

## Safra taşı ve Gaucher hastalığı birlikteliği: Bir olgu sunumu

Gallstone associated with Gaucher disease: A case report

Önder EKME<sup>1</sup>, Nazım EKİN<sup>2</sup>, Serdar DEĞİRMENÇİ<sup>1</sup>, Muhsin KAYA<sup>2</sup>

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır

*Gaucher hastalığı lizozomal bir enzim olan glukoserebrosidaz eksikliğine bağlı gelişen konjenital sfingolipit metabolizması bozukluğudur. Nöropatiyle beraber olmayan Gaucher hastalığı (Tip-I) kendini hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni ve kemik tutulumuyla gösterir. Tip-I Gaucher hastalığında farklı oranlarda safra taşı varlığı bildirilmiştir. Burada anemi, hepatosplenomegali, safra kesesi taşı, koledok taşı ve akut biliyer pankreatit tanısı konulan hasta sunulmuştur.*

*Gaucher disease is an inherited disorder of sphingolipid metabolism caused by deficiency in the lysosomal enzyme glucocerebrosidase. Type 1 Gaucher disease is characterized by hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia, and bone involvement. Cholelithiasis has been observed among patients with type 1 Gaucher disease with variable frequency. We present a patient with anemia, hepatosplenomegaly, cholelithiasis, choledocholithiasis, and acute biliary pancreatitis.*

**Anahtar kelimeler:** Gaucher hastalığı, safra taşı, pankreatit

**Key words:** Gaucher disease, gallstone, pancreatitis.

### GİRİŞ

Gaucher hastalığı glukoserebrosidaz enziminin eksikliğine bağlı olarak, retiküloendotelial sistem hücrelerinde glukozilseramid birikmesiyle karakterize, otozomal resesif geçişli lizozomal depo hastalığıdır. Klinik olarak santral sinir sistemi tutulumunun yokluğuna (Tip-I) veya varlığı ve şiddetine göre Tip-II ve Tip-III olarak sınıflandırılır. Tip-I (kronik non-nöropatik tip) karaciğer ve dalak büyümesi, anemi, trombositopeni ve kemik tutulumu ile kendini gösterir. Tip-I Gaucher hastalığının klinik seyri, şiddeti ve başlama yaşı oldukça değişken olabilir (1,2).

Karaciğer ve dalak büyümesi Tip-I Gaucher hastalığı olanların %70-80'inde görülmekle beraber, klinik olarak karaciğer tutulumuna bağlı komplikasyon gelişimi oldukça nadir olup, vakaların %5'inden azında görülür (1). Karaciğer tutulumu kendini değişik oranlarda Gaucher hücresi infiltrasyonu, fibrozis ve anormal karaciğer fonksiyon testleriyle gösterir. Bu hastaların biyopsilerinde safra kanallarında artış ve kolestaz görülmez (3). Tip-I Gaucher hastalığı olanlarda normal bireylere göre artmış oranda safra taşı ve safra kesesi hastalığı bildirilmiştir (4).

Burada Tip-I Gaucher hastalığı, safra kesesi taşı, koledok taşı ve biliyer pankreatit tanısı konulan bir vaka sunulmuştur.

### OLGU

On beş gün önce doğum yapan, 29 yaşındaki hasta son üç aydan beri aralıklı devam eden karın ağrısı ve sırt ağrısı nedeniyle başka bir merkezde tetkik edilmiş. Hastada gebeliğin intrahepatik kolestazi düşünülmüş. Ancak hastanın şikayetleri doğum sonrası tekrarlayınca ileri tetkik ve tedavi amacıyla kliniğimize sevk edilmiş. Hastanın son iki gündür devam eden karın ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleri vardı. Öz geçmişinde uzun süre devam eden anemi hikayesi vardı. Soy geçmişinde bir erkek kardeşinde Gaucher hastalığı tanısı vardı. Fizik muayenede patolojik olarak epigastrik bölgede hafif hassasiyet ve sağ kot kenarını 2 cm kadar geçen karaciğer büyümesi ve sol kot kenarını 3 cm kadar geçen dalak büyümesi vardı.

Tam kan sayımında anemi (hemoglobin 9,05 gr/dL, hematokrit %25,9), trombositopeni (trombosit 121.000/mm<sup>3</sup>; normali 150.000-400.000/mm<sup>3</sup>) ve lökopeni (lökosit 2980/mm<sup>3</sup>; normali 4.6-10.2 x10<sup>3</sup>) vardı. Periferik yaymada lokoeritroblastozis, poikilositoz ve yaygın gözyaşı hücreleri mevcuttu. Diğer laboratuvar tetkiklerinde artmış eritrosit sedimentasyon hızı (65 mm/h), düşük albumin (2,9 g/dL; normali 3,5-5,5 g/dL), ve artmış amilaz (1200 IU/ mL, normali 25-125 IU/dL) dışında patoloji saptanmadı. HBsAg, Anti HCV, Salmonella ve Brusella testleri ne-

**Adres:** Muhsin KAYA

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır

Tel: +90 412 248 80 01

E-posta: muhsinkaya20@hotmail.com

**Geliş Tarihi:** 18.09.2013 • **Kabul Tarihi:** 16.12.2013

gatifti. Batın ultrasonografisinde karaciğer ve dalak büyümesi (dalak uzun eksen 16 cm), safra kesesinde hidrops, duvar kalınlığında artma, kesede çok sayıda milimetrik taş, koledok ve intrahepatik safra yollarında genişleme saptandı.

Yapılan kemik iliği biyopsisinin histolojik incelemesinde kemik lamelleri arasında az miktarda ilik seri hücreleri yanında, çok sayıda, geniş eozinofilik sitoplazmalı, PAS boyasıyla pozitif boyama gösteren hücreler saptandı (Resim 1). Kemik imprintinin boyamasında da Gaucher hücreleri saptandı (Resim 2). Demir, retikülin, Massom Trichrom ve musikarmen boyalarıyla birikim izlenmedi. İmmünohistokimyasal inceleme sonrası mevcut geniş eozinofilik stoplazmalı hücrelerin Gaucher hücreleri ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

Mevcut tüm bulgulara göre hastaya Gaucher hastalığı, akut taşlı kolesistit, koledok taşı ve biliyer pankreatit tanısı konuldu.

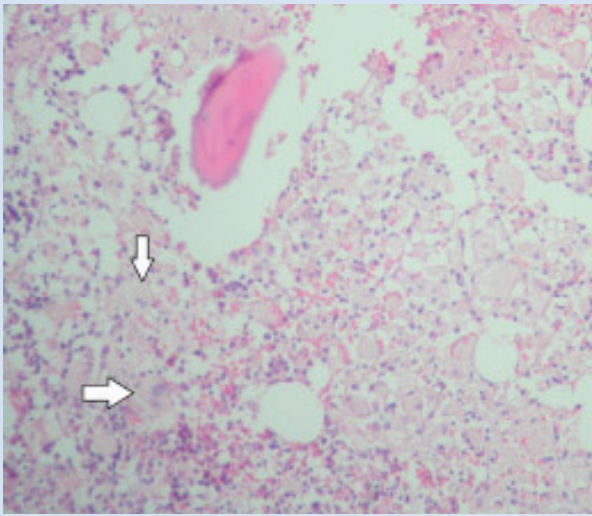
## TARTIŞMA

Görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılmasıyla beraber safra taşları asemptomatik bireylerde giderek daha fazla saptanmaya başlamıştır. Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada safra taşı prevalansı kadınlarda %23,1 ve erkeklerde %18,1 olarak bulunmuş ve taş gelişimi için ileri yaş ve aile hikayesi en önemli risk faktörü olarak saptanmıştır (5). Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 ile 74 yaşları arasında safra taşı prevalansı non-Hispanik beyaz erkeklerde %8,6 ve non-Hispanik kadınlarda %16,6 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada yaş, kadın cinsiyet, doğur-

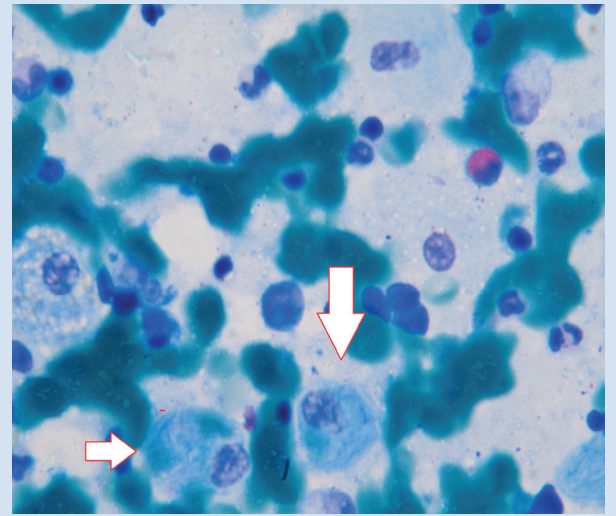
ganlık oranı, aşırı kilo, hızlı kilo verme, hipertrigliseridemi, Gilbert sendromu gibi genetik hastalıklar, bazı ilaçlar ve hormonlar, terminal ileumun çıkarılması ve safra kesesi hipomotilitesi taş gelişimi için risk faktörü olarak saptanmıştır (6). Otopsi bulgularına dayanarak yapılan başka bir çalışmada 40 yaşından büyük olan kadınların %16'sında ve erkeklerin %9'unda safra taşı varlığı bildirilmiştir (7). Almanya'da yapılan geniş bir çalışmada ultrasonografik olarak vakaların %10,1'inde safra kesesi taşı saptanmıştır. Bu çalışmada yaş, beden-kitle indeksi ve düşük serum HDL kolesterol düzeyi ile taş gelişimi arasında doğru ilişki saptanmıştır (8).

Tip-I Gaucher hastalığı olan 323 vakanın 82'inde (%25,4) ultrasonografik olarak safra kesesi taşı veya safra taşına bağlı kolesistektomi hikayesi saptanmıştır. Bu çalışmada aynı yaş grubundaki normal popülasyona göre anlamlı olarak artmış safra taşı insidansı saptanmıştır. Yine tip-I Gaucher hastalığı olan 66 hastanın 21'inde (%32) safra taşı saptanmıştır. Anemi varlığı, daha önce geçirilmiş splenektomi ve karaciğer tutulumu olması bu vakalarda safra taşı gelişimi için önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır (9).

Gaucher hastalığı ile beraber konjenital hemolitik anemi varlığı safra taşı riskini artırır. Ayrıca safra ile glukozilseramid salınımının artması safra taşı oluşumunu artırabilir. Karaciğerden safra tuzu ve fosfolipit salınımının azalması safranin daha fazla litojenik olmasına sebep olabilir. Gaucher hastalığı olan bir vakanın safrasında ve Gaucher hastalığı ile beraber safra yolu tıkanıklığı olan iki hastanın karaciğerinde yüksek seviyede glukozilseramid saptanmıştır (9).



**Şekil 1:** Kesitlerde kemik lamelleri arasında geniş eozinofilik sitoplazmalı, PAS boyasıyla pozitif boyama gösteren Gaucher hücreleri görülmekte (ok) (X100, H&E)



**Şekil 2:** Yaymalarda Gaucher hücreleri (X 1000, Gimsa)

Vakamızda karaciğer ve dalak büyümesi olmakla beraber, karaciğer yetmezliği, hemolitik anemi ve kolestaz bulguları mevcut değildi. Vakamızda safra taşı gelişiminin Gaucher hastalığına bağlı olduğunu kanıtlamak mümkün olmamakla beraber, hastanın nisbeten genç olması ve beraberinde başka bilinen risk faktörünün olmaması nedeniyle, Gaucher hastalığı safra taşı gelişiminde önemli bir risk faktörü olabilir.

Günümüzde doğal formdaki glukoserebrosidaz enzimine göre makrofajlara geçişi yaklaşık 10 kat daha fazla olan modifiye enzim preparatları üretilmiştir (10). İnsan plasentasından elde edilen imigluseraze (Cerezyme) enzimi ile küratif sonuçlar elde edilmiştir. Bu enzim 2 haftada

bir 60 IU/kg, ya da gūnaşırı 2 IU/kg veya haftada 3 kere 2,3 IU/kg gibi dozlarda kullanılabilir ve altı aylık replasman tedavisi sonucunda hastalığın ilerlemesinin yanında organomegali ve pansitopenide bariz düzelmeler gözlenir (11). Vakamızda safra kesesinde taşları olması nedeniyle kolesistektomi ve hastalığın uzun süreli tedavisi için enzim replasman tedavisi planlandı.

Sonuç olarak sebebi izah edilemeyen karaciğer ve dalak büyümesiyle beraber pansitopenisi olan vakaların ayırıcı tanısında Gaucher hastalığı da düşünölmelidir. Gaucher hastalığıyla safra taşı arasındaki ilişki geniş serili kontrollü çalışmalarla araştırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: Clinical features and natural history. *Bailliere's Clin Haematol* 1997; 10:657-89.
2. Weinreb NJ, Andersson HC, Banikazemi M, et al. Prevalance of Type I Gaucher disease in the United States. *Arch Intern Med* 2008; 168:326-7.
3. James SP, Stromeyer FW, Chang C, Barranger JA. Liver abnormalities in patients with Gaucher's disease. *Gastroenterology* 1981; 80:126-33.
4. Pe ´ rez-Calvo J, Bernal M, Giraldo P, et al. Co-morbidity in Gaucher's disease-Results of a nationwide enquiry in Spain. *Eur J Med* 2000; 5:231-5.
5. Chapman BA, Frampton CM, Wilson IR, et al. Gallstone prevalence in Christchurch: Risk factors and clinical significance. *N Z Med J* 2000; 113:46-8.
6. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology* 1999; 117:632-9.
7. Jorgensen T, Rossen K, and Thorvaldsen P. Are autopsy studies reliable in assessing gallstone prevalence in the community? *Int J Epidemiol* 1994; 23:566-9.
8. Völzke H, Baumeister SE, Alte D, et al. Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence. *Digestion* 2005; 71:97-105.
9. Conte D, Fraquelli M, Fornari F, et al. Close relation between cirrhosis and gallstones: Cross-sectional and longitudinal survey. *Arch Intern Med* 1999; 159:49-52.
10. Pastores GM, Milan Petakov M, Pilar Giraldo P, et al. A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. *Blood Cells Mol Dis* 2014; pii: S1079-9796(14)00055-2. (Epub ahead of print)
11. Tsuboi K, Lida S, Kato M, et al. Improvement of splenomegaly and pancytopenia by enzyme replacement therapy against type I gaucher disease: A report of sibling cases. *Int J Hematol* 2001; 73:356-62.