

# Tip 2 Gaucher Hastalığı Olan Bir Sütçocuğu

AN INFANT DIAGNOSED WITH TYPE 2 GAUCHER DISEASE

Semra KURUL, Nur ARSLAN, Yeşim ÖZTÜRK, Eray DİRİK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

## ÖZET

Gaucher hastalığı otozomal resesif geçişli, lizozomal beta-glikoserebrosidaz enzim eksikliğine bağlı bir hastalıktır. Hücre içinde giderek artan miktarlarda glikoserebrosid birikimi multisistem hastalığına yol açar. Üç klinik tipi tanımlanmıştır: tip 1, non-nöronopatik tip, tip 2, akut nöronopatik tip ve tip 3, subakut nöronopatik tiptir. Tip 2 Gaucher hastalığı en nadir rastlanan tip olup, ilerleyici ve ölümcüldür. Bu yazıda, tip 2 Gaucher hastalığı tanısı almış bir sütçocuğu ender görülmesi nedeniyle sunulmuş ve ilerleyici nörolojik yıkım ve hepatosplenomegali belirti ve bulguları ile gelen sütçocuklarının ayırıcı tanısında tip 2 Gaucher hastalığının da düşünülmesi gerektiğinin vurgulanması amaçlanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Tip 2 Gaucher hastalığı, süt çocukluğu

## SUMMARY

Gaucher disease is an autosomal recessive disorder due to deficiency of the lysosomal enzyme beta-glucocerebrosidase. Increasing storage of glucocerebrosides leads to a multisystem disease. Three clinical types are recognized: type 1, non-neuronopathic; type 2, acute neuronopathic; and type 3, subacute neuronopathic. Type 2 Gaucher disease is very uncommon and has a progressive and fatal course. Here we report an infant diagnosed with type 2 Gaucher disease because of its rarity, and aim to emphasize that this type of Gaucher disease should be included in the differential diagnosis of infants who presented with progressive neurologic deterioration and hepatosplenomegaly.

**Key words:** Type 2 Gaucher disease, infancy

**Semra KURUL**  
Dokuz Eylül Üniversitesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı  
Tel: Ev: 0-232-2245974  
İş: 0-232-2777777/3644  
e-mail: skurul@hotmail.com

Gaucher hastalığı lizozomal beta-glikoserebrosidaz enzim eksikliğine bağlı otozomal resesif geçişli sfingolipidozlar grubundan bir multisistem hastalıdır. Hastalığın 3 farklı klinik tipi tanımlanmıştır. Bunlar, tip 1 (nonnöronopatik veya kronik erişkin form), tip 2 (akut nöronopatik veya infantil form) ve tip 3 (subakut nöronopatik veya juvenil form)tür. Klinik bulgular retikuloendotelial sistem hücrelerinde glukoserebrosid birikimine bağlı olarak ortaya çıkan hepatosplenomegali, kemik iliği infiltrasyonu, hipersplenizme sekonder hematolojik bozukluklar, kemik lezyonları ve patolojik kırıklardır. Nöronopatik formlarda ayrıca ilerleyici mental yıkım, okülomotor apraksi ve miyoklonik nöbetlerle giden merkezi sinir sistemi (MSS)

destrüksiyonu da eşlik eder (1,2). Gaucher hastalığı lizozomal depo hastalıkları içinde en sık görülen tip olmakla beraber nöronopatik tipler ender görülür. Tip 2 ise en nadir tip olup progressif ve fatal gidişlidir (3,4).

Bu yazıda tip 2 Gaucher hastalığı tanısı almış bir olgu ender görülmesi nedeniyle sunulmuş, belirti ve bulguları literatür verileri ile karşılaştırılarak tartışılmıştır.

## OLGU SUNUMU

Yedi aylık erkek hasta beslenme güçlüğü, başını dik tutamama, oturamama, sıçrama şeklinde nöbetler ve boynunu geriye atma yakınmaları ile başvurdu. Öykü-

sünden normal bir prenatal dönemi takiben miyadında sorunsuz olarak doğduğu, 6 aylık olana dek yaşına uygun olarak gelişim gösterdiği, bu dönemden itibaren başını dik tutamamaya ve oturamamaya başladığı öğrenildi. Giderek beslenme güçlüğü ve boynunu geriye atma yakınmasının başladığı belirtilen olgu son günlerde sıçramalarının olması nedeniyle ileri tetkik ve tedavi amacıyla getirildi. Soygeçmişinde özellik yoktu.

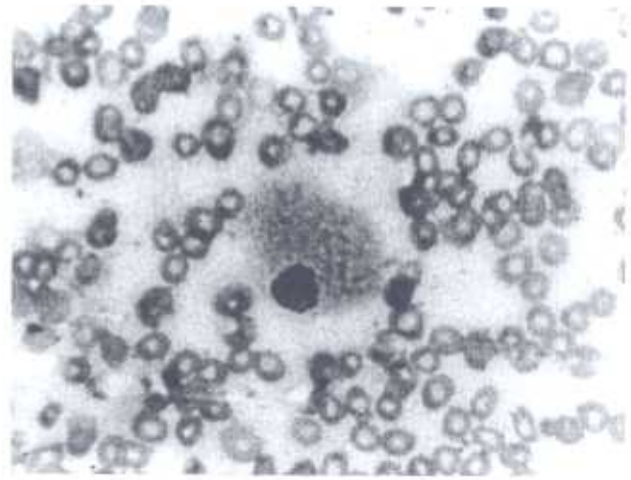
Fizik incelemede ağırlık 7,4 kg (%3-10), boy 69 cm (%25-50), baş çevresi 44,5 (%10-25) idi. Stridoru mevcuttu. Başını kısa süre dik tutabiliyordu ve boynunu geriye doğru atma eğiliminde idi. Midklavikuler hatta karaciğer 6 cm, dalak 7 cm palpe edilmekteydi. Nörolojik muayenesinde derin tendon refleksleri alt ve üst ekstremitelerde bilateral hiperaktif idi. Pasif hareketlerde kas tonusunun artmış olduğu saptandı. Baş kontrolü yoktu. Desteksiz oturamıyordu. Pupilleri izokorik ve ışık refleksi bilateral alınmakta idi. Göz dibi normaldi. Hastanın diğer sistem ve nörolojik bakıları normal olarak değerlendirildi.

Laboratuvar incelemelerinde hemoglobün 9,8 g/dL, Htc %28,9, lökosit 4500/mm<sup>3</sup>, eritrosit 3500000/mm<sup>3</sup>, trombosit 17300/mm<sup>3</sup>, AST 95 IU/L, ALT 69 IU/L olarak saptandı. EEG'sinde multifokal epileptiform deşarjlar mevcuttu. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde miyelinizasyonda gerilik ve serebral atrofi bulguları gözlemlendi. Hepatosplenomegali ve ilerleyici SSS belirti ve bulguları nedeniyle Gaucher hastalığından kuşkulandı. Bunun üzerine yapılan kemik iliğı aspirasyonunda tipik Gaucher hücreleri görüldü (Şekil). Serum lökosit beta-glukoserebrozidaz düzeyi 0,10 µmol/g/h (normal: 1-5 µmol/g/h) saptanarak tip 2 Gaucher tanısı kesinleştirildi. Aileye genetik danışma verildi. Visseral ve nörolojik bulguları ilerlemiş olduğundan olguda enzim replasman tedavisi düşünülmedi. Miyoklonik nöbetleri için antikonvülzan olarak valproat ve lamotrigine tedavisi başlandı, destek tedavi uygulandı. Ancak olgu progressif beyin sapı disfonksiyonu bulgularıyla 9 aylıkken kaybedildi.

## TARTIŞMA

Gaucher hastalığı ilk olarak 1882 yılında Philippe Gaucher tarafından splenomegalili bir hastada tanımlanmış,

1900'lü yılların başında Mandelbaum tarafından hastalığın sistemik doğası ortaya konmuştur (1). İlerleyici fatal nörodejeneratif tip 2'den ilk olarak 1920'li yıllarda Rusca söz etmiştir (2). Hastalığın lizozomal bir hastalık ve eksik enzimin asit beta-glukoserebrozidaz olduğu ise 1965'te bildirilmiştir (1,3). Sorumlu enzimin geni 1q21-31 bölgesi üzerinde tanımlanmıştır (4). Gaucher hastalığında birçok farklı mutasyonun benzer klinik tablolara yol açtıkları bildirilmektedir. Bu durumun hastalığıdaki belirgin fenotipik ve genotipik heterojeniteyi açıklayabileceği düşünülmektedir (5).



Şekil. Olgunun kemik iliğı aspirasyon materyelinde tipik Gaucher hücrelerinin görünümü

Gaucher hastalığının prevalansının Orta Avrupa ülkelerinde 1:40000, İsrail'de ise 1:2000 olduğu rapor edilmiştir. Özellikle Doğu Avrupa kökenli Askenazi münevillerinde sık görüldüğü bilinmektedir (4). Akraba evliliği oranı yüksek olan ülkemizde Gaucher hastalığının görülme sıklığı tam olarak bilinmemektedir.

Akut ve subakut nöronopatik formların tüm Gaucher olgularının ancak %5-10'unu oluşturduğu, tip 2'nin ise en nadir form olduğu bildirilmiştir (6). Tip 2'yi diğer tiplerden ayırt ettiren en belirgin özellik erken sütçocukluğu döneminde başlamasıdır. Hastalık 3-6. ayda başlar. İlerleyicidir ve ilk iki yıl içinde ölümler sonlanır. Hepatosplenomegali kuraldır. Diğer nörodejeneratif hastalıklarda görüldüğü gibi kazanılmış motor

ve mental becerilerin giderek kaybedildiği görülür. Bulber belirtiler, ekstremitelerde rijidite, genellikle miyoklonik tarzda olan nöbetler, okulomotor apraksi, nadiren de koreoatetoz görülür. Hastalığa özgü bir bulgu boyunda belirgin retrofleksiyon postürüne yol açan ense kaslarının hipertonisidir. Ayrıca laringeal spazma bağlı olarak laringeal stridor görülebilir (1-3,6). Hastamızın da öyküsünde uyumlu olarak başlangıçta sadece baş kontrolü kaybı varken serebral dejenerasyonun ilerlemesi ile birlikte rijidite, nöbetler ve boyunda hipertonisite tabloya eklenmiştir.

Gaucher hastalığının MSS patolojisi çok iyi tanımlanmış olmakla beraber beta-glukoserebrosidaz eksikliğinin hangi mekanizma ile nöronal disfonksiyona neden olduğu henüz anlaşılamamıştır (2). Enzimin parsiyel eksikliğinin karaciğer, dalak, kemik iliği ve ağır vakalarda akciğerleri tutan parankimal hastalığa neden olduğu; ciddi enzim eksikliğinin ise ilave olarak nörodejeneratif tipe neden olduğu rapor edilmiştir (6).

Olgumuzdaki hızlı fatal gidişin enzim eksikliğinin önemli düzeyde olması ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Gaucher hastalığının kesin tanısı periferik kan lökositlerinde enzim eksikliğinin gösterilmesi ile konur. Kemik iliği ya da dalakta Gaucher hüresinin gösterilmesi tanıda destekleyicidir. Gaucher hücreleri 20-100 µm boyutta, yuvarlak, oval veya iğne şeklinde olup bir veya daha fazla ekzantrik nükleuslu, sitoplazmasında çok sayıda kıvrıntılı fibril içeren karakteristik hücrelerdir. Hastalığa spesifik değildir; kronik granülostitik lösemi, talasemi, multipl myelom, Hodgkin hastalığı ve plazmositoid lenfomalarda da pseudo-Gaucher hüresi adı verilen benzer özellikte hücreler görülebilir (1,4). Hastamızda da kemik iliği aspirasyonu ile Gaucher hücreleri görüldükten sonra enzim düzeyi bakılarak tanı kesinleştirilmiştir.

Gaucher hastalığının tedavisinde splenektomi gibi suportif yaklaşımlar yanında tip 1 ve bazı tip 3 olgularında kemik iliği transplantasyonu uygulanmaktadır. Enzim replasman tedavisi ise 1991'den bu yana gündemdedir. Tip 1'de glukoserebrosidaz enziminin uygulanması ile hepatosplenomegalinin gerilediği, anemi ve trombositopeninin düzeldiği ve kilo artışı sağlandığı

bildirilmiştir (7). Tip 3'te de yüksek dozlarda uygulandığında sistemik bulguların geri döndüğü rapor edilmiştir (8). Maliyeti çok yüksek olan bu tedavinin tip 2'de gidişi yavaşlatabileceği ancak fatal MSS hastalığının gelişimini önlemediği bildirilmektedir (6). Özellikle ciddi progressif visseral ve nörolojik bulguları gelişmiş olgularda etkinliğinin olmadığı rapor edilmiştir (9). Bove ve ark. prenatal tam almış tip 2 Gaucher'lı bir olguya presemptomatik dönemde postnatal 4. günde enzim infuzyonuna başladığını, olgunun 10 ayağa dek iyi gelişim gösterdiğini ancak progressif beyin sapı bulguları başladıktan sonra hızla kötüleşerek 15. ayda kaybedildiğini rapor etmişlerdir (10). Diğer olgu bildirimlerinde de sonuçlar tip 2 için enzim replasman tedavisinin umut kırıcı olduğunu göstermektedir. Olgumuzda da ilerlemiş visseral ve nörolojik bulguların olması nedeniyle enzim replasman tedavisi uygun görülmemiştir.

Sonuç olarak bu olgu nadir görülmesi nedeniyle sütçocukluğu döneminde ilerleyici motor ve mental yıkım, özellikle bulber bulgular ve hepatosplenomegali ile gelen olgularda ayırıcı tanıda tip 2 Gaucher hastalığının düşünülmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

#### KAYNAKLAR

1. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease, seventh edition. New York: McGraw-Hill Inc, 1995;2641-2671.
2. Erikson A, Bembi B, Schiffmann R. Neuronopathic forms of Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997;10:711-723.
3. Swaiman KF. Lysosomal disease. In: Swaiman KF, Smith SA (eds). *Pediatric Neurology*, third edition. St. Louis: Mosby Inc, 1999;452-454.
4. Niederau C, Rolfs A, vom Dahl S, et al. Diagnosis and therapy of Gaucher disease. Current recommendations of German therapy in the year 2000. *Med Klin* 2001;96:32-39.
5. Stone DL, Tayebi N, Orvisky E, et al. Glucocerebrosidase gene mutations in patients with type 2 Gaucher disease. *Hum Mutat* 2000; 15:181-188.

6. Tayebi N, Reissner KJ, Lau EK, et al. Genotypic heterogeneity and phenotypic variation among patients with type 2 Gaucher's disease. *Pediatr Res* 1998;43:571-578.
7. Morales LE. Gaucher's disease: a review. *Ann Pharmacother* 1996;30:381-388.
8. Altarescu G, Hill S, Wiggs E, et al. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr* 2001;138: 539-547.
9. Grabowski GA, Leslie N, Wenstrup R. Enzyme therapy for Gaucher disease: the first 5 years. *Blood Rev* 1998;12:115-133.
10. Bove KE, Daugherty C, Grabowski GA. Pathological findings in Gaucher disease type 2 patients following enzyme therapy. *Hum Pathol* 1995;26:1040-1045.