

Gaucher Hastalığı Tip 2

Gaucher's Disease Type 2: Case Report

Uz.Dr. Erhan BAYRAM,^a
Uz.Dr. Hürşit APA,^b
Doç.Dr. Özlem SOYLU^c

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^bPediyatri Kliniği,
^cPediyatrik Gastroenteroloji Kliniği,
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 21.06.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 12.10.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Uz.Dr. Erhan BAYRAM
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
drerhanbyrm@yahoo.com.tr

ÖZET Gaucher hastalığı, glukozil seramid β -glukosidaz enziminin eksikliğine bağlı, glukoserebrosidlerin retikuloendotelial hücrelerde birikimi ile karakterize en sık görülen sfingolipid depo hastalığıdır. Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Farklı klinik bulgulara neden olabilen üç ayrı tipi tanımlanmıştır. Tip 2 Gaucher hastalığı (akut nöropatik tip veya infantil tip) 6. aydan önce başlangıç gösteren, özellikle beyin sapı ve kranial sinirleri tutan, yaygın nöron dejenerasyonuna yol açan tipidir. Beslenme bozuklukları, sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, hepatosplenomegali, opistotonus, deserebre postür ve kiraz kırmızısı maküla görülebilir. Bu makalede Tip 2 Gaucher hastalığı olan 10 aylık bir olgu nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hepatomegali; splenomegali; Gaucher hastalığı

ABSTRACT Gaucher's disease is the most common sphingolipid storage disease, characterized by glucocerebroside accumulation in reticuloendothelial cells due to deficiency of glucocerebrosidase enzyme. It is an autosomal recessive disease. Three different types that can cause different clinical findings have been identified. Type 2 Gaucher's disease (acute neuropathic or infantile type); the initial onset age before 6 months, especially affect the brain stem and cranial nerves and leading to widespread neuronal degeneration are often occurs. Nutritional disorders, recurrent lung infections, hepatosplenomegaly, opistotonus, cherry-red macula can be seen in. In this article, we presented a 10-month child with Type 2 Gaucher's disease because of rarity.

Key Words: Hepatomegaly; splenomegaly; Gaucher disease

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2012;21(1):37-9

Gaucher hastalığı en sık görülen sfingolipid depo hastalığıdır. Glukozil seramid β -glukosidaz enzim eksikliğine bağlı glukoserebrosidlerin retikuloendotelial hücrelerde birikimi ile karakterize, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.¹ Glukoserebrosidlerin progresif olarak depolanmasına bağlı ve enzim aktivitesi ile de ters orantılı olarak kemik iliği infiltrasyonu, progresif hepatosplenomegali ve iskelet sistemi komplikasyonları zaman içinde gelişir.¹ Farklı yaşlarda başlangıç gösteren ve farklı klinik bulgulara neden olan üç ayrı tipi vardır. Tip 1 Gaucher hastalığı olan Askenazi Yahudileri'nin yaklaşık %93'ünde N370S, 84insG, IVS2 ve L444P mutasyonları görülmekle beraber Yahudi olmayanlarda bu oran %49'dur.^{2,3} Homozigot ya da heterozigot N370S mutasyonu Tip 1 Gaucher hastalığına sebep olurken, homozigot L444P Tip 3 ve heterozigot L444P sıklıkla Tip 2

Gaucher hastalığı ile ilişkilidir.³ Tip 2'de sıklıkla L444P ve E326K mutasyonları görülmekle beraber 50'den fazla mutasyon tanımlanmıştır, genotipik ve fenotipik heterojenite sık görülmektedir.⁴ Bu makalede Tip 2 Gaucher hastalığı olan ve L444P mutasyonu saptanan 10 aylık bir olgu nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yüksek ateş, öksürük, sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve tüm vücutta olan kasılmaları nedeniyle getirilen 10 aylık erkek bebek tetkik amaçlı olarak interne edildi.

Hastanın öz geçmişinde 4 kez akciğer enfeksiyonu nedeniyle farklı kliniklerde yattığı, doğduğundan beri tüm vücutta kasılma şikâyetinin olduğu ve 3 aylıktan itibaren de karında şişlik şikâyetinin bulunduğu öğrenildi. Soy geçmişinde anne-baba arasında 2° akrabalık olduğu, hepatosplenomegali, anemi ve solunum yetmezliğine bağlı 11 aylıktan eks olan bir erkek kardeşinin olduğu öğrenildi.

Hastamızın fizik muayenesinde ağırlık ve boyu 3 persantilin altında bulundu. Deserebre postür ve opistotonusu mevcuttu. Karaciğer midklavikular hatta 3 cm, dalak 7 cm palpabl saptandı.

Hastamızın laboratuvar bulgularında; Hb: 10.8 g/dL, plt: 113000/mm³, WBC: 11270/mm³, SGOT: 347 IU/L, SGPT: 136 IU/L olarak tespit edildi. CMV, hepatit B, herpes simpleks, toksoplazma serolojileri negatif olarak saptandı. Albumin, GGT, ALP ve bilirubin değerleri normal aralıktaydı. Hastanın PZ:15 ve APTZ: 39 saniye olarak saptandı. Doppler ultrasonografide hepato-splenomegali dışında patoloji saptanmadı. Çekilen kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de yaygın atrofisi mevcuttu. Elektroensefalografisi normal bulundu. Visual evoke potential değerlendirmesi sonucunda hastamızda total görme kaybı saptandı. Mevcut bulgularla hastamıza tanı amaçlı karaciğer ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Biyopside hepatositler arasında küçük gruplar oluşturmuş, buruşturulmuş kağıt izlenimi veren, sitoplazmaları iri hücreler izlendi, söz konusu hücrelerde CD68 ve TRAP ile pozitif boyanma görüldü. Bu bulgular Ga-

ucher hastalığı ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastadan Gaucher hastalığına yönelik olarak gönderilen mutasyon analizi sonucunda homozigot L444P mutasyonu saptandı. Laboratuvar olanaklarındaki yetersizlik nedeniyle glukoserebrozidaz enzim düzeyi çalışılmadı.

TARTIŞMA

Gaucher hastalığı en sık görülen lizozomal depo hastalığıdır ve farklı yaşlarda başlangıç gösteren ve değişik klinik bulgulara neden olan üç ayrı tipi tanımlanmıştır;

Tip 1 Gaucher hastalığı erişkin tip olarak da bilinmekle beraber doğumdan itibaren herhangi bir yaşta saptanabilmektedir. Sıklıkla adolesan dönemde saptanan anemi, trombositopeni, yükselmiş karaciğer enzimleri, hepatosplenomegali ya da kemik ağrıları gibi bulgulardan yola çıkılarak tanıya gidilmektedir.⁵ Tanı esnasında sıklıkla akciğer tutulumu ile birlikte. Ayrıca distal femur epifizlerinde erlenmayer şişesi görünümü saptanabilmektedir.

Tip 2 Gaucher hastalığı ya da akut nöropatik tip en az görülen formudur. Herhangi bir etnik grupta sıklığının arttığı gösterilmemiştir. Altı aydan önce başlayan, santral sinir sisteminin özellikle de beyin sapı ve kranial sinirlerin tutulduğu, yaygın nöron dejenerasyonunun olaya eşlik ettiği, en ağır klinik tabloya neden olan tipidir.⁶ Beslenme bozuklukları, sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, hepatosplenomegali, opistotonus, deserebre postür ve kiraz kırmızısı maküla görülebilir. Kötü prognozudur. İlk bir iki yaşta ölümle sonuçlanabilmektedir.

Tip 3 Gaucher hastalığı ya da subakut nöropatik tipi 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.

Gaucher hastalığında hepatosplenomegali, yükselmiş karaciğer enzimleri ve gelişme geriliği yanında beklenen, trombositopeni, yaygın kemik ağrıları ya da kemik kırıkları gibi bulguları her has-

tada saptamak mümkün olmamaktadır. Hastamızın 11 aylıkken hepatosplenomegali, anemi ve solunum yetmezliğinden eksitus olmuş bir kardeş öyküsünün bulunması, anne-baba arasındaki 2° akraba evliliği öyküsü ve yapılan tüm serolojik değerlendirmelerin negatif saptanması nedeniyle nörometabolik bir hastalık ön planda düşünülmüştür.

Gaucher hastalığında splenomegali sık rastlanan bir bulgudur. Ultrasonografik olarak dalakta hipoeoik ya da hiperekoik alanlar tanımlanmıştır, bu alanlar Gaucher hücrelerinin birikimini ya da gelişen infarkt alanlarını göstermektedir. Bizim olgumuzda dalağın homojen olarak büyümesi dışında patolojik görüntüleme bulgusu saptanmamıştır.

Gaucher hastalığında tekrarlayan akciğer enfeksiyonları sık görülen bir bulgudur. Hastalığın akciğer tutulumuna ya da nöromotor gelişim geriliğine bağlı tekrarlayan aspirasyonlar nedeniyle gelişir. Akciğer tutulumu olan olgularda sıklıkla diffüz bilateral retikülonodüler opasiteler izlenir.⁷ Bizim olgumuzda 4 kez tekrarlayan akciğer enfeksiyonu nedeniyle yatış öyküsü mevcuttu. Nöromotor gelişim geriliğinin olması, akciğer grafisinin minimal bir infiltrasyon dışında normal sınırlarda olması nedeniyle akciğer tutulumundan çok tekrarlayan aspirasyonlara sekonder akciğer enfeksiyonları olarak düşünüldü.

Gaucher hastalığının santral sinir sistemi tutulumundaki görüntüleme bulguları nonspesifiktir.⁸ Bizim olgumuzdaki opistotonus ve total görme kaybı, Gaucher hastalığının nörolojik tutulumunu düşündürmektedir. Kranial MRG'de yaygın atrofi saptanmıştır.

Klinik bulgular ve glukoserebrosidaz enzim eksikliğinin saptanması sonrasında moleküler analizle Gaucher hastalığı tanısı kesinleştirilir.⁹ Stone ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada Tip 2 Gaucher hastası 31 olgunun moleküler analizleri yapılarak 25 olguda L444P mutasyonu tespit edilmiştir.⁴ Laboratuvar olanaklarımızdaki yetersizlik nedeniyle glukoserebrosidaz enzim düzeyi çalışmamıştır. Ancak hastamızın kliniği ve L444P mutasyonunun saptanmış olması tanıda destekleyici olmuştur.

Hepatosplenomegali, yükselmiş karaciğer enzimleri ve gelişme geriliği bulguları olan hastaların ayırıcı tanısında Gaucher hastalığı da mutlaka düşünülmelidir. Hastamızda hepatosplenomegali, anemi, yükselmiş karaciğer enzimlerinin varlığı, kemik iliğinde Gaucher hastalığı için tipik bir bulgu olan 'buruşturulmuş kağıt manzarası'nın görülmesi, nörolojik bulguların yenidoğan döneminden itibaren progresyon göstermesi ve L444P mutasyonu nedeniyle hastamızda nadir görülen Gaucher hastalığı Tip-2 düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Mehta A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. *Eur J Intern Med* 2006;17(Suppl):S2-5.
2. Fairley C, Zimran A, Phillips M, Cizmarik M, Yee J, Weinreb N, et al. Phenotypic heterogeneity of N370S homozygotes with type 1 Gaucher disease: an analysis of 798 patients from the ICGG Gaucher Registry. *J Inher Metab Dis* 2008;31(6):738-44.
3. Koprivica V, Stone DL, Park JK, Callahan M, Frisch A, Cohen IJ, et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am J Hum Genet* 2000;66(6):1777-86.
4. Stone DL, Tayebi N, Orvisky E, Stubblefield B, Madike V, Sidransky E. Glucocerebrosidase gene mutations in patients with type 2 Gaucher disease. *Hum Mutat* 2000;15(2):181-8.
5. Fumić K, Stavljenić-Rukavina A, Mrić M, Potocki K. [Gaucher disease: diagnosis and treatment]. *Acta Med Croatica* 2004;58(5):353-8.
6. Miyata R, Watanabe A, Hasegawa T, Kohyama J. [Neurophysiological analysis in an 18-month-old girl with Gaucher's disease type 2]. *No To Hattatsu* 2006;38(4):289-93.
7. Armstrong P. Basic patterns in lung disease. In: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM, eds. *Imaging of Diseases of the Chest*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1995. p.115.
8. Blaser SI, Clarke JT, Becker LE. Neuroradiology of lysosomal disorders. *Neuroimaging Clin N Am* 1994;4(2):283-98.
9. Bodamer OA, Hung C. Laboratory and genetic evaluation of Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr* 2010;160(23-24):600-4.