatinin: 0.9 mg/dL (0.4-1.6), Glukoz: 106 mg/dL (70-110), Sodyum: 137 mEq/Lt (135-145), Potasyum: 4.2 mEq/Lt (3.5-5.5), Total bilirubin: 0.7 mg/dL (0.1-1.5), Direkt bilirubin: 0.1 mg/dL (0.0-0.4), Alkalen fosfataz: 169 Ü/L (95-280), AST: 77 Ü/L (8-46), ALT: 95 Ü/L (7-46), GGT: 96 Ü/L (7-49), Kalsiyum: 8.9 mg/dL (8.1-10.7), Fosfor: 3.7 mg/dL (2.3-4.7), Total protein: 7.3 gr/dL (6-8.5), Albümin: 4.5 gr/dL (3.5-5.5), Amilaz: 141 Ü/L (0-220), Laktik dehidrogenaz: 480 Ü/L (95-500), Kolesterol: 181 mg/dL (0-200), Trigliserid: 166 mg/dL (0-200), Ürik asit: 5.7 mg/dL (2.7-8.0), Serum asit fosfataz: 12.3Ü/L (2.4-6.5), Protrombin zamanı: 11 saniye (kontrol: 10 sn.), Parsiyel tromboplastin zamanı: 32 sn. (kontrol: 28 sn.), Serum demiri: 97 mcg/dL (53-167), Serum demir bağlama kapasitesi: 206 mcg/dL (130-320), Serum seruloplazmin: 26.5 mcg/dL (18-45), Alfa-1 antitripsin: 220 mcg/dL (140-320), Hepatit belirleyicileri: HBsAg: (-), Anti Hbs: (-), Anti HCV: (-), Anti Delta: (-), Anti HBcIgM: (-), Anti HBcIgG: (-), Anti HAV IgM: (-), Anti HAV IgG: (+). Abdomino-pelvik ultrasonografide; karaciğer ve dalak boyutları artmış olup, parankim eko yapıları normaldi, vena



Resim 1. Sinüzoidler ve portal alanda, geniş fibriler sitoplazmalı tipik Gaucher hücreleri görülmektedir. HE (x400)



Resim 2. Kemik spekülü tarzında retina pigment epiteli değişiklikleri

porta çapı, safra kesesi, pankreas ve böbrekler normal olarak değerlendirildi, batında serbest mayı izlenmedi. Karaciğer iğne biyopsisi Gaucher hastalığı ile uyumlu bulundu (Resim 1). Kemik iliği biyopsisi normoaktif normosellüler kemik iliği olarak rapor edildi. Görme azlığı nedeniyle göz bölümünce değerlendirilen hastada; her iki göz kornea, iris, pupilla reaksiyonları normal olarak değerlendirildi. Her iki lens arka kapsülünde kesafet mevcuttu, lens nükleus ve korteksinde kristalin birikintiler mevcut, vitre dejenere idi. Her iki gözdebinin oftalmoskopik incelemesinde; papillalar soluk görünümde, makülalar dejenere ve üzerinde epiretinal membran mevcut, periferik ve merkezi retinada yaygın pigmenter değişiklikler mevcuttu (Resim 2). Hastaya bu tetkikler sonunda erişkin tip Gaucher hastalığı ve retinitis pigmentosa tanısı kondu.

TARTIŞMA

Gaucher hastalığı dokudaki glukoserebrosidaz enzim düzeyine, nörolojik tutulumun olup olmasına ve hastalık semptomlarının başlangıç zamanına göre üç klinik forma ayrılır (2). Tip 1 (kronik nonnöröpatik, erişkin tip), Tip 2 (akut nöröpatik tip, infantil tip), Tip 3 (subakut nöröpatik tip). Kesin tanı için beta glukoserebrosidaz enzim aktivitesi tayini veya bilinen mutasyonların DNA analizi ile gösterilmesi gereklidir. Enzim aktivitesinin % 30'un altında olması tanıya götürür. Normalin altında, ancak % 30'un üstündeki değerler heterozigotları tanımlar (3). Yalancı negatif sonuç olasılığı % 20 olup, taşıyıcıların belirlenmesinde DNA analizi daha güvenilirdir. Açıklanamayan splenomegali

ve/veya kanama diyatezi olan erişkinler, hepatosplenomegali ve nörodejeneratif hastalığı olan çocuklarda Gaucher hastalığı düşünülmeli; enzim tayini veya hastalığa neden olduğu bilinen mutasyonlar DNA analizi ile gösterilemiyorsa, kemik iliğinde tipik hücreler aranmalıdır. Ancak pseudo-Gaucher hücrelerinin kronik granülositik lösemi (4), multipl myeloma (5), lenfoma (6, 7), gibi bazı hastalıklarda da bulunabileceği gözönünde tutulmalıdır. Serum asit fosfataz ve anjiotensin converting enzim yüksekliği de tanıya yardımcı olabilir. Gaucher hücreleri tarafından sentezlendiğine inanılan bu enzimlerin prognoz kriteri olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (8, 9). Monoklonal, poliklonal gammopatiler, amiloidoz, multipl myeloma, lösemi, lenfoma, bronkojenik karsinom ve serebral astrositomun Gaucher hastalığı ile birlikte görüldüğü bildirilmiştir. Bu durum makrofaj fonksiyon bozukluğuna ikincil immun yetersizlikle açıklanmaktadır (10). Normal dokularda bulunmayan toksik bir madde olan glikozilsfingozin hastaların karaciğer, dalak ve beyin dokularında gösterilmiş olup, doku nekrozu, fibrozis ve nörolojik bulgular dan sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca makrofajlar içindeki lipid birikiminin karaciğer zedelenmesine yol açtığı, lipidle dolu makrofajların fagositoz fonksiyonlarını yerine getirememeleriyle doku zedelenmesi olduğu, kemik iliğinin Gaucher hücreleriyle infiltre olması nedeniyle immun sistemde önemli rolü olan monositlerin yapılamaması gibi görüşlerle patofizyoloji açıklanmaya çalışılmaktadır (11). Asit beta glukosidaz geni birinci kromozomun uzun kolunda (q21) yer alır. Hastalığa neden olan 30 kadar mutasyon sap-

tanmış olup, en sık nokta mutasyonu, daha seyrek olarak insersiyon, delesyon, splicing mutasyonların bir veya birkaçı bulunabilir. Fonksiyonel olmayan bir pseudogen de aynı bölgede bulunmakta, tanısal güçlükler neden olmaktadır (12). Bazı istisnalar dışında, genotip fenotipi belirler. Örneğin askenazi yahudilerinde en sık görülen (% 75) mutasyon olan 1226 G / 1226 G genotipi hafif seyirli erişkin tipe neden olur. 1448 C / 1448 C genotipi ise nöronopatik seyir ile ilişkilidir (13, 14). DNA analizi ile tanıda halen bazı güçlükler vardır. En sık görülen beş mutasyonun aranması ile hastaların ancak % 67.5' i tanımlanabilmektedir. DNA analizinin asıl yararı heterozigotları tanımlamadır. Anne babadaki mutasyonlar biliniyorsa koriyon villus örneklerinde fetal DNA analizi ile, mutasyonlar tam bilinmiyorsa amniotik sıvı hücrelerinde enzim aktivitesi ölçümü ile prenatal tanı mümkündür (15). Aile içindeki klinik seyir genellikle benzerlik gösterdiğinden, genetik danışma verilebilmektedir. Otozomal resesif geçiş dışında, inkomplet penetranslı dominant geçiş de gösterilmiştir. Erkek/kadın oranı eşittir. Erişkin formda semptomlar 1 ile 90 yaş arasında herhangi bir dönemde ortaya çıkabilmektedir. Olguların 1/3'ünde semptomlar ilk 10 yaşta, belirgin splenomegali, zeka, somatik ve sosyal gelişme geriliği ile başlayabilmektedir. Bizim olgumuzda zeka ve somatik gelişme geriliği tespit edilmedi. En sık rastlanılan semptom halsizliktir. Bunu hepatosplenomegaliye eşlik eden ağrı veya rahatsızlık hissi, trombositopeni nedeni ile kanamaya eğilim, kemiklerde litik lezyonlar nedeni ile patolojik kırıklar ve kemik ağrıları izler. Kemik lezyonu, lenfadenopati ve cilt pigmentasyonu gibi Gaucher hastalığı için özgül olmayan ancak sık rastlanan bulgular bizim olgumuzda yoktu. Hastamızda splenomegali olmasına rağmen periferik yayma ve kemik iliği incelemesi herhangi bir hematolojik patolojiyi desteklemedi. Splenomegali Gaucher hücrelerinin infiltrasyonuna bağlandı. Olgumuzda klinik izlem süresince seyrek olarak epistaksise rastlanmasına rağmen cilt kanaması veya enfeksiyon problemi ile karşılaşılma. Biyokimyasal incelemede karaciğer fonksiyon testlerindeki normalin 2-3 katı yükseklik, batın ultrasonografisinde diffüz karaciğer büyüklüğü karaciğer biyopsisi ile desteklendiği üzere Gaucher hücre infiltrasyonuna bağlandı.

Tanı, Gaucher hücrelerinin görülmesi ile konulursa da bu hastalığa özgü değildir. Literatürde kro-

nik myelositer ve lenfositer lösemide (16, 17), thalassaemia major (18) ve multipl myelomada da (19) gösterilmiştir. Ayırıcı tanıda deri fibroblast ve lökosit kültürlerinde enzim tayini önem taşımaktadır ki olgumuz için bu yöntemi uygulayabilme olanağımız olmadı. Ayrıca tanı için gerekli, yapılabilecek, bilinen mutasyonların DNA analizi ile gösterilmesi için gerekli teknik imkan sağlanamadı. Kemik iliği biyopsisinin patolojik incelemesi normal olarak değerlendirildi.

Olgunun oftalmolojik değerlendirmesinde görme azlığı nedeni olarak retinitis pigmentosa tespit edildi. Retinitis pigmentosa halk arasında gece körlüğü olarak bilinen retina distrofidir. Kromozomal patoloji 6p21 şeklinde ifade edilmektedir. Farklı genetik geçiş özellikleri göstermekle birlikte otozomal dominant tipi en selim seyirlidir. Otozomal resesif geçenlerde hastalık daha ağır seyreder, genç yaşta göz fonksiyonları kaybolur. Göz dibi incelemesinde damarların ve optik sinirin görünümü, retinada özellikle orta alanda yoğunlaşan pigment birikimi tanıyı kolaylaştırır. Gaucher hastalığı ve retinitis pigmentosa beraberliğine literatürde rastlanmadı.

Erişkin formun tedavisinde palyatif yaklaşım ön plandadır. İskelet sistemi komplikasyonları için ağrılı krizlerde yatak istirahati, analjezi, hidrasyon; pseudoosteomyelitte antibiyotik, steroid, gerektiğinde artroplasti uygulanabilir (20). Aşırı trombositopeni ve kanamalarda splenektomi yapılabilir. Fakat enfeksiyon riski, splenektomi sonrası diğer organlarda birikimin hızlanması ve nörolojik bulguların hızla ilerlemesi gibi etkiler ortaya çıkabilir. Bu durum özellikle Tip-II ve Tip-III için geçerlidir (16, 21). Enzim replasman tedavisi giderek yaygınlaşmaktadır. Deglikolizasyon ile modifiye edilmiş enzim (algluseraz) doğrudan makrofajlara etki ederek semptom ve bulgularla özellikle erken dönemde, geri dönüşümsüz organ zedelenmesi olmadan uygulandığında daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. En iyi ve hızlı yanıt hemoglobinde yükselme, organomegalide küçülme, trombosit sayısında artma şeklinde olup pulmoner ve iskelet sistemi bulgularında düzelme görülmemiştir. Bununla beraber tedavi maliyetinin oldukça yüksek oluşu, yaşam boyu sürmesi ve i.v. uygulama gereği tedavide karşılaşılan güçlükleri oluşturmaktadır. Maliyet azaltmaya yönelik düşük doz uygulama ve rekombinant DNA teknolojisi ile enzim sentezi üzerinde çalışılmaktadır (22, 23). Allojenik kemik iliği transplantasyonu bir başka tedavi yön-

temidir. Bu sayede organomegalide azalma, karaciğer fonksiyon testleri ve karaciğer histolojisinde düzelme, kemik iliğindeki Gaucher hücrelerinde sayıca azalma ve enzim aktivitesinde artma sağlandığı, ayrıca nörolojik bulguların ilerlemesinde durdurulabildiği rapor edilmiştir (24). Zorlukları, hafif vakalarda yapılmasını sınırlandırmaktadır. Karaciğer transplantasyonu ile ilgili birbiriyle çelişen görüşler vardır (25). Gaucher

hastalığı olanlarda lenfoblast ve fibroblast kültürlerinde enzim eksikliğinin somatik gen tedavisi ile düzeltilebildiği gösterilmiştir (26). Bu konuda hayvanlarda da gen transferi çalışmaları yapılmaktadır (27). Bu gelişmeler hastalığın asıl tedavisinin gen tedavisindeki gelişmelerle mümkün olabileceğini düşündürmektedir

KAYNAKLAR

1. Brady RO. Demonstration of a deficiency of glucocerebroside cleaving enzyme in Gaucher's disease. *J Clin Invest* 1966; 45: 1112-7.
2. Brady RO. Heritable catabolic and anabolic disorders of lipid metabolism *Metabolism* 1977; 26: 329-45.
3. Raghavan SS, Topol J, Kolodny EH. Leucocyte beta glucosidase in homozygotes and heterozygotes for Gaucher disease. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 158-73.
4. Kettlove HE, Williams JC, Gaynor E, et al. Gaucher cells in chronic myelocytic leukemia: an acquired abnormality. *Blood* 1969; 33: 379-90.
5. Scullin DC Jr, Shelburne JD, Cohen HJ. Pseudo-Gaucher cells in multiple myeloma. *Am J. Med* 1979; 67: 347-52.
6. Papadimitriou JC, Chakravarty A, Heyman MR. Pseudo-Gaucher cells preceding the appearance of immunoblastic lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 454-8.
7. Zidar BL, Hartsock RJ, Lee RE, et al. Pseudo-Gaucher cells in the bone marrow of a patient with Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 533-6.
8. Robinson DB, Glew RH. Acid phosphatase in Gaucher's disease. *Clin Chem* 1980; 26: 371-82.
9. Lieberman J, Beutler E. Elevation of serum angiotensin-converting enzyme in Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1976; 294: 1442-4.
10. Gery I, Zigler JS Jr, Brady RO, Barrener JA. Selective effects of glucocerebrosidase (Gaucher storage material) on macrophage cultures. *J Clin Invest* 1981; 68: 1182.
11. Brady RO, Barranger JA. Glucosylceramide lipidoses. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein SL, Brown MS (eds). *The Metabolic Basis of Inherited Disease* 5th ed. New York: Mc Graw Hill, 1983: 842-56.
12. Beutler E. Modern diagnosis and treatment of Gaucher's disease. *Am J Dis Child* 1993; 147: 1175-83.
13. Bautler E, Gelbart T, Kuhl W, et al. Mutations in Jewish patients with Gaucher disease. *Blood* 1992; 79: 1662-6.
14. Bautler E, Gelbart T. Gaucher disease mutations in non-Jewish patients. *Br J Haematol* 1983; 85: 401-5.
15. Bautler E. Gaucher's disease-review article. *N Engl J Med* 1991; 325: 1354-60.
16. Albrecht M. Gaucher Zellen bei chronisch myeloischer leukämie. *Blut* 1966; 13: 169-79.
17. Fox H. Gaucher's disease and chronic lymphocytic leukemia. Possible link between Gaucher's disease and B cell proliferation. *Cancer* 1984; 54: 312-4.
18. Zaina EC, et al. Gaucher's cell in thalassemia. *Blood* 1971; 38: 457-62.
19. Barto NW. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Eng J Med* 1991; 324: 1464-70.
20. Goldblatt J, Sacks S, Beighton P. The orthopedic aspects of Gaucher disease. *Clin Orthop* 1978; 137: 208-14.
21. Kyllerman M, Conradi N, Mansson JE, et al. Rapidly progressive type III disease: deterioration following partial splenectomy. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 448-53.
22. Zimran A, Elstein D. 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.
23. Grabowski GA, Pastores G, Brady RO, Barton NW. Recombinant enzyme therapy in Gaucher's disease type I. *Pediatr Res* (in press)
24. Tsai P, Lipton JM, Sahdev I, et al. Allogenic bone marrow transplantation in severe Gaucher's disease. *Pediatr Res* 1992; 31: 503-7.
25. Starzl YE, Demetris AJ, Trucco M, et al. Chimerism after liver transplantation for typ IV glycogen storage disease and type I Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1983, 328: 745-9.
26. Fink JK, Corell PH, Perry LK, et al. Correction of glucocerebrosidase deficiency after retroviral mediated gene transfer into hematopoietic progenitor cells from patients with Gaucher's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 2334-8.
27. Corell PH, Karlsson S. Towards therapy of Gaucher's disease by gene transfer into hematopoietic cells. *Eur J Haematol* 1994; 53: 253-64.