

Homozigot D409H Mutasyonlu Gaucher Hastasında Arkus Aorta, Aort ve Mitral Kapak Kalsifikasyonu; Olgu Sunumu

Arcus Aorta, Aortic and Mitral Valve Calcifications in a Patient with Gaucher's Disease Homozygous for the D409H Mutation; Case Report

Ali Baykan, Sertaç Hanedan Onan,
Sadettin Sezer, Fatih Kardeş*,
Mustafa Kendirci*,
Duran Arslan**, Ertuğrul Mavili***,
Kazım Üzümlü, Nazmi Narin

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Kardiyoloji Bilim Dalı, Çocuk
Metabolizma Bilim Dalı*,
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı**,
Radyoloji Anabilim Dalı***
Kayseri/Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence
Sertaç Hanedan Onan
Köşk Mah. Sırdar Sk. Hisar Sitesi / 4. Daire:8,
Melikgazi, Kayseri, Türkiye
Tel: +90 352 437 49 37/25036
Faks: +90 352 437 52 73
E-posta: hanedansertac@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 16.08.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 19.01.2011

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

ÖZET

Giriş: Gaucher Hastalığında kardiyovasküler tutulum nadirdir. Aort ve mitral kapak kalsifikasyonu bulunan Gaucher hastalarında homozigot D409H nokta mutasyonu tanımlanmıştır.

Olgu Sunumu: Bu yazıda; Gaucher hastalığı tanısı ile izlenmekte iken önemli mitral-aort kapak ve aorta kalsifikasyonu gelişen, korneal tutulumlu, homozigot D409H mutasyonlu, iki kardeşinde kalp kapak hastalığı öyküsü bulunan, enzim replasman tedavisi altında izlenmekte olan ve kardiyovasküler cerrahi için yüksek riskli bulunan 17 yaşında kız hasta sunulmuştur.

Tartışma: Gaucher Hastalığı'nda nadir görülen, ancak yaşam belirleyici olan kardiyovasküler tutulum ve bu olguların korneal opasite ve D409H mutasyonu birlikteliğine dikkat çekilmiştir. (*Güncel Pediatri 2011; 9: 44-6*)

Anahtar kelimeler: Gaucher hastalığı, kalp, kalsifikasyon

SUMMARY

Introduction: Cardiovascular involvement in Gaucher disease is infrequent. D409H point mutation has been defined in patients with aortic and mitral valve calcifications.

Case Report: In this case report, a 17 year-old girl with Gaucher disease, having homozygous D409H point mutation is presented, who has mitral-aortic valve and aortic calcifications with corneal involvement. Her two siblings also had died according to valvular heart disease. Because of having high cardiovascular surgery risk, she is under enzyme replacement therapy.

Conclusion: We aimed to point out the rare but important and vital prognostic cardiovascular involvement associated with corneal opacity and D409H mutation in Gaucher disease. (*Journal of Current Pediatrics 2011; 9: 44-6*)

Key words: Gaucher disease, heart, calcification

Giriş

Gaucher hastalığı (GH); dokularda glukosilseramid birikimi ile karakterize otozomal resesif kalıtılan multi-sistemik bir lipidozdur. Klinik tabloyu sıklıkla hematolojik sistem, iskelet sistemi bulguları, nadiren ise yaşam süresi ve yaşam kalitesini büyük ölçüde etkileyecek olan diğer organ tutulumları belirler (1,2).

Gaucher hastalığında kardiyak tutulum nadir olup, aortanın, aort kapağının, mitral kapağın kalsifikasyonu, perikardiyal kalsifikasyon, restriktif perikardit, miyokardın diffuz Gaucher hücresi ile infiltrasyonuna bağlı kardiyomyopati ve pulmoner tutulumla sekonder pulmoner hipertansiyon şeklinde olabilir (3,4). Akraba evliliği ve D409H mutasyonu bulunan olguların kardiyak tutulum açısından yüksek riskli olduğu belirtilmektedir (5). Kardiyak bulgular yanında, göz hareket bozuklukları, korneal

opasiteler ve geç gelişen nörolojik tutulum ile birlikte olan bu hastalık formu Tip IIIc olarak tanımlanmıştır (4,5).

Bu yazıda; GH tanısı ile izlenmekte iken önemli mitral-aort kapak ve aorta kalsifikasyonu gelişen, homozigot D409H mutasyonu saptanan, Tip IIIc Gaucher olgusu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Anne-babası 2. derecede akraba olan olgu; 10 yaşındayken karın ağrısı, ateş şikayeti ile başvurduğunda; büyüme geriliği, mezokardiyak odakta II/VI° sistolik üfürüm, splenomegali mevcuttu. Ekokardiyografisinde; mitral valv prolapsusu ve hafif mitral yetmezlik saptanmıştı. Beş yıl önce, kardeşlerinde kalp hastalığı olması nedeniyle yapılan tüm pediatrik ve kardiyolojik incelemelerinin normal bulunduğu öğrenilen olguda geçirilmiş romatizmal kardit dışlanamadığından depo penisilin profilaksisi başlandı. Lökosit içi Glukosylceramidaz düzeyi düşük saptanarak GH tanısı alan olgunun, kendisinden büyük iki kardeşi (biri 16 yaşında, diğeri 20 yaşında iken) kalp kapak hastalığı nedeniyle kaybedilmişti.

İlk göz muayenesi normal bulunan olgunun 11 yaşında göz muayenesinde kornea stromasında bilateral depo hücreleri görüldü, punktal keratit saptandı. GH tanısı ile izlenen hastanın kapak tutulumunun dört yıl içinde ikinci derece aort ve mitral yetmezliğe progresyonu GH'e sekonder olarak düşünüldü, penisilin profilaksisi sonlandırıldı. 16 yaşında ciddi vertebral osteopeni saptandı. Halen 17 yaş 4 aylık olan

hastada; NYHA (New York Heart Association)'ya göre sınıf II kalp yetersizliği bulguları mevcut. Ekokardiyografide aort kapağında hiperekojen görünüm, ikinci derecede aort yetmezliği, aort kapağı düzeyinde 50 mmHg basınç farkı, mitral kapakta kalınlaşma, deformite, mitral anulusta daralma, ikinci derece mitral yetmezliği, mitral stenoz, sol ventrikül kas kitlesinde hafif hipertrofi ve sol ventrikül çıkışında hafif daralma izlendi. Bilgisayarlı tomografisinde aort-mitral kapaklarda, arkus aortada truncus brachiocephalicusun ostiumunu da içeren yaygın kalsifikasyon saptandı (Şekil 1,2).

Korneal tutulum devam etti. Okuler motor anomali yoktu. Nörolojik muayenesi normal sınırlardaydı. Kranial MR anjiyografide serebral damarlar normal bulundu.

Mutasyon analizinde; c.84-85insG, IVS2, N370S, V394L, L444P, A456P, R463C, D409H, R496H, V460V araştırıldı. D409H mutasyonu homozigot bulundu.

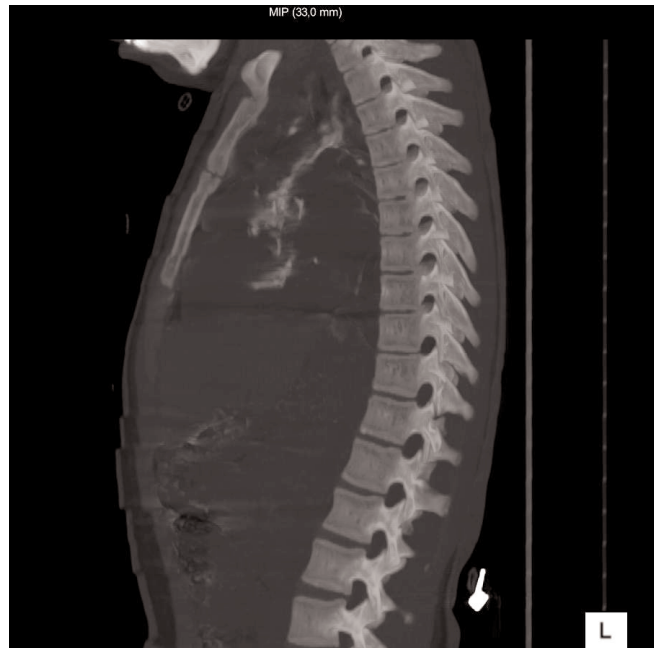
Mitral, aort kapaklarına prostetik kapak replasmanı ve kalsifik aortaya aortoplasti için cerrahi uygulaması yüksek riskli bulunan hastaya rekombinant Glukosylceramidaz enzim replasman tedavisi (ERT) başlandı. Halen izlenmektedir.

Tartışma

D409H mutasyonunu homozigot taşıyan Gaucher olgularının, aortik tutulum, hidrosefali ve okulomotor tutulum gibi göz hareket bozuklukları ile birlikteliğine dikkat çekilmiştir. Söz konusu mutasyonun heterozigot varlığında bile belirgin göz hareket kusurları ile ilişkisi üze-



Şekil 1. Olgunun toraks BT'sinde koronal kesitte yaygın kardiyak, aortik kalsifikasyon



Şekil 2. Olgunun toraks BT'sinde sagittal kesitte yaygın kardiyak, aortik kalsifikasyon

rinde durulmuştur (4,6,7). Kardiyak tutulumlu GH, yaşa-
mı tehdit eden bir GH varyantıdır.

Gaucher hastalığı 1. kromozomun kısa kolunda yer
alan glukoserebrosidase geninin heterozigot ya da homo-
zigot farklı mutasyonları sonucu oluşur (6,7). GH'da en sık
bildirilen mutasyonlar N370S ve L444P'dur. Türkiye'de iki
farklı bildiride D409H, sırasıyla %4,3 ve %10,7 oranları ile
üçüncü sırada yer alan mutasyon olarak saptanmıştır (7,8).

Gaucher hastalığının üç klinik şekli mevcuttur: Tip 1,
en sık görülen, nonnöronopatik hastalık; Tip 2 akut nöro-
nopatik hastalık; Tip 3 nörolojik bulguların geç başladığı
kronik seyirli, subakut nöronopatik hastalık şeklindedir (1).

Abrahamov ve ark. okulomotor apraxi ve hafif klasik
hastalık bulguları ile prezente olan yaşları 2-20 yıl olan
12 Gaucher hastasını içeren serilerinde, tüm olgularda
kardiyak tutulum ve homozigot D409H nokta mutasyonu
saptamışlardır. Bu olgulardan aortik kapak replasmanı
yapılan iki olgu ve 16 yaşında bir kardeş aniden kaybe-
dilmişdir (9). Benzer fenotipik özellikte hastalar olgu bil-
dirileri şeklinde yayınlanmış ve daha sonra bu tablo GH
Tip IIIc olarak tanımlanmıştır (4,6).

Tip IIIc olgularda bildirilen hidrosefali, ek bir nörolo-
jik tutulum ve okulomotor apraxi hastamızda saptanma-
dı. D409H mutasyonu homozigot bulunan olgumuzun
kardeşlerinde sinir sistemi tutulumunu düşündürtecek
klinik tariflenmiyordu ancak ayrıntılı nörolojik değerlen-
dirmeleri yapılmamıştı. Olgumuz; hafif klasik hastalık
bulguları yanında ciddi kardiyak kalsifikasyon, korneal
opasitesi ile nörolojik tutulum ve okulomotor apraxi bu-
lunmayan ya da ilerleyen yıllarda nörolojik tutulumu ge-
lecek bir Tip IIIc olgusu olarak tanılandı.

George ve ark. iki kardeşi valvuler kalsifikasyon ve kalp
yetersizliği ile kaybedilmiş 17 yaşında, mitral-aort kapaklar
ve arkus aortada yaygın kalsifikasyon kliniği, korneada
santral opasitesi ile olgumuza oldukça benzer bir Gaucher
hastasını bildirmişlerdir. Serebral incelemeleri normal bu-
lunan olguya ERT başlanmış, aortik ve mitral kapak replas-
manı, ascendan aorta replasmanı, koroner arterlere greft
uygulanarak başarı ile tedavi edilmiştir (3).

Enzim replasman tedavisinin; tip I GH olgularında retikü-
loendotelyal sistem, iskelet sistemi bulguları ve büyüme
üzerine olumlu etkisi yanında yaşam kalitesini iyileştirici et-
kisi bilinmektedir. Tedavinin tip 2, 3 GH'da nörolojik progres-
yonu durdurmadığı, ağır organ tutulumu olan Tip 3 GH'da
seçilmiş olgularda yüksek dozlarda kullanılabileceği belirtil-
mektedir. Kardiyak komplikasyonları önlemedeki etkileri ise
henüz kesin olarak bilinmemektedir. Ancak; literatürde ol-
gumuza benzer kardeş tutulumları olan, kardiyak kalsifikas-
yonlarla giden olgularda ERT verildiği görülmüştür (3,9). Ol-
gumuzun kardiyak tutulumu ciddi düzeyde ve iki kardeşi
benzer tabloda kaybedilmiş olduğundan, etkilenmiş doku-

nun cerrahi suture edilebilirliğinin yüksek riski nedeniyle
kapak replasmanı ve aortoplasti cerrahisi yapılamadığın-
dan, ilerlemenin durdurulması amacıyla ERT başlanmıştır.

Gaucher hastalığı tanısı öncesi hastamızın kapak
yetmezlikleri geçirilmiş muhtemel bir romatizmal kalp
hastalığına sekonder olarak düşünülmüştü. GH tanısı
sonrası kapak tutulumu etyolojisi kesinleşmiş oldu. Va-
kanın kardeşlerinin de muhtemel Gaucher hastası oldu-
ğu ve GH'ın kardiyak tutulumu nedeniyle kaybedildikleri
düşünülmüştür. GH gibi depo hastalıklarının nadir de ol-
sa çocukluk yaş grubunda nonromatizmal kapak patolo-
jilerinin altında yatabileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak; GH'da kardiyak tutulum nadir ancak ya-
şam belirleyici bir klinik oluşturur. Tip IIIc GH olgularında,
homozigot D409H mutasyonu, korneal opasite birlikteliği be-
lirgindir. Bu fenotipin bir özelliği olarak bildirilmiş olan oku-
lar hareket kusurları, nörolojik tutulumun eşlik etmediği ol-
gular bulunabilir. Hastalığın erken tanınması önemlidir ve
hayatı tehdit eden kardiyovasküler komplikasyonları önle-
mede ERT'nin yeri konusunda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D, Editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill; 2001.p.3635-68.
2. Mankin HJ, Trahan CA, Barnett NA, Laughead J, Bove CM, Pastores GM. A questionnaire study for 128 patients with Gaucher disease. Clin Genet 2006;69:209-17.
3. George R, McMahan J, Lytle B, Clark B, Lichtin A. Severe valvular and aortic arch calcification in a patient with Gaucher's disease homozygous for the D409H mutation. Clin Genet 2001;59:360-3.
4. Bohlega S, Kambouris M, Shahid M, Al Homsy M, Al Sous W. Gaucher disease with oculomotor apraxia and cardiovascular calcification (Gaucher type IIIc). Neurology 2000;55:741-2.
5. Brautbar A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Elstein D, Zimran A. Gaucher disease in Arab patients at an Israeli referral clinic. Isr Med Assoc J 2008;10:600-2.
6. Pasmanik-Chor M, Laadan S, Elroy-Stein O, Zimran A, Abrahamov A, Gatt S et al. The Glucocerebrosidase D409H Mutation in Gaucher Disease. Biochem Mol Med 1996;59:125-33.
7. Emre S, Gürakan F, Yüce A, Rolf A, Scott R, Özen H. Molecular analysis of Turkish Gaucher disease patients: Identification of novel mutations in glucocerebrosidase (GBA) gene. Eur J Med Genet 2008;51:315-21.
8. Ezgu F, Hasanoglu A, Okur I, Biberoglu T, Eminoglu T, Dogan H. Rapid screening of 10 common mutations in Turkish Gaucher patients using electronic DNA microarray. Blood Cells Mol Dis 2008;40:246-7.
9. Abrahamov A, Elstein D, Gross-Tsur V, Farber B, Glaser Y, Hadas-Halpern I, et al. A new Gaucher disease variant characterized by progressive calcification of heart valves and an unique genotype. Lancet 1995;346:1000-3.