

Nadir Hastalıklar Gerçekten Nadir Mi? Nedeni Bilinmeyen Hepatosplenomegalili Hastalarda Gaucher Hastalığı Taraması

Are Rare Diseases Really Rare? Gaucher Disease Screening in Patients with Hepatosplenomegaly of Unknown Origin

Ahmet UYANIKOĞLU¹ , Çiğdem CİNDÖĞLU² , Süleyman SARI³ 

¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Gaucher hastalığı (GH) nadir görülen, otozomal resesif (OR) geçişli, lizozomal depo hastalığıdır. En sık tip 1 GH görülmekte olup, yaklaşık %80'inde hepatomegali, %90'ında splenomegali saptanır. Bu çalışmada hepatosplenomegali saptanan ve nedeni bulunamayan hastalarda GH sıklığı araştırılmıştır.

Materyal ve metod: Eylül 2016- Mayıs 2019 tarihleri arasında polikliniğine başvuran, gastroenteroloji, hematoloji ve enfeksiyon tetkikleri sonrası hepatomegali ve/veya splenomegalinin etiyolojik nedeni saptanamayan hastalar çalışmaya alındı. Hastalardan kuru kan testi için hazırlanmış hazır formlara, parmak ucundan bir damla kan alındı ve tetkik için Viyana (Avusturya)'da bulunan Archimed laboratuvarına gönderildi. Beta-glukoserebrosidaz için cut-off>2,5, asid-sfingomyelidaz için >0,9 mikromol/L alındı.

Bulgular: Tarama yapılan 22 hastadan 11 tanesi (% 50) kadın, yaş ortalaması 38,86 ± 13,78 (yaş dağılımı 20-76) idi. GH düşünülen dört hastanın ikisi (%50 kadın), yaş ortalaması 43,2 ± 16,7 (yaş dağılımı 20-60) idi. Beta-glukoserebrosidaz düzeyi cut-off değerinin altında altı hasta (%26) saptandı. Mutasyon saptanan, ikisinde asid-sfingomyelidaz düzeyi de düşük ve ikisinde aile hikayesi olan dört hastanın (%18,0), tip1 GH olduğu görüldü.

Sonuç: Sık görülen hastalıklar ekarte edildikten sonra nedeni halen saptanamayan hepatomegali ve/veya splenomegalisi olan hastaların taramasında, hastaların dörtte birinde beta-glukoserebrosidaz enzim düşüklüğü saptanmış, 22 hastadan dört tanesine tip 1 GH tanısı konulmuştur. İyi araştırılmış bu hastalarda tarama yapıldığında nadir görülen bir hastalık olarak bilinen GH'nın bu grup için nadir olmadığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hepatomegali, Splenomegali, Gaucher hastalığı

Abstract

Background: Gaucher disease (GD) is a rare, autosomal recessive lysosomal storage disorder. Type 1 GD is the most common type, with hepatomegaly observed in approximately 80% of patients and splenomegaly in about 90%. This study investigated the frequency of GD in patients presenting with hepatosplenomegaly of unknown etiology. This study aimed to determine the frequency of GD in patients with hepatosplenomegaly of unknown etiology.

Materials and Methods: Patients who presented to the outpatient clinic between September 2016 and May 2019 and had no detectable cause for hepatomegaly and/or splenomegaly following comprehensive gastroenterological, hematological, and infectious disease assessments were enrolled in the study. Capillary blood samples were collected via finger prick and applied to standardized dried blood spot cards. The samples were subsequently analyzed at Archimed Laboratory (Vienna, Austria). Enzymatic activity cut-off values were defined as >2.5 µmol/L for β-glucocerebrosidase and >0.9 µmol/L for acid sphingomyelinase.

Results: Of the 22 patients screened, 11 (50%) were female, with a mean age of 38.86 ± 13.78 years (range: 20–76). Among the four patients evaluated for Gaucher disease (50% female), the mean age was 43.2 ± 16.7 years (range: 20–60). Beta-glucocerebrosidase activity was below the cut-off value in six patients (26%). Four patients (18%) were found to carry pathogenic mutations; among them, two had reduced acid sphingomyelinase activity, and two had a positive family history. Based on these findings, type 1 Gaucher disease was considered in these four patients.

Conclusions: Following the exclusion of common causes, screening of patients with hepatomegaly and/or splenomegaly of unknown etiology revealed low beta-glucocerebrosidase activity in approximately one-fourth of the cases, and type 1 Gaucher disease was diagnosed in 4 out of 22 patients. These findings suggest that in a well-characterized cohort, Gaucher disease, although typically considered a rare disorder, may be more frequent than previously thought.

Keywords: Hepatomegaly, Splenomegaly, Gaucher Disease

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Ahmet UYANIKOĞLU

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Gastroenteroloji Bilim Dalı,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: auyanikoglu@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 25.08.2024

Kabul tarihi / Accepted: 23.05.2025

DOI: 10.35440/hutfd.1538003

Giriş

Gaucher hastalığı, glukoserebrosidaz (GBA1) genindeki mutasyonların neden olduğu, otozomal resesif, doğuştan gelen ve lizozomal depo hastalıklarının en sık görülen formudur (1). Bu hastalık geleneksel olarak klinik bulgulara, seyrine ve hastanın etnik kökenine göre alt tiplere ayrılmıştır. Tip 1 GH (GH1, yetişkin tipi) en yaygın biçimdir. Tip 2 GH (GH2, infantil) en şiddetli formdur ve 2 yıldan az yaşam beklentisi ile yaşamın ilk 6 ayında başlar. Tip 3 GH'de (GH3, juvenil), hastalarda hem visseral tutulum hem de nörolojik bulgular bulunur ve daha uzun sağ kalım vardır (2).

Tip 1 GH esas olarak visseral tutulumu ait belirtilerle karakterizedir. Belirti ve semptomlar arasında splenomegali, hepatomegali, trombositopeni, anemi, kemik hastalığı ve yorgunluk bulunur. Tip 2 GH ve tip 3 GH'ında nörolojik tutulum vardır. Tip 2 GH'ında hızlı ilerleyen, yaşamın ilk yıllarında ölüme yol açan, Tip 3 GH'da ise daha hafif nörolojik bulgular vardır (3). Tip 1 GH'ında klinik prezentasyon çocukluk çağında erken başlangıçlı formlardan yaşam boyu semptomsuza kadar değişmektedir (4).

GH'nin teşhisinde, daha az invaziv ve sağlam enzimatik testin mevcut olması ve kemik iliği muayenesinin, trombositopeni ve koagülopatiyeye bağlı kanama komplikasyonlarına neden olabileceği nedeniyle rutin kemik iliği muayenesi önerilmemektedir (5).

Tip 1 GH için enzim replasman tedavisi (ERT) ve substrat azaltma tedavisi (SRT) olmak üzere iki farklı tedavi yaklaşımı mevcuttur. İntravenöz olarak uygulanan ERT'nin, makrofajlara yöneliktir ve biriken glikolipidlerin parçalanmasını artırır, hastalığın iç organ ve hematolojik komplikasyonlarının tedavisinde çok etkili olduğu kanıtlanmıştır (6-10).

Bu çalışmada hepatosplenomegalisi tespit edilerek tetkik edilen ve nedeni bulunamayan hastalarda GH sıklığının araştırılması; nadir görüldüğü bilinen bu hastalığın gerçekten nadir görülüp görülmediğinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Eylül 2016- Mayıs 2019 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran, gastroenteroloji, hematoloji ve enfeksiyon tetkikleri sonrası hepatomegali ve/veya splenomegalinin etiyolojik nedeni saptanamayan hastalar çalışmaya alındı. Harran Üniversitesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (Karar no: HRÜ/2022/25/28)

alındı. Hastalardan kuru kan testi için hazırlanmış hazır formlara, parmak ucundan bir damla kan alındı ve tetkik için Viyana (Avusturya)'da bulunan Archimed laboratuvarına gönderildi. Beta-glukoserebrosidaz için cut-off>2.5, asid-sfingomyelidaz için >0,9 mikromol/L alındı (11). Etiyolojik nedeni bilinen, test yaptırmak istemeyen hastalar ve 18 yaş altı hastalar çalışmaya alınmadı.

İstatistiksel analiz

İşlenmiş (sınıflandırılmış veya grafiklendirilmiş) verilerin temel özelliklerinin belirlenmesi için tanımlayıcı istatistiklerden faydalanılmış bu analizler SPSS 20 programında yapılmıştır. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtilmiştir. Tüm veriler tanımlayıcı olarak özetlenerek istatistiksel testlere yer verilmemiştir. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler grubundan olan ortalama ve standart sapma (SD) kullanılmış, sürekli değişkenler için ise yüzde (%) ve aralıklar olarak ele alarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

Yapılan tanımlayıcı istatistik sonuçlarında tarama yapılan 22 hastanın 11 tanesinin (%50) kadın, yaş ortalamasının $38,86 \pm 13,78$ (dağılım 20-76) yıl arasında değişiklik gösterdiği gözlemlenmiştir. Hastaların tamamında beta-glukoserebrosidaz düzeyi, 15 tanesinde asid-sfingomyelidaz düzeyi çalışılmıştır. Asid-sfingomyelidaz düzeyi bakılan on beş hastadan iki tanesinde (%13,3) enzim düzeyi düşük bulundu, bu hastaların eş zamanlı olarak beta-glukoserebrosidazının da düşük olduğu görüldü.

Beta-glukoserebrosidaz düzeyi cut-off değerinin altında yirmi iki hastadan altı hasta (%27,2) saptandı ve bu hastalarda gen mutasyonu çalışıldı. Bu hastaların yirmi ikisinin dördünde (%18,1) mutasyon saptandı, aynı zamanda bu dört hastanın ikisinde asid-sfingomyelidaz düzeyi de düşüktü ve yine bu dört hastanın ikisinde aile hikayesi vardı. Bu hastaların Tip1 GH olduğu düşünüldü.

GH düşünülen bu 4 hastanın ikisi (%50 kadın), yaş ortalaması $43,2 \pm 16,7$ (yaş dağılım 20-60 yıl) idi. Hastalar yaş sırasıyla 20 yaş kadın, 46 yaş kadın, 47 yaş kadın, 60 yaş erkek idi.

Hastalardan 2 tanesinde beta-glukoserebrosidaz cut-off değerine göre sınırdışı düşüktü, asid-sfingomyelidaz düzeyleri normal saptandı, bakılan glukoserebrosidaz (GBA) gen analizlerinde de mutasyon saptanmadığı için GH düşünülmedi ve takibe alındı. Bu bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Gaucher Hastalığı İçin Taranan Hastalar

Demografik ve Tarama Özellikleri	Taranan hastalar (n=22)	Tip 1 GH (n=4)
Taranan hasta sayısı, n (%)	22	4 (%18,1)
Yaş ortalaması (Yıl $\pm$ SS)	$38,86 \pm 13,78$	$43,2 \pm 16,7$
Cinsiyet dağılımı, n (%)	11 (% 50)	2 (% 18,1)
Kadın	11 (% 50)	2 (% 18,1)
Erkek	22	4 (% 18,1)
Beta-glukoserebrosidaz, n (%)	15	2 (% 13,3)
Asid-sfingomyelidaz, n (%)	6	4 (% 66,6)
GBA gen taraması, n (%)		

GH: Gaucher hastalığı, K: kadın, E: erkek

Tartışma

GH tanısı genellikle ilk klinik ve laboratuvar bulguların başlamasından birkaç yıl sonra konulabilir. Bu durum ilerleyici semptomların başlangıcı ile karakterize nadir hastalıklarda görülen tipik bir sorundur. Tip 1 GH'nın, klinik prezentasyonu çocukluk çağına erken başlangıçlı formlardan yaşam boyu semptomsuza kadar değişmektedir. İlk semptomlar oldukça değişkendir ve hastalara her yaşta tanı konabilir. Hepatomegali, hastaların % 60-80'inde görülür. Splenomegali, hastaların % 90'ından fazlasında görülür ve bazen masiftir (4,12,13). Aslında, hepatosplenomegali tek klinik işaret olabilir ve GH düşünülmezse gereksiz testlere yol açabilir (14).

Biz de çalışmamızda hepatosplenomegali ile başvurmış gastroenterolojik, hematolojik ve enfeksiyöz açıdan tetkik edilmiş ancak nedeni bulunamamış 22 hastada GH sıklığını araştırmayı amaçladık.

2017'de 11 ülkeyi içeren toplam 1209 hastada yapılan bir çalışmada tip 1 GH için yaş ortalaması 40,4 yıl olarak saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda taradığımız hastaların yaş ortalaması 38,8 yıl olup, GH saptanan hastaların yaş ortalaması literatürle uyumlu olarak 43,2 idi.

GH asit glukoserebrosidazı kodlayan GBA1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu enzimin azaltılmış aktivitesi, özellikle makrofajların lizozomal bölmesinde ortaya çıkan glukozilseramid birikimine neden olur ve bu hücreler "Gaucher hücreleri" olarak adlandırılır (3). GH için tanısı test periferik kan lökositlerinde düşük asit beta-glukozidaz aktivitesinin gösterilmesidir (normal aralık 2,1-5,3 µmol/l/saat). GH teşhisi için altın standart olan enzim aktivitesi, genellikle florometrik bir analizde substrat 4-metilumbelliferil-β-D-glikopiranranid kullanılarak periferik kan lökositlerinde ölçülür (16). Biz de tanıda aynı yöntemlerden yararlandık.

Klinik değişkenlik kısmen spesifik GBA mutasyonları ile açıklanabilir. P.N370S aleli, homozigot veya bileşik heterozigot olduğunda, her zaman Tip 1 GH'a neden olur (17). Çalışmamızda dört hastada gen mutasyonu saptandı, bu hastalardan bir tanesinde bileşik heterozigot gen mutasyonu vardı.

GH tanısında klinik şüphe önemli bir parametredir. Hepatosplenomegali, trombositopeni, anemi, karakteristik kemik lezyonları ve özellikle Tip 2 ve Tip 3 için nörolojik tutulum varlığında GH akla gelmelidir. Sonuç olarak iyi araştırılmış, nedeni bilinmeyen hepatosplenomegalili hastalarda tarama yapıldığında nadir görülen bir hastalık olarak bilinen GH bu grup hastalar için nadir değildir.

Etik onam: Harran Üniversitesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (Karar no: HRÜ/2022/25/28) alındı.

Yazar Katkıları:

Konsept: A.U., Ç.C.

Literatür Tarama: A.U., S.S.

Tasarım: A.U., Ç.C., S.S.

Veri toplama: Ç.C., S.S.

Analiz ve yorum: A.U.

Makale yazımı: A.U., Ç.C., S.S.

Eleştirel incelenmesi: A.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Stone WL, Basit H, Master SR. Gaucher Disease. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022 Jun 7. PMID: 28846219.
2. Özdemir GN, Gündüz E. Gaucher Disease for Hematologists. Turk J Haematol. 2022;39(2):136-139. doi: 10.4274/tjh.galenos.2021.2021.0683. PMID: 35439918; PMCID: PMC9160697.
3. Grabowski GA, Valle DL. Gaucher Disease: Phenotypic and Genetic Variation. In: The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw Hill; 2019.
4. Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, Heraoui D, Rossi-Semerano L, Berger MG, et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:77. doi: 10.1186/1750-1172-7-77. PMID: 23046562; PMCID: PMC3526516.
5. Costello R, O'Callaghan T, Sébahoun G. Gaucher disease and multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2006;47(7):1365-1368. doi: 10.1080/10428190600565453. PMID: 16923570.
6. Zimran A, Gonzalez-Rodriguez DE, Abrahamov A, Elstein D, Paz A, Brill-Almon E, et al. Safety and efficacy of two dose levels of taliglucerase alfa in pediatric patients with Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis. 2015;54(1):9-16. doi: 10.1016/j.bcmd.2014.10.002. PMID: 25453586.
7. Peterschmitt MJ, Burke A, Blankstein L, Smith SE, Puga AC, Kramer WG, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of eliglustat tartrate (Genz-112638) after single doses, multiple doses, and food in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2011;51(5):695-705. doi: 10.1177/0091270010372387. PMID: 20864621.
8. Zimran A, Altarescu G, Philips M, Attias D, Jmoudiak M, Deeb M, et al. Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. Blood. 2010;115(23):4651-4656. doi: 10.1182/blood-2010-02-268649. PMID: 20299511.
9. Jung JW, Choi HY, Huy NX, Park H, Kim HH, Yang MS, et al. Production of recombinant human acid β-glucosidase with high mannose-type N-glycans in rice gnt1 mutant for potential treatment of Gaucher disease. Protein Expr Purif. 2019;158:81-88. doi: 10.1016/j.pep.2019.02.014. PMID: 30822514.
10. Nabizadeh A, Amani B, Kadivar M, Toroski M, Asl AA, Bayazidi Y, et al. The Clinical Efficacy of Imiglucerase versus Eliglustat in Patients with Gaucher's Disease Type 1: A Systematic Review. J Res Pharm Pract. 2018;7(4):171-177. doi: 10.4103/jrpp.JRPP_18_24. PMID: 30622983; PMCID: PMC6298139.
11. Beutler E. Gaucher disease: multiple lessons from a single gene disorder. Acta Paediatr Suppl. 2006;95(451):103-109. doi: 10.1080/08035320600619039.
12. Hill SC, Reinig JW, Barranger JA, Fink J, Shawker TH. Gaucher disease: sonographic appearance of the spleen. Radiology. 1986;160(3):631-634. doi: 10.1148/radiology.160.3.3526400. PMID: 3526400.
13. Neudorfer O, Hadas-Halpern I, Elstein D, Abrahamov A, Zimran A. Abdominal ultrasound findings mimicking hematological malignancies in a study of 218 Gaucher patients. Am J Hematol. 1997;55(1):28-34. doi: 10.1002/(sici)1096-8652(199705)55:1<28::aid-ajh5>3.0.co;2-5. PMID: 9136914.
14. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, Kaplan P, Kolodny EH, Pastores GM, et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. Arch Intern Med. 1998;158(16):1754-1760. doi: 10.1001/archinte.158.16.1754. PMID: 9738604.
15. Zimran A, Belmatoug N, Bembi B, Deegan P, Elstein D, Fernandez-Sasso D, et al. Demographics and patient characteristics of 1209

- patients with Gaucher disease: Descriptive analysis from the Gaucher Outcome Survey (GOS). *Am J Hematol.* 2018;93(2):205-212. doi: 10.1002/ajh.24957. PMID: 29090476; PMCID: PMC5814927.
16. Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;12 Suppl 1:72-81. PMID: 25345088; PMCID: PMC4520262.
 17. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2835-2843. doi: 10.1001/archinte.160.18.2835. PMID: 11025794.