

Gaucher Hastalığı

Hasan MAĞIN, Uğur ERSOY, Haluk ŞAVLI

Haydaraşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Dahiliye Kliniği, İstanbul

GİRİŞ

Gaucher hastalığı, kalıtsal geçiş gösteren metabolik hastalıklardan, lizozomal depo hastalıklarının en sık görülen tipidir. İlk kez 1882’de Gaucher tarafından tanımlanan hastalığın; 1965’de Brady ve arkadaşları tarafından ‘glukoserebrosidaz’ denilen bir lizozomal enzim eksikliğine bağlı olduğu bulunmuştur (1, 2). Hastalık, bu enzim eksikliğinden dolayı, makrofajlarda glukoserebrosidin birikmesi ile karakterizedir (3). Hasta yaşına, enzim eksikliğinin derecesine ve klinik bulgulara göre üç tipe ayrılır. Tip 1 (erişkin veya kronik non-nöropatik tip), tip 2 (akut nöronopatik veya infantil tip), tip 3 (subakut nöronopatik veya juvenil tip) (1, 2).

Son yıllarda, güvenli ve etkili enzim replasman tedavisi geliştirilen ilk lizozomal depo hastalığı olmasından dolayı, Gaucher hastalığı, intra sellüler enzim eksikliği olan hastalıkların tedavi yaklaşımları açısından prototip haline gelmiştir.

EPİDEMİYOLOJİ VE GENETİK

Tüm etnik gruplarda görülebilmesine rağmen, Gaucher hastalığı en sık İsveç’teki Norbattrian popülasyonu ile İsrail’deki Ashkenazi Yahudi toplumunda, 400 ile 865 kişide bir sıklıkla görülür (4). Genel toplumda insidansı 1/40.000-1/60.000 arasındadır (5, 6). Ül-

kemizde Hacettepe eksenli yapılan bir çalışmada, 2,3/1.000.000 sıklık tespit edilmiştir (7).

Otozomal resesif geçiş gösteren Gaucher hastalığında, glukoserebrosidaz enzimini kodlayan gen, 1. kromozomda yer almaktadır. 100 den fazla mutasyon tespit edilmiştir ve bunların çoğu nokta mutasyonlarıdır (8). En sık saptanan mutasyonlar N370S ve 84GG mutasyonlarıdır ve genetik ile hastalığın ciddiyeti arasında korelasyon bulunmamaktadır (9).

PATOFİZYOLOJİ

Glukoserebrosidaz enzimi, hücre membranlarında bulunan kompleks sfingolipidlerin yıkımında ara yıkım ürünü olan glukoserebrosidi glukoz ve seramide parçalar. Bu enzimin eksikliğinde, apoptotik ve senesent hücreleri parçalayan makrofajların lizozomlarında glukoserebrosid birikir. Lipidle yüklü bu makrofajlar, Gaucher hücreleri olarak adlandırılır. Makrofajlar özellikle, karaciğer, dalak, kemik iliği ve daha az sıklıkla akciğerlerde bulunur ve bu organlar, glikolipidlerin birikeceği yerlerdir.

Dokularda birikmiş olan lipid yüklü depo hücreleri, Gaucher hastalarında görülen bütün semptom ve bulguları açıklayamadığı için, glukoserebrosidin mak-

rofağların aktivasyonuna neden olarak, sitokinlerin salınımını indüklediğı ve enflamatuar cevaba yol açtığı öne sürülmüştür. Gaucher hastalarının serumlarında IL-1 β , IL-6, IL-10 ve M-CSF seviyelerinin artmış olarak saptanması bu görüşü desteklemektedir (10, 11).

KLİNİK BULGULAR

Gaucher hastalığı otozomal resesif geçişli bir lipid depo hastalığı olup en sık tip 1 formu görülmektedir. Adult veya kronik tip de denilen bu grup, en çok erişkin yaşta olmakla beraber her yaş grubunda saptanabilir. İlk tanı 6 yaş ile 90 yaş arasında konabilir. Ortalama klinik semptomların ortaya çıkışı 3. dekadadır (12-14). Nörolojik bulgular dışında tüm bulgular değişik düzeylerde bulunur. İnsidansı 1/40.000-60.000, taşıyıcı sıklığı ise 1/100'dür. Tip 2 (akut, infantil form) doğumdan ortalama üç ay sonra başlayıp iki yıl içinde ölüme sonuçlanan en ağır tiptir. İnsidansı 1/100.000'dir. Diğer bulguların yanında nörolojik bulguların olması başlıca özelliğidir. Tip 3 ise subakut seyirli juvenil formdur. Nörolojik bulgular dahil olmak üzere değişik derecelerde tüm bulgulara rastlanabilir. İnsidansı 1/100.000 olup isveç toplumunda insidans daha yüksek bulunmuştur (1, 2).

Gaucher hastalığındaki bulgular başlıca dalak, karaciğer, kemik ve kemik iliğinin infiltrasyonuna bağlıdır. Hematolojik olarak en sık semptom kanamadır. Trombositopeni, anemi, lökopeni görülür. Splenomegali hemen tüm olgularda en erken saptanan bulgudur. Normalin on katı kadar büyüeyebilen dalağın izlenmesi hastalığın seyri hakkında bilgi verir. Dalak infiltrasyonu; hipersplenizm, dalak enfarktı ve fibrozisine yol açabilir. Hepatomegali her zaman vardır. Daha yavaş gelişir ve yumuşak kıvamdadır. Karın ağrısı ve hazımsızlığa neden olabilir. Karaciğer yüzeyinde infarktüs ve Gaucher hücresi birikimi ile nodüller görülebilir. Karaciğer yetmezliği, portal hipertansiyon, siroz ve asit nadiren gelişir (15-20).

Karaciğer fonksiyonları ile ilgili testler içerisinde asit fosfataz ve alkalin fosfataz sıklıkla yüksek bulunur. 5'nükleotidaz yüksekliği de siktir. Transaminaz ve GGT değerleri hafif orta derecede yüksek olabilir.

Karaciğer biopsisinde tipik gaucher hücrelerinin yanısıra, karaciğerde bu hücrelerin etrafında fibrozis ve mumsu kollojen bantlar bulunur, hepatositler büyük ölçüde kaybolmuştur, kalan dokuda ise atrofi görülür. Santral venler genellikle kollabedir. Portal zonda ve periportal alanlarda daha az olarak da santral zonda depo hücrelerine rastlanır. Karaciğerdeki gaucher hücrelerinde de PAS pozitifdir (21-23).

İskelet sistemi içinde, distal femur en sık etkilenen kemik olup, metafizinde bilateral ve simetrik genişlemeler, erlenmeyer şeklinde grafilerde izlenir. Osteopeni, osteonekroz, osteoskleroz ile birlikte zaman içinde kemik infarktuları olabilir. İnfarkturların intraosseöz basınç artımı ve vasküler bası ile oluştuğı ve Gaucher krizleri olarak adlandırılan akut ağrılı kemik krizleri meydana getirdiğı bildirilmektedir. Hastaların % 20-40'ında görülür ve çocuklarda daha siktir. En sık femurda olmak üzere humerusda, vertabrada ve iskiyon kolunda görülebilir. 3. dekadadan sonra femurda kırıklar meydana gelmeye başlar (24-26).

Gaucher hücreleri ile kemik iliğinin infiltrasyonuna bağlı gelişen pansitopeni tablosunda anemi ve trombositopeni orta derecede olmakla birlikte, hipersplenizmin eşlik ettiği durumlarda daha ağır seyredebilir. Bu hastalarda tedavide total veya parsiyel splenektomi uygulanabilir (27, 28).

Gaucher hastalığında nörolojik bulgular serebral kortekste birikime bağlı olarak kranial sinirlerin tutulması (genellikle okülomotor sinir) sonucu oluşmaktadır. Buna bağlı olarak strabismus, hipotoni, yutma, konuşma, sekresyon bozuklukları, laringospazm, opistotonus gibi sinir sistemi bulguları görülebilmektedir. Ayrıca tekrarlayan aspirasyonlar nedeniyle akciğerlerde kronik enfeksiyonlar gelişebilmektedir (5, 6, 29).

Kalp ve pulmoner tutulum, yüz ve bacakların alt kısımlarında sarı-kahverengi pigmentasyonlar ve lenfadenopatiler Gaucher hastalığında oldukça nadir rastlanan bulgulardır (1, 2).

Gaucher hastalığının monoklonal, poliklonal gamapatiler, multipl myelom, hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi, amiloidozis, lösemiler, bronkojenik karsinoma ve serebral astrositoma gibi maligni-

telerle görülme sıklığı artar. Bu durum makrofajlardaki birikim nedeniyle makrofaj fonksiyon bozukluğuna sekonder immün yetersizlikle açıklanmaktadır (30).

TANI

Gaucher hastalığının tanısı genellikle anemi, trombositopeni, eritrosit sedimentasyon hızının 100 mm/saat üzerinde olması ve kemik iliği, karaciğer, dalak biyopsilerinde Gaucher hücrelerinin saptanması ile konulmaktadır (1, 27). Son yıllarda lökosit ve fibroblast kültürlerinde glukoserebrosidaz enzim eksikliğinin gösterilmesi; bu enzimin düzeyinin ölçülmesi ve gen mutasyonlarının tespiti ile tanı ve tiplendirmede kesinlik sağlanmıştır. İlave olarak anjiyotensin konverting enzim ve asit fosfatazın yüksek bulunması da gaucher hastalığının tanısını destekleyen parametrelerdir (2, 27). Literatürde asid fosfataz düzeyinin enzim replasman tedavisiyle düşmesi ve mevcut hematolojik ve visseral bulguların iskelet bulgularından daha ön planda düzelmesi, asit fosfataz düzeyinin Gaucher hastalığının prognozunu göstermesi açısından iyi bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (31).

KAYNAKLAR

1. Beutler E:Gaucher's disease. Blood Rev 1988; 2: 59-70.
2. Brady RO, Jhonson WG, Uhlendorf BW. Identification of heterozygous carriers of lipid storage disease. Am J Med 1971; 51: 423-31.
3. Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. Br J Haematol. 2005 Apr;129 (2): 178-88.
4. Brady RO.Demonstration of adeficiency of glucocerebroside cleaving enzyme in gaucher' disease.J Clin Invest 1966; 45: 1112-7.
5. Wenger D., Hug G, Rezvani I, et al. Disorders of mucopolysaccharide metabolism. Behrman RE, Vaughan VC. Ed. Nelson Textbooks of Pediatrics, Philedelphia,WB-Saunders, 1992; 333-4.
6. Buist NRM, Kennaway NG, et al. Metabolic disorders. Arneil GC.ed. Textbook of Pediatrics, Edinburg, Churchill and Livingstone. 1984;1200-87.
7. Ozkara HA, Topcu M. Sphingolipidoses in Turkey. Brain Dev. 2004 Sep; 26 (6): 363-6.
8. Beutler E. Modern diagnosis and treatment of Gaucher disease. Am J Dis Child 1993;147 (11): 1175-83.
9. Sidransky E, Bottler A, Stubblefield B, et al. DNA mutational analysis of type 1 and type 3 Gaucher patients: how well do mutations predict phenotype? Hum Mutat 1994;3 (1): 25-8.
10. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM, et al. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. QJM 1997; 90 (1): 19-25.
11. Barak V, Acker M, Nisman B, et al. Cytokines in Gaucher disease. Eur Cytokine Netw 1999;10 (2): 205-10.
12. Berebi A, Wishnitzer R, Van der Walde U. Gaucher Disease: Unexpected diagnosis in three patients over seventy years old. Nouv Rev Fr Hematol 1984; 26: 201.
13. Brinn L, Globman S. Gaucher disease without splenomegaly: Oldest patient on record with review. NY State J Med 1962; 62: 2346.
14. Chang-Lo M, Yam LT.Gaucher's disease: Review of the literature and report of twelve new cases. Am J Med Sc 1967; 294: 303.
15. Bowdler Aj. Splenomegaly and hypersplenism. Clin Haematol 1983;12: 467.
16. SalesJE,Hunt AH.Gaucher's disease and portal hypertension.Br J Surg 1970; 57: 225.

TEDAVİ

Tedavide pansitopenin ağır olduğu olgularda ya da hipersplenizm varlığında parsiyel veya total splenektomi uygulanabilir (32, 33). Kemik problemleri için aktivite sınırlandırılması, analjezikler ve ağır durumlarda protez uygulanır. Kemik infarktlarında enfeksiyon riski yüksektir (25, 28). Karaciğer transplantasyonu sınırlı sayıdaki hastada başarılı bulunmuştur. Kemik iliği transplantasyonunda oldukça başarılı sonuçlar alınmış olup bu tedavi ile pansitopeni ve organomegalinin düzeldiği görülmüştür (34).

Günümüz tedavi protokülünde native formdaki glukoserebrosidaz enziminin makrofajlara geçişinin zayıf olması nedeniyle mannoz'a spesifik reseptöre bağlanarak geçişi on kat arttırılan, modifiye enzim preparatları üretilmiştir. İnsan plasentasından elde edilen ceredase enimi ile küratif sonuçlar elde edilmiştir. Bu enzim 2 haftada bir 60 İÜ/kg, ya da günün başında 2 İÜ/kg veya haftada 3 kere (2, 3) İÜ/kg gibi dozlarla kullanılabilir ve altı aylık replasman tedavisi sonucunda hastalığın progresyonu yanısıra, organomegali ve pansitopenide bariz düzelme görülmüştür (31, 35-37).

17. Zimran A, Kay A, Gelbart T, et al. Clinical, laboratory radiologic and genetic features of 53 patients. *Medicine*, (Baltimore) 1992; 71: 337.
18. Medoff AS, Boyrad ED. Gaucher's disease in 29 cases: Hematologic complications and effect of splenectomy. *Am Intern Med* 1954; 40: 481.
19. James SP, Stomayer FW, Stovens DW, Barranger JA. Gaucher disease: Hepatic abnormalities in 25 patients. In: Desnick RJ, Gatt S, Grabowski GA. Editors. *Gaucher disease. A century of delineation and research*. New York: Alan R. Liss. 1982: p: 131.
20. Lee RE. The pathology of Gaucher disease. In: Desnick RJ, Gatt S, Grabowski GA. Editors. *Gaucher disease: A century of delineation and research*. New York: Alan R Liss, 1982: p. 177.
21. Sales JE, Hunt AH. Gaucher's disease and portal hypertension. *Br J Surg* 1970; 57: 225.
22. James SP, Stomayer FW, Chang C, et al. Liver abnormalities in patients with Gaucher's disease. *Gastroenterology* 1981; 80: 126-33.
23. Henderson JM, Gilinsky NH, Leo EV, et al. Gaucher's disease complicated by bleeding esophageal varices and colonic infiltration by Gaucher cells. *Am j Gastroenterol* 1991; 86: 346-8.
24. Bell RS, Mankin J, Doppelt SH. Osteomyelitis in Gaucher disease. *Am J Bone Joint Surg* 1986; 68-a: 1380-8.
25. Goldblatt J, Sacks S, Beighton P. The Orthopedic aspects of Gaucher disease. *Clin Orthop* 1978; 137: 208-14.
26. Goldblatt J, Beighton P. South African variants of Gaucher disease. In: Desnick RJ, Gatt S, Grabowski GA, editors. *Gaucher disease: A century of Delineation and Research*. New York: Alan R. Liss, 1982: p.95.
27. Beutler E, Saven A. Misuse of marrow examination in the diagnosis of Gaucher disease.
28. Rosenthal DJ, Mayo-smith W, Goodsitt MM; et al. Bone and bone marrow changes in Gaucher disease. *Radiology* 1989 ;170:143-6.
29. Hsiaey E, Wolf B. In hereditary metabolic disorders. Avery GB, ed. *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*, Philadelphia, Lipincoth Company, 1987; 724-51.
30. Gery I, Zigler JS Jr; Brady RO, et al. Selective effects of glucocerebrosidase (Gaucher storage material) on macrophage cultures. *J Clin Invest* 1981; 68: 1182.
31. Barton N W, Brady R O, Dambrosia J M, et al Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease.
32. Beutler E. Gaucher disease. *Blood Reviews* 1988; 2: 59-62.
33. Beutler E. The 'storage disease' .In: *Hematology*. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA, 4. Edition, 1991: 1510-3.
34. Rappaport JM, Ginns EI, Bone marrow transplantation in severe Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1984; 311:84-8.
35. Whittington R, Goa AL, Alglucerase: A review of its therapeutic use in Gaucher's disease. *Drugs* 1992; 44: 72-93.
36. Beutler E, Kay A, Saven A, et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease. *Blood* 1991; 78: 1183-9.
37. Zimran A, Elstein D, Kannai R. Low dose enzyme replacement therapy for Gaucher's disease. *Am J Med* 1994;197: 3-13.