

## Gaucher hastalığı; iki olgu

Gaucher disease; two case

Selim AYDEMİR<sup>1</sup>, Yücel ÜSTÜNDAĞ<sup>1</sup>, Mehmet SERT<sup>2</sup>, Hayriye SAYARLIOĞLU<sup>2</sup>, Sibel YENİDÜNYA<sup>3</sup>, Gamze NUMANOĞLU<sup>3</sup>, Alper TANRIVERDİ<sup>4</sup>

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>1</sup>, İç Hastalıkları Anabilim Dalı<sup>2</sup>, Patoloji Anabilim Dalı<sup>3</sup>, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı<sup>4</sup>, Zonguldak

Gaucher hastalığı beta glukoserozidaz genindeki mutasyon sonucunda gelişen, otozomal resesif kalıtımla geçen, lipit depo hastalığıdır. Mutasyon sonucunda enzim aktivitesindeki azalma sonucunda retikuloendotelial sistemde makrofajlarda glukoserozid birikimi olur. Nörolojik komponenti olup (tip 2 ve 3) olmamasına (tip 1) göre klinik üç subtipi vardır. Hastalar sıklıkla hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni ve kemik ağrıları vardır. Biz birinde siroz gelişmiş iki tip 1 Gaucher hastasını sunduk.

**Anahtar sözcükler:** Gaucher hastalığı, siroz

Gaucher's disease is an autosomal recessive glycolipid storage disorder caused by mutations in the beta glucocerebrosidase gene. This defect leads to reduced enzyme activity with accumulation of glucocerebroside in the macrophages of the reticuloendothelial system. Three clinical subtypes of Gaucher's disease have been described on the basis of the absence (type I) or presence (types II and III) of a neurological component. Type I is the more common subtype. Common presenting features include hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia, and often bone pains. We present two cases with Gaucher disease type 1, one of whom also had cirrhosis.

**Key words:** Gaucher disease, cirrhosis

### GİRİŞ VE AMAÇ

Gaucher hastalığı, beta glukoserozidaz enzim eksikliği ile karakterize, nadir görülen lipit depo hastalığıdır. Otozomal resesif kalıtımla geçer. Monosit ve makrofajlarda glukoserozid birikimi vardır. Sıklıkla kemik iliği, lenf bezleri, karaciğer ve dalağı tutar (1, 2).

Gaucher hastalığının nörolojik tutulum olup olmaması ve nörolojik hastalığa ilerleme durumuna göre 3 subtipi vardır. Tip 1 erişkin formudur ve nörolojik tutulum yoktur. Tip 2 infantil veya akut nöropatik tipidir. Tip 3 juvenil subakut nöropatik tipidir. Her 3 tipte de beta glukoserozidaz enzim eksikliği vardır, ancak farklı mutasyonlar sorumludur (3).

Farklı mutant alellerin varlığına bağlı olarak, Gaucher hastalığında farklı klinik tablolar görülebilir (1, 3). Tip 1 Gaucher hastalığında klinik bulgular erken çocukluk döneminden itibaren tüm yaşlarda başlayabilir. Hastalarda başlıca bulgular hematolojik bozukluklar, hepatosplenomegali ve kemik lezyonlarıdır. Erken çocukluk döneminde başlayan hastalarda prognoz daha kö-

tü seyreder (3). Gaucher hastalığının erişkin döneminde görülen formunda, gastrointestinal tutulumla ait bulgular daha belirgin olabilir (3, 4). Biz bu bildiriye erişkin yaşta Gaucher hastalığı tanısı alan iki kardeşi sunduk.

### OLGU 1

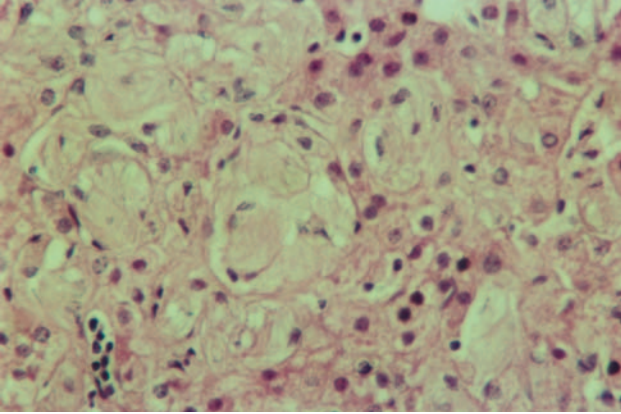
20 yaşında, kadın hasta halsizlik, çabuk yorulma şikayetleri ve hepatomegali olması üzerine polikliniğimize gönderilmişti. Hasta her iki kalça ekleminde hareket kısıtlılığı oluşturmayan ve günlük aktivitelerini engellemeyen hafif ağrılar tariflemekteydi. Hastaya 4 yaşında dalak büyüklüğü nedeni ile splenektomi yapılmıştı. Hastanın fizik muayenesinde solukluk ve midklaviküler hatta kot altında 10 cm ele gelen hepatomegali vardı.

Hastanın yapılan tetkiklerinde: Hemoglobin: 8 gr/dl (normal: 12-18), lökosit: 20600/mm<sup>3</sup> (normal: 4000-10000), trombosit: 228000 (normal: 150000-400000) saptandı. Periferik yaymada lokoeritroblastik tablo görüldü. Sedimantasyon 95 mm/saat idi.

AST: 12 Ü/L (normal: 0-37), ALT: 27 Ü/L (normal: 0-42), GGT: 167 Ü/L (normal: 0-60), ALP: 126 Ü/L (normal: 0-125), albümin: 4,3 gr/dl (normal: 3.4-5.5), Total protein: 7 gr/dl (6.5-8.5 normal:) idi. Total/Direk Bilirubin: 1.1/0.3 mg/dl, protrombin zamanı: 12.1 saniye (normal: 12-14) bulundu. Hepatit markırları (HBs Ag, Anti HCV, anti HIV) negatifti.

Batın ultrasonografisinde karaciğer 250 mm, dalak opere, sağda pelvik bölgede 94x76 mm boyutlarında lobüle konturlu kitle lezyonu görüldü.

Periferik yaymada lökoeritroblastik tablo olan hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliğinde Gaucher hücreleri görüldü. Masif hepatomegalisi olan hastaya yapılan karaciğer biyopsisinde ise bazı alanlarda karaciğer hücreleri ile yer değiştirmiş Gaucher hücreleri görüldü. Siroz bulguları yoktu (Resim 1). Bu bulgular ile hastaya Gaucher hastalığı tanısı konuldu.



**Resim 1.** Büyük büyütmede karaciğerde Gaucher hücreleri (Hemotoksilen eozin boyası, x400)

Hasta pelvik kitle nedeni ile opere edildi. Sol salpingoofektomi yapıldı. Çıkarılan kitlenin patolojik incelemesinde son derece nadir olarak görülen bir over tümörü olan sklerozan stromal tümör saptandı.

## OLGU 2

Aile taramasında 23 yaşındaki erkek kardeşinde kalça eklemünde ağrı ve hareket kısıtlılığı tariflemekteydi. Yaklaşık 3 senedir olan kalça eklemi şikayetleri nedeniyle Pertes hastalığı tanısı almış ve düzensiz nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kul-

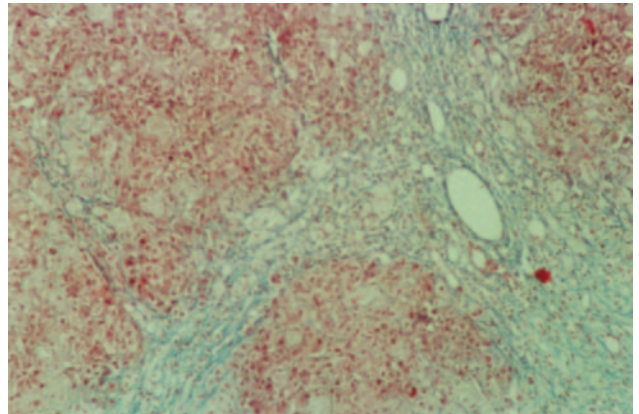
lanmaktaydı. Bu hastaya da 3 yaşında kan hastalığı olduğu söylenerek splenektomi yapılmıştı.

Hastanın fizik muayenesinde, karaciğer midklovikular hatta kot altında yaklaşık 3-4 cm ele geliyordu. Sağ kalçada daha belirgin olmak üzere her iki kalça eklemünde hareket kısıtlılığı vardı.

Hastanın yapılan tetkiklerinde hemoglobin: 13.5 gr/dl, lökosit: 14900 /mm<sup>3</sup>, trombosit: 39000 /mm<sup>3</sup> saptandı. Sedimentasyon: 58 mm/saat bulundu. Periferik yaymada lenfositoz (%45) dışında patolojik bulgu saptanmadı. Atipik hücre görülmedi.

AST: 37 Ü/L, ALT: 18 Ü/L, GGT: 36 Ü/L, ALP: 124 Ü/L, total/direk bilirubin: 1.6/0.4 mg/dl, albümin: 4.1 gr/dl, globulin: 4,7 gr/dl, protrombin zamanı: 14.1 saniye bulundu.

Batın ultrasonografisinde hepatomegali (175mm) dışında patolojik bulgu saptanmadı. Hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliğinde Gaucher hücreleri görüldü. Hepatomegalisi olan hastaya Gaucher hastalığı tutulumu açısından karaciğer biyopsisi yapıldı. Hastanın karaciğer biyopsisinde karaciğer mikroanotamisi bozulmuştu. Parankimde hepatositler arasında dağınık ve guruplar halinde izlenen yuvarlak oval nükleuslu, sitoplazması buruşuk kağıt görünümünde izlenen Gaucher hücreleri izlendi. Bazı alanlarda parankimde fokal nekroz vardı. Portal alanlarda fibroz genişleme, mononükleer hücre infiltrasyonu, pece meal nekrozlar ve safra duktus proliferasyonu gözlemlendi. Proto-portal, porto-satral köprüleşme oluşturan fibrotik alanlar vardı. Tümüyle çevrelenmiş nodül yapısı izlenmemekle birlikte görünüm Gaucher hastalığına sekonder inkomplet septal siroz ile uyumluydu (Resim 2).



**Resim 2.** Karaciğerde portal alanlarda fibroz genişleme ve portal alanlardan parankime doğru uzanan fibroz septasyonlar (Tricrom boyası, x100)

Kalça eklemi sorunları nedeniyle incelenen hastaya bilateral kalça osteonekroz tanısı kondu.

Hastalarımızda beta glukoserobrozidaz enzim seviyeleri düşük bulundu. Genetik incelemede N370S, L444P ve R463C mutasyonları araştırıldı. Her iki hastada da N370S mutasyonu heterozigot olarak saptandı.

## TARTIŞMA

Gaucher hastalığı beta glukoserobrozidaz genindeki değişik mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtımla geçen, nadir görülen lipid depo hastalığıdır. Oluşan mutasyonlar sonucunda beta glukoserobrozidaz enzim aktivitesinde değişik oranlarda eksiklikler meydana gelir ve sonucunda retiküloendotelial sistemde glukoserobrozid birikimi olur (2, 3). Beta glukoserobrozidaz enzimini kodlayan gen 1. kromozomda q21 pozisyonundadır (5-7). Gaucher hastalarında 140'ın üzerinde farklı mutasyon saptanmıştır.

Tip 1 Gaucher hastalığı kronik nonnöropatik tiptir. En sık görülen tiptir. Hastalık hepatosplenomegali, hematolojik bulgular ve kemik hastalıkları ile karakterizedir. Hastalığın şiddetine ve başlangıç yaşına bağlı olarak bazı fenotipik değişiklikler gösterebilmektedir (5).

Gaucher hastalığında belirgin fenotipik heterojenite vardır. Hastalarda semptomlar herhangi bir yaşta başlayabilir. Fakat semptomları 5 yaşın altında başlayan hastalarda prognoz ileri yaşlarda başlayanlara göre belirgin oranda daha kötüdür. Bizim her iki hastada da semptomlar erken yaşta başlamıştı. Bu hastalığın prognozunun daha hızlı olabileceğinin göstergelerinden biridir (3). Önemli başlangıç semptomları hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni ve kemik ağrılarıdır. Hastaların bir kısmında bulgular rastlantısal olarak saptanmaktadır. Bizim hastalarımızdan birinde kemik ağrıları diğerinde ise anemi semptomları belirgindi.

Enzim replasman tedavileri öncesinde hipersplenizm bulgularını kontrol altına almak için splenektomi kullanılmakta ise de bu kemik hastalığını arttırmaktadır. Bu nedenle Gaucher hastalarında splenektomi endikasyonları sınırlıdır. Bizim her iki vakamızda da erken çocukluk döneminde splenektomi yapılmıştı ve her iki hastada da kemik patolojileri bulunmaktaydı. Gaucher hastalığında kemik semptomlarının varlığı en önemli morbidite sebeplerindendir (3). Gaucher hastala-

rında en sık görülen kemik patolojileri kemiğin yeniden yapılanmasındaki bozukluklar (osteoklast disfonksiyonu), osteopeni, litik lezyonlar (osteoblast disfonksiyonu) ve osteonekrozlardır (avasküler nekroz) (3, 8-10). Avasküler nekrozda tedavi seçeneği hastanın hayat kalitesindeki azalma ve ağrının değerlendirilmesi sonrası total kalça protezidir. Erkek hastamızın kalça ağrısı ve hareket kısıtlılığı nedeniyle hayat kalitesinin belirgin bozulması ve günlük aktivitelerini yeterince yerine getirememesi nedeniyle total kalça protezi takıldı.

Hepatomegali hemen tüm hastalarda görülse de karaciğer fonksiyon bozuklukları nadirdir. Siroz oldukça nadir görülmektedir. Masif hepatomegali ise splenektomili hastalarda daha sık görülmektedir. Her iki hastanın da yaklaşık aynı yaşlarda olmalarına ve her ikisine de çocukluklarında splenektomi yapılmış olmasına rağmen, sadece erkek hastada siroz saptanması hastalığın klinik gidişlerinin farklı olabileceğini göstermektedir.

Klasik olarak Gaucher hastalığının tanısı Gaucher hücreleri adı verilen fagositer hücrelerin gösterilmesi ile konulur. Kemik iliği veya diğer dokularda bu hücrelerin gösterilmesi tanıda önemlidir. Fakat günümüzde enzim ölçümleri ile birlikte moleküler analizler tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir. Hastalarda beta glukoserobrozidaz enzim geninde değişik mutasyonlar saptanmıştır. Farklı subtipler arasında genotip fenotip ilişkisi konusunda veriler olsa da kesin değildir (1, 11). Sadece N370S mutasyonu taşıyan hastaların nörolojik bulgular geliştirmedeğince dair görüş birliği vardır (5). Genetik incelemede bizim hastalarımızda da N370S mutasyonu heterozigot olarak saptandı. Enzim ölçümlerinde ise hastalarımızda beta glukoserobrozidaz enzimi eksik olarak bulundu.

1990'lı yılların erken dönemlerinde enzim replasman tedavisinin kullanılmaya başlanması, hastalığın tedavisinde devrim yaratmıştır. Enzim tedavisi ile masif hepatosplenomegalide gerileme ve hematolojik bozukluklarda düzelmeler görülmektedir ve hastalarda hayat kalitesini dramatik olarak düzeltmektedir (7, 10, 12, 13). Ayrıca enzim replasman tedavisi kemik yapısında belirgin düzelmeye sağlar. Fakat daha önceden var olan destrüktif iskelet komplikasyonları geriletmez. Enzim tedavisindeki en büyük sorun ise oldukça pahalı olmasıdır.

Kadın hastamız over kitlesi nedeni ile opere edildi. Sol salpingoofektomi yapılan hastamızda patolojik incelemede son derece nadir görülen bir over tümörü olan overin sklerozan stromal tümörü saptandı. Bu tümör gençlerde daha sık görülmekte ve benign gidişlidir. Tümör rezeksiyon sonrasında tekrar nüks etmez (14). Overin sklerozan stromal tümörü ile Gaucher hastalığının birlikteliği daha önce tariflenmemiştir. Gaucher hastalığı

ile bu tümörün birlikteliği insidental olarak kabul ettik.

Sonuç olarak, Gaucher hastalığının erişkin döneminde görülen formunda gastrointestinal bulgular öncelikli olabilir. Erişkin yaşta hepatomegali ayırıcı tanısında Gaucher hastalığı düşünülmesi gereken hastalıklardan biridir ve bu hastalarda karaciğer biyopsisi yapılarak siroz yönünden değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Whitfield PD, Nelson P, Sharp PC, et al. Correlation among genotype, phenotype, and biochemical markers in Gaucher disease: implications for the prediction of disease severity. *Mol Genet Metab* 2002; 75(1): 46-55.
2. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 1995: 2641-70.
3. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern, et al. Gaucher's disease. *Lancet* 2001; 358(9278): 324-7.
4. Weber JR, Ryan JC. Effects on the gut of systemic disease and other extraintestinal condition. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/ Diagnosis/ Management*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998: 411-38.
5. Alfonso P, Cenarro A, Perez-Calvo JI, et al. Mutation prevalence among 51 unrelated Spanish patients with Gaucher disease: identification of 11 novel mutations. *Blood Cells Mol Dis* 2001; 27(5): 882-91.
6. Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z, et al. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. *Genomics* 1989; 4(1): 87-96.
7. Levin M, Pleskova I, Pastores GM. Gaucher disease: Genetics, diagnosis and management. *Drugs Today (Barc)* 2001; 37(4): 257-64.
8. Bembi B, Ciana G, Mengel E, et al. Bone complications in children with Gaucher disease. *Br J Radiol* 2002; 75 Suppl 1: 37-44.
9. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, et al. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol* 2002; 75 Suppl 1: 2-12.
10. Lebel E, Itzhaki M, Elstein D, et al. Skeletal manifestations in Gaucher disease: presentation and treatment. *Isr Med Assoc J* 1999; 1(4): 267-71.
11. Koprivica V, Stone DL, Park JK, 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.
12. Beutler E. Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997; 10(4): 751-63.
13. Gaucher disease. Current issues in diagnosis and treatment. NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease. *JAMA* 1996; 275(7): 548-53.
14. Marelli G, Carinelli S, Mariani A, et al. Sclerosing stromal tumor of the ovary. Report of eight cases and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76(1): 85-9.