

Gaucher Hastalığı-Nöronopatik Tip 3-Olgu Sunumu

Halit Özkaya¹, Gökhan Aydemir¹, Abdullah Barış Akcan¹, Mustafa Kul¹, Ferhan Karademir¹, Seçil Aydınöz¹, Selami Süleymanoğlu¹

¹GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Gaucher hastalığı, retiküloendotelial sistem (RES) hücreleri içinde glukozilseramid birikiminin neden olduğu, lizozomal glukoserebrosidaz enzim eksikliğine bağlı otosomal resesif geçişli bir depo hastalığıdır. Monosit ve makrofaj lizozomlarında biriken glukoserebrosid birçok organı, sıklıkla da kemik iliği, lenf bezleri, karaciğer ve dalağı infiltre eder ve multisistemik bulgulara yol açar. Gaucher hastalığının nörolojik tutulum olup olmaması ve nörolojik hastalığa ilerleme durumuna göre 3 alt tipi bulunmaktadır. Tip 1 erişkin formu olup, nörolojik tutulum görülmez. Tip 2 infantil veya akut nöronopatik tip, Tip 3 juvenil subakut nöronopatik tipidir. Enzim ve gen tedavilerindeki ilerlemeler ile küratif tedavisi gündeme gelen, ender bir genetik bozukluk olan Gaucher hastalığı, kliniğimizde saptanan bu olgu ile birlikte yeniden gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Gaucher hastalığı, glukoserebrosidaz, tedavi, nöronopatik Tip 3

GAUCHER DISEASE-NEUROPATHIC TYPE 3-CASE PRESENTATION

ABSTRACT

Gaucher disease is an autosomal resesive, lysosomal storage disease, characterized by glycosylcerebroside deposition in reticulo-endothelial cells, due to deficiency of lysosomal glucocerebrosidase. Glucocerebroside accumulated in lysosomes of monocytes and macrophages, frequently infiltrates many organs such as the bone marrow, lymph nodes, liver and spleen and causes multisystemic symptoms. In Gaucher disease, according to neurological involvement and the progress of neurological disease there are 3 sub-types. Type 1 adult form where there is no neurological involvement, Type 2, infantile or acute neuropathic and Type 3, subacute juvenile neuropathic type. Enzyme and gene therapy are new curative therapies for Gaucher disease and due to it's rarity, we present a case report and reviewed the disease

Key words: Gaucher disease, glucocerebrosidase, treatment, neuropathic Type 3

Gaucher hastalığı glukoserebrosidaz enzimi eksikliği sonucu meydana gelen ve RES 'de glukozilseramid birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Klinik olarak 3 tipi mevcuttur. Tip 1 kronik nonnöronopatik tip, Tip 2 akut infantil nöronopatik tip, Tip 3 juvenil tip veya subakut nöronopatik tip'tir. İnsidansının 1/100.000 olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 2.3/1.000.000 sıklık tespit edilmiştir (1) Tip 3'de L444P mutasyonunun homozigot olması karakteristiktir. Lipid biriken hücrelerin tipik morfolojik ve histolojik görünümünden dolayı Gaucher hücreleri adı verilir. Gaucher hücreleri kemik iliği, dalak, karaciğer,

akciğer ve lenf bezlerinde bulunur. Subakut nöronopatik tip (Norrbottnian Tipi) en sık kuzey İsveç'te ve Polonya kökenlilerde rastlanır. 10 yaşa doğru ortaya çıkar. Santral sinir sistemi bulguları yanında organ tutulumu vardır. Davranış bozukluğu, nöbetler, ataksi, periferik nöropati, miyoklonus, oftalmopleji, ekstrapiramidal ve serebral belirtiler ve demans bulunur. Patterson ve arkadaşları (2) Gaucher hastalığı Tip 3A'nın miyoklonus, demans ile karakterize olduğunu ve Tip 3B'nin erken dönemde ortaya çıkan izole horizontal bakış paralizisi, agresif sistemik hastalık ve ilerleyici iskelet deformiteleri ile karakterize olduğunu bildirmişlerdir. Tip 3C ise kardiak valvüler kalifikasyonlar, katarakt, hidrosefali ile karakterizedir ve Tip 4 olarak da adlandırılır.



Şekil 1. Olgunun fizik muayenesinde saptanan hepatosplenomegali.



Şekil 2. Olgunun karaciğer (solda) ve dalak ultrasonografisinde hepatosplenomegali görülmektedir.

Olgu sunumu

Olgunun öyküsünden 29 yaşında gravida 1, para 1 aneden son adet tarihine göre 40 haftalık c/s ile 4220 gram doğduğu, 1.derece akraba evliliği mevcut olduğu öğrenildi (teyze çocukları). Akraba çocuklarında sebebi aydınlatılmayan ve erken çocukluk çağlarında görülen ölüm hikayesi mevcuttu. Olgunun öyküsünden , 9 ay anne sütü aldığı ve 5. aydan sonra hazır mama ve ek gıdalara başladığı , destekli oturmanın 6 ay civarında, desteksiz oturmanın 8 ay civarında olduğu, konuşmanın 10-11 ay civarında olduğu ancak düzensiz olduğu, yürümenin 18 ay civarında olduğu ve yürüme bozukluğu mevcut olduğu öğrenildi. Otururken ayağa kalkmada zorluk çeken ve kemik ağrıları mevcut olan olgunun ayak tabanlarının bilateral içe basması ve kemik ağrıları olması üzerine ortopedi polikliniğinde takibe alındığı öğrenildi. Gözlerde içe bakış deformitesi ve şaşılık mevcuttu. Bu nedenle göz kliniğinde opere edilen olgu halen gözlük kullanmaktadır. Karın şişkinliğinin bebeklik döneminden itibaren sürekli arttığı ve bu şikayetle başvurduklarında yapılan fizik muayenesinde hepatosplenomegali saptandığı öğrenildi. Olgumuz iki kez bronşiolit, bir kez bronkopnömoni, bir kez pnömoni

atağı geçirdi. Hastanın 3 yaş 5 aylık iken yapılan fizik muayenesinde kilosu 9 kg (<3. persentil), boyu 82 cm (<3.persentil) idi. Hepatosplenomegalisi mevcut idi. Karaciğer midklavicular hatta kosta kenarını 5 cm aşılıyordu. Dalak midklavicular hatta 5 cm ele geliyordu (Şekil)

Hastanın 3 yaş 5 ay iken yapılan karaciğer ve dalak ultrasonografisinde karaciğer hacmi 442 ml (N 340), dalak hacmi 64 ml idi (N 32) (Şekil 2) (Tablo 1).

Hastada horizontal bakış paralizisi ve horizontal nistagmusu vardı. Ayrıca strabismusu mevcuttu. Nörolojik muayenesinde bilinci açık, nöromotor gelişimi yaşına göre geri idi. Diğer kranial sinirlerin muayenesi tabii idi. Ayrıca kas tonusu muayenesi tabii, DTR normoaktif idi. Patolojik refleks ve klonus saptanmadı. Konuşması ve yürümesi yaşına göre geri idi. Yapılan Denver gelişimsel tarama testinde 2 yaş ile uyumluydu ve yaşına göre gerilik saptandı. Hastada anemi, lökopeni ve trombositopeni saptanması üzerine yapılan kemik iliği incelemesinde normosellüler heterojen kemik iliği ve her üç seride kesintisiz maturasyon saptandı. Depo hücreleri ve histiositler saptandı. Lizozomal depo

Tablo 1. İmiglycerase (B glukocerebrosidase analogu) ile ERT öncesi ve sonrası karaciğer, dalak boyutları ve kan parametreleri.

Yaş	Yaşa göre ortalama karaciğer hacmi(ml)	Hastanın karaciğer hacmi (ml)	Yaşa uygun ortalama dalak hacmi (ml)	Hastanın dalak hacmi(ml)	Hemoglobin gr/dl.	Platelet sayısı/(mm ³)
2 yaş 10 ay	408	530	33	66	8.3	135.000
3 yaş 1 ay	442	618	39	109	9.9	161.000
3 yaş 5 ay	340	442	32	64	7.8	78.000
3 yaş 4 ay	Enzim replasman tedavisi başlanması (Cerezyme)					
4 yaş 4 ay	459	550	43	116	10.5	230.000
6 yaş 3 ay	612	550	54	94	10.9	220.000
6 yaş 10 ay	680	612	63	75	11.5	230.000
9 yaş 10 ay	850	850	75	76	13.7	312.000

hastalıklarının tanı ve tedavi izlemi amacıyla yapılan testlerde Beta glukozidoz 0.5 $\mu\text{mol/L}$ (Normali 1-5) saptandı. Bu bulgu Gaucher hastalığı ile uyumlu idi. Beta galaktosidoz 169 $\mu\text{mol/L}$ (100-400), plazma kitotriozidaz 12.020 $\mu\text{mol/L}$ (4-80), plazma glukozilseramidaz 4.8 $\mu\text{mol/L}$ (1.9-4.6), tartara dirençli asit fosfataz 77 $\mu\text{mol/L}$ (11-30), mutasyon analizi L444P/L444P saptandı. Hastada nörolojik bulguların saptanması, mutasyon analiz tahlil sonuçlarının tip 3 ile uyumlu olması üzerine olguya Gaucher hastalığı tip 3 tanısı kondu. Hastaya glukoserebrosidaz (glukozilseramidaz) ile enzim replasman tedavisi 60 İU/kg/doz 15 günde bir uygulanmak üzere başlangıçta 1200 İU/ay daha sonra 1600 İU/ay başlandı. Enzim replasman tedavisinden (ERT) 3 ay önce karaciğerin uzun aksı 130 mm, dalağın uzun aksı 200 mm idi, ERT tedavisinden 5 ay sonra karaciğerin uzun aksı 118 mm'ye, dalağın uzun aksı 185 mm'ye geriledi. 4 yaş civarında yapılan Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA, Çifte Enerjili X Işını Absorpsiyometrisi) analizinde Z Skoru -4.09, T skoru -4.73 saptandı. Bu bulgular osteoporoz ile uyumlu idi. Hastaya ERT tedavisi başladıktan sonra 3 ay sonra yutma güçlüğü, yürüme bozukluğu ve kemik ağrıları kayboldu. Hematolojik incelemelerde ERT öncesi Hb: 7.8 gr/dl, platelet 78.000 / mm^3 saptanırken, 6.5 yıl ERT tedavisi sonrası Hb 13.7 gr/dl, platelet 312.000 / mm^3 saptandı. ERT öncesi olgumuzun boyu ve kilosu 3. persentil altında iken 6.5 yıllık ERT sonunda hem boyu hem kilosu 25-50 persentil düzeylerine ulaştı. Halen 9 yaş 10 aylık olan olgumuzun nöromotor gelişimi yaşı ile uyumludur.

Tartışma

Gaucher hastalığında nörolojik tutulum ilk kez Miller ve ark. tarafından üç yetişkin kardeşte tarif edilmiştir (3). Dreborg ve arkadaşları ilk kez Tip 3'lü Gaucher hastalarında "Norrboten Bölgesi"ni tarif etmişlerdir (4). Kuzey İsveç'te bir yerleşim birimi olan Norbotnian bu grup hastaların ilk tarif edildiği bölgedir. Bu hastalarda hastalığın ortalama başlangıç yaşı 2.5 yaştır (8-14.5 yaş). Etkilenen hastalarda normal zeka, kısa boy, hepatosplenomegali vardır. Hastalarda daha sonra anormal göz hareketleri ve bazılarında da havaleler gelişebilir. ERT tedavisinin anemi, lökopeni ve splenomegali gibi hematolojik parametreleri düzelttiği literatürde rapor edilmiştir (5). Erikson ve arkadaşları tip 3 Gaucher hastalarında horizontal bakış anormalliklerini, konjenital okülomotor apraksiyi, şaşılığı, beyaz retinal infiltrasyonları ve miyopiye tarif etmişlerdir (6). Tip 3 Gaucher hastalığında kemik iliği transplantasyonunun faydalı etkileri olduğunu ilk kez Svennerholm ve arkadaşları tarif etmiştir (7). Erikson ve arkadaşları

glukozilseramidaz infüzyon tedavisinin 13-29 aylık infantlarda hepatosplenomegaliyi ve hematolojik parametreleri düzelttiğini rapor etmişlerdir (8). Rice ve arkadaşları 2.5 yıl boyunca haftada 2 kez 60 İU/kg enzim tedavisi ile nörolojik bulguları gerileyen 5 yaşında tip 3 Gaucher hastası tarif etmişlerdir. Ancak aynı tedavi 14 ve 41 yaşındaki diğer 2 hastada faydalı olmamıştır (9). Vellodi ve arkadaşları nöronopatik Gaucher hastalığının tedavisinde Avrupa konsensusunu rapor etmişlerdir. Bu raporda ERT'nin (glükoserebrosidaze) makrofajları hedef alması gerektiği, infüzyon yöntemi ile verilmesinin hem nöronopatik hem de nonnöronopatik Gaucher hastalarında sistemik tutulumu azalttığını, hastanın yaşam kalitesini artırdığını bildirmişlerdir. Raporda ERT'nin hastayı stabilize ettiği, hastalığı yavaşlattığı ve klinik bulguları geriye döndürdüğü bildirilmiştir (10). Koprivica ve arkadaşları L444P homojen mutasyonunun Tip 3 Gaucher hastalığı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (11). Bizim olgumuzda da yapılan tahlillerde L444P homojen mutasyon saptandı. Park ve arkadaşları Tip 3A Gaucher hastalığına bağlı ilerleyici myoklonik epilepsisi olan 16 hastayı incelemiş ve 14 farklı mutasyon tanımlamışlardır (12). Tip 3B erken dönemde ortaya çıkan izole horizontal bakış paralizisi, agresif sistemik hastalık ve ilerleyici iskelet deformiteleri ile karakterizedir ve olgumuzun klinik ve laboratuvar bulguları Gaucher tip 3B ile uyumludur. Vellodi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Gaucher Tip 3 lü hastalarda ERT ile karaciğer ve dalağın boyutlarında %30 ile %40 azalma saptamışlardır (10). Biz de takip ettiğimiz olguda karaciğer ve dalak boyutlarında anlamlı küçülme belirledik. Aynı çalışmada plazma kitotriozidaz aktivitesinde 28 ay tedavi sonucunda splenektomi yapılanlarda %50-54, yapılmayanlarda %72-80 oranında azalma saptanmıştır. Olgumuzda 6.5 yıllık ERT sonucunda plazma kitotriozidaz aktivitesi 77'den 27.2 ye gerileyerek (N: 4.3-12.2) %65'lik azalma saptandı. İskelet sisteminin görüntülenmesi takiplerinde (femur, torakolomber grafi, CT, MRI) ERT süresince hastalığa ait ilerleme saptanmadı. Göz bulguları (okülomotor apraksi, içe bakış deformitesi, horizontal bakış paralizisi tedavinin 12. ayı civarında düzeldi. Hastamıza erken tanı konması, splenektomi yapılmamış olması, ERT'ne erken başlanması literatürle uyumlu olarak prognozun aynı tipte ileri yaşta tanı konan hastalara kıyasla daha iyi olmasını sağlamıştır (10,11,12,13,14,15). Literatürde yeni tedavi ajanları denemeye başlanmıştır. N-Butyldeoxyojirimycin (miglustat), bu amaçla kullanılan alternatif bir ajandır (16,17).

Kaynaklar

1. Ozkara HA, Topcu M. Sphingolipidoses in Turkey. *Brain Dev* 2004;26: 363-366.
2. Patterson MC , Horowitz M , Abel RB, Currie JN, Yu KT, Kaneski C, et al.: Isolated horizontal supranuclear gaze palsy as a marker of severe systemic involvement in Gaucher's disease. *Neurology* 1993; 43: 1993-1997.
3. Miller JD, McCluer R, Kanfer JN. Gaucher's disease: neurologic disorder in adult siblings. *Ann Intern Med* 1973; 78: 883-887.
4. Dreborg S, Erikson A, Hagberg B (1980) Gaucher disease-Norrbottnian type. I. General clinical description. *Eur J, Pediatr* 133:107-118
5. Tibblin E, Dreborg S, Erikson A, Hakansson G, Svennerholm L. Hematological findings in the Norrbottnian type of Gaucher disease. *Europ J Pediatr* 1982; 139: 187-191.
6. Erikson A, Wahlberg I. Gaucher disease--Norrbottnian type: ocular abnormalities. *Acta Ophthal* 1985; 63:221-225.
7. Svennerholm L, Erikson A, Groth CG, Ringden O, Mansson JE. Norrbottnian type of Gaucher disease--clinical, biochemical and molecular biology aspects: successful treatment with bone marrow transplantation. *Dev. Neurosci* 1991; 345-351.
8. Erikson A, Astrom M, Mansson JE. Enzyme infusion therapy of the Norrbottnian (type 3) Gaucher disease. *Neuropediatrics* 1995; 26: 203-207.
9. Rice EO, Mifflin TE, Sakallah S, Lee RE, Sansieri CA, Barranger JA. Gaucher disease: studies of phenotype, molecular diagnosis and treatment. *Clin Genet* 1996; 49: 111-118.
10. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel E, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 319-327.
11. 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: 1777-1786.
12. Park JK, Orvisky E, Tayebi N, Kaneski C, Lamarca ME, Stubblefield BK, et al. Myoclonic epilepsy in Gaucher disease: genotype-phenotype insights from a rare patient subgroup. *Pediatr Res* 2003; 53: 387-395.
13. Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87: 1913-1916.
14. Kaplan P, Mazur A, Manar O, Chorrow J, Esplin J, Gribble JT, et al. Acceleration of retarded growth in children with Gaucher disease after treatment with alglucerase. *J Pediatr* 1996; 129: 149-153.
15. Aksu T, Ezgü FS, Tümer L, Gündüz M, Hasanoğlu A. Okülomotor Apraksi ile Başvuran Tip 3 Gaucher Hastasında Yüksek Doz imiglucerase Tedavisinin Sonuçları. *Türkiye Klinikleri (J Pediatr Sci)* 2005;1:12-14.
16. Accordo A, Pensiero S, Ciana G, Parentin F, Bembi B. Eye movement impairment recovery in a Gaucher patient treated with miglustat. *Neurol Res Int* 2010; 358534. Epub Sep 26.
17. Cox TM. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. *Biologics* 2010; 4: 299-313.