

Gaucher hastalığı ve demir eksikliği anemisi**Gaucher disease and iron deficiency anemia**

Uçar Ş Zorlu P Arık E Yaralı N

Dr.Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Altındağ-ANKARA

Özet

Gaucher hastalığı, dalak, karaciğer ve kemik iliği hücrelerinde glukozilseramid birikimi ile karakterize, yaygın olmayan genetik bir bozukluktur. Bu hastalık, otozomal resesif olarak geçer ve lizozomal lipid depo hastalığı olarak sınıflandırılır. Glukozilseramid-hidrolaz (β -glukozidaz)' da genetik hatanın sonucu olarak retiküloendotelial sistem hücrelerinin lizozomlarında glukozilseramid birikir ve belirgin splenomegali, hematolojik bozukluklar ve kemik iliği anormalliklerine neden olur. Demir eksikliği anemisi ve hepatosplenomegali yakınmalarıyla hastanemize başvuran ve Gaucher hastalığı tanısı alan bir yaşındaki erkek hasta, nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Gaucher hastalığı; Glukozilseramidaz; Retiküloendotelial sistem; Anemi; Demir eksikliği.

Summary

Gaucher disease is an uncommon autosomal genetic disorder characterized by the deposit of glucosylceramide in the cells of the spleen, liver, and bone marrow. The disease shows autosomal recessive inheritance and classified as a lipid lysosomal storage disease. Glucosylceramide is stored in the lysosomal bodies of the cells of the reticuloendothelial system as a result of a genetic error in glucosylceramide-hydrolase (β -glucosidase) production and most often causes marked splenomegaly, hematological disorders, and bone abnormalities. We presented a 1-year-old boy who admitted to our hospital with iron deficiency anemia and hepatosplenomegaly and diagnosed as Gaucher disease and reported due to its rarity.

Key Words: Gaucher disease,; Glucosylceramidase; Reticuloendothelial System; Anemia; Iron-Deficiency.

Giriş

Gaucher hastalığı, glukoserebrosidaz enzim eksikliği sonucu retiküloendotelial sistem hücrelerinde glukoserebrosid birikimi ile karakterize nadir görülen, otozomal resesif geçiş gösteren bir lipid depo hastalığıdır. Glukoserebrosidaz geni birinci kromozom (q21-q31)' dadır.

Başlıca klinik bulguları hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, gelişme geriliği ve iskelet hastalığıdır (1,2). Nörolojik tutulum olup olmamasına göre tiplere ayrılır. Tip 1 adult (nonnöronopatik), Tip 2 infantil (akut nöronopatik) ve tip 3 juvenil (subakut nöronopatik) form olmak üzere üç tipi vardır. Tip 1 tüm yaşlarda görülebilir. Tip 2 ve 3 daha erken yaşlarda görülür ve nörolojik tutulum nedeni ile prognozları daha kötüdür (1,3,4).

Anemi, Gaucher hastalığında kemik iliğinin baskılanması ile ortaya çıkan pansitopeninin bir komponenti olarak ya da hipersplenizmin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (5). Ağır demir eksikliği anemisi ve hepatosplenomegali ile başvuran ve takibinde Gaucher hastalığı tanısı konulan bir olgu sunulmaktadır.

Olgu

Anne ve babası birinci dereceden akraba olan bir yaşında erkek hasta, iştahsızlık, solukluk ve kilo alamama şikayetleri ile gittikleri merkezde hemoglobin 3,8 g/dL tespit edilmesi nedeniyle hastanemize başvurdu.

Özgeçmiş ve soy geçmişi özellik olmayan hastanın aşıları yaşına uygun olarak yapılmış ve nöromotor gelişimi de yaşı ile uyumlu idi. İlk ay sadece anne sütü ile beslenen olguya daha sonra inek sütü ve bisküvi başlanmış, diğer ek gıdalar verilememiş, D vitamini ve demir desteği yapılmamıştı.

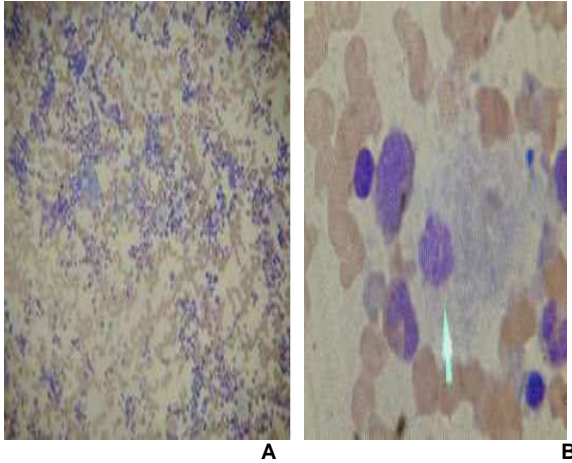
Fizik incelemesinde, genel durumu iyi, bilinç açık, halsiz görünümde, vücut ağırlığı 8200 gr (<3p), boyu 71.5 cm (3-10p), baş çevresi 44.2 cm (10-25p), cilt ve mukozalar belirgin soluktu ve mezokardiyak odakta 2/6° sistolik üfürümü vardı. Karaciğer ve dalak midklavikular hatta 5 cm palpe ediliyordu ve traube kapalı idi. Patolojik boyutta lenfadenopati yoktu. Nörolojik sistem ve diğer sistem muayenesi normal bulundu.

Laboratuvar incelemelerinde, hemoglobin 4,6 mg/dL, eritrosit sayısı $2,82 \times 10^6 / \text{mm}^3$, MCV 56 fL, lökosit sayısı $9,5 \times 10^3 / \text{mm}^3$, trombosit sayısı $210 \times 10^3 / \text{mm}^3$; periferik yaymasında belirgin hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikülositoz vardı ve atipik hücre-blast görülmedi. Retikülosit sayısı %0.9, Serum demiri 12.9 $\mu\text{g/dL}$, serum demir bağlama kapasitesi 459 $\mu\text{g/dL}$ ve ferritin

145 ng/mL bulundu. Direkt ve indirekt Coombs testi negatif olan hastanın, tam idrar tetkiki, gaita mikroskopik incelemesi, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, serum elektrolitleri, folik asit ve B₁₂ düzeyleri, hemoglobin elektroforezi, alfa-1 antitripsin düzeyi, immünglobülin M, G, A düzeyleri, idrar ve kan aminoasitleri ve ekokardiyografisi normal bulundu. Batın ultrasonografisinde karaciğer ve dalak büyüklükleri artmış olup ekojeniteleri normal bulundu.

Hepatosplenomegali ve anemi nedeniyle yapılan kemik iliği hiposelüler idi. Blast, hemofagositoz ve depo hücresi görülmedi. Uzun kemik grafileri osteopenik izlendi. HBV, HCV, EBV, CMV, salmonella, brusella, leishmania, parvovirüs serolojileri ve PPD testi negatif bulundu. Demir eksikliği anemisi tanısıyla Fe⁺² tedavisi başlanan ve izleme alınan hastanın takibinde hemoglobinde artış ve retikülosit krizi gözlemlendi. Ancak izleminde kalp yetmezliği bulguları gelişen hastaya eritrosit transfüzyonu yapıldı.

Demir replasman tedavisi verilerek takibe alınan hastanın bir ay sonraki kontrolünde karaciğerin 8cm, dalağın 12 cm palpabl olduğu ve sert kenarlı palpe edildiği görüldü. Bu dönemde bakılan hemoglobin 8,1 mg/dL, lökosit sayısı 5,6x10³ /mm³, trombosit sayısı 106x10³ /mm³ bulundu ve ferritin değerinin yüksek seyrettiği gözlemlendi. Karaciğerin ve dalağın boyutlarında artış ve bisitopeni nedeniyle ikinci kez yapılan kemik iliği aspirasyonunda, çok sayıda Gaucher hücresi görüldü (Resim 1).



Resim 1. Olgunun kemik iliği aspirasyonu mikroskopik incelemesinde;

- A.** 40x büyütmede çok sayıda,
B. 100x büyütmede bir adet Gaucher hücresi (15-85µm büyüklüğünde, bir veya daha fazla ekzantrik nükleuslu, mavi stoplazmalı, atılmış pamuk gibi, fuziform histiyositler) görülmekte.

Periferik kanda lökositlerde glukoserebrozidaz enzim düzeyi 2 nmol/sa/mg protein (5-18) olarak bulundu. Gaucher hastalığı tanısı konan hasta Pediatrik Metabolizma bölümünde izleme alındı. İki haftada bir 60

ü/kg enzim replasman tedavisi planlandı ve henüz bir kür uygulanabildi.

Tartışma

Hepatosplenomagali ile başvuran hastalarda enfeksiyöz, hematolojik, onkolojik, konjestif, metabolik nedenler ve safra yollarına ait patolojiler gibi bir çok neden akla gelmektedir (6,7). Öykü ve muayenesinde ateşin olmaması, muayenesinde enfeksiyon odağı, lenfadenopati ve döküntü olmaması ve bu yönlü yapılan tetkiklerin normal olması enfeksiyöz patolojilerden uzaklaştırdı. Hastanın mevcut demir eksikliği anemisinin nutrisyonel olması, anne-baba hemogramlarının normal olması, hemoliz bulgusu olmaması ve hemoglobin elektroforezinin normal olması hematolojik nedenleri dışlamamızı sağladı. Batın ultrasonografisinde yer kaplayan kitle lezyon olmaması ve kemik iliği incelemesinin normal olması onkolojik patolojilerden uzaklaştırdı. Olguda konjesyona ve safra yolları patolojisine ait bulgu mevcut değildi.

Büyüme gelişme geriliği, hepatosplenomegali ve birinci derece akrabalık nedeniyle metabolik nedenler araştırıldı. Arteriyel kan gazları, kan şekeri, serum ketonu, idrarda redüktan madde, idrar-kan aminoasitleri, tandem mass ve idrarda organik asit incelemeleri normal bulundu. Progressif sert hepatosplenomegali, massif splenomegali ve birinci derece akrabalık nedeniyle lipid depo hastalığı düşünülerek tekrar kemik iliği yapıldı. Kemik iliği aspirasyonunda Gaucher hücreleri görüldü ve Gaucher hastalığı tanısı kondu.

Gaucher hastalığı, glukoserebrozidaz enzim eksikliği sonucu retikuloendotelial sistem hücrelerinde glukoserebrozid birikimi ile karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren, insidansı 1/40000 ile 1/100000 arasında değişen bir lipid depo hastalığıdır. İlk kez 1882 de Fransız Dermatolojist P. C. Ernest Gaucher tarafından "benign leukemic disorder" olarak tanımlanmıştır (1,4).

Gaucher hastalığı, Askenazi Yahudilerinde çok sık görülen bir hastalıktır ve bu etnik grupta sık görülen beş tip mutasyon tespit edilmiştir (N370S, 84GG, L444P, IVS2, R463C). Semptomatik hastalık herhangi bir yaşta gelişebilir. Beş yaş altında sıklıkla semptom ve bulgular gelişir ve ilk 10 yılda genellikle tanı alırlar (2,4,8).

Glukoserebrozid, sfingozin, yağ asidi ve glukozdan oluşur ve normal dokularda az miktarda bulunur. Enzim eksikliğinde glukoserebrozid yıkılamadığından retikuloendotelial sistem hücrelerinin lizozomlarında birikir. Lipid biriken bu hücrelerin buruşturulmuş ipek gibi tipik morfolojik ve histolojik görünümü olduğundan "Gaucher hücresi" adı verilir (2,3,9). Kronik depolanmaya bağlı olarak kemik iliği infiltrasyonu, progressif hepatosplenomegali ve iskelet bulguları gelişir. Başlıca klinik bulguları hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, gelişme geriliği, iskelet hastalığı ve nörolojik bulgulardır (1,3,5). Olgu da bize anemi, gelişme geriliği ve hepatosplenomegali ile başvurdu ve

izleminde trombositopeni gözlemlendi. Çekilen uzun kemik grafilerinde yaygın osteopeni izlendi.

Hastalığın üç klinik tipi vardır. Tip 1, kronik nonnöronopatik tip, doğumdan itibaren ileri yaşlara kadar herhangi bir yaşta bulguları ortaya çıkabilen, en sık görülen ve Askenazi Yahudilerinde sık görülen formudur. Massif splenomegali, hipersplenizm, hematolojik bulgular, tipik kemik tutulumu bulguları görülürken santral sinir sistemi tutulmaz (1,3,4,10). Santral sinir sisteminin tutulmadığı olgumuz da tip 1 olarak değerlendirildi.

Tip 2, akut nöronopatik tip, nadirdir ve etnik predispozisyon göstermez. Santral sinir sistemi ağır olarak tutulur ve strabismus, trismus, başın geri atılması şeklinde nörolojik triad izlenir. Splenomegali ve gelişme geriliği vardır. Neonatal ve infantil iki alt tipi vardır. Sıklıkla iki yaş altında ölümle sonuçlanır (3,4,11).

Tip 3, subakut nöronopatik tip, çocuklukta ortaya çıkar ve ara form olarak izlenir. Visseral organlar ve santral sinir sistemi birlikte tutulur. 20-40 yaşlarında ölüm görülür (3,4).

Laboratuvar incelemelerinde anemi, lökopeni, trombositopeni, sedimantasyonda artış, benign hipergammaglobulinemi, karaciğer fonksiyon testlerinde artış, serum asit fosfataz, ferritin, anjiyotensin dönüştürücü enzim ve sitotriozidaz seviyelerinde artış görülebilir (6,12). Kemik grafilerinde karakteristik kemik hastalığı bulguları izlenebilir. Patolojik kırık, aseptik nekroz, Erlenmayer şişesi görünümü, osteopeni, osteoskleroz, litik lezyonlar ve destrüktif lezyon (gaucheroma) izlenebilir (7,10,13). Olgumuzda da anemi, trombositopeni ve ferritin yüksekliği tespit edildi ve uzun kemik grafilerinde yaygın osteopeni izlendi.

Tüm Gaucher hastalığı tiplerinde genellikle hafif ya da orta derecede normositik ve hipokromik bir anemi vardır. Gaucher hastalığında anemi, kemik iliğinin baskılanması ile ortaya çıkan pansitopeninin bir bileşeni olarak görülebildiği gibi hipersplenizmin bir sonucu olarak da görülebilir. Bu iki durumda aneminin özelliği normokrom normositer anemidir. Ayrıca kronik bir hastalık olduğundan kısalmış eritrosit ömrü retiküloendotelial hücrelerden demir salınımında bozulma da anemi nedeni olabilir. Bunun yanında Gaucher hastalığı ile birlikte hemolitik anemi, vitamin B₁₂ eksikliği anemisi ve demir eksikliği anemisi birlikteliği bildirilmiştir (3,5,14,15).

Morgan ve arkadaşları Gaucher hastalığında vücut demir depoları ile ilişkili olarak artmış serum ferritin düzeylerini göstermişlerdir (16). Bizim olgumuzda

başvurusunda hipokromik mikrositer anemi olup, retikülosit sayısı ve demir paneli demir eksikliği anemisi ile uyumlu idi. Ferritin yüksekliği hastada başlangıçta bir enfeksiyon bulgusunun düşündürmüştü. Ancak hastanın muayenesinde bir enfeksiyon saptanmadı ve çalışılan viral markerları negatif olarak bulundu. Demir replasman tedavisine cevap veren ve ilk kemik iliği değerlendirmesi normal bulunan hastanın takibinde aneminin düzelme eğiliminde olmasına rağmen karaciğer dalak boyutlarında artış olması ve devam eden ferritin yüksekliği nedeniyle ikinci kemik iliği aspirasyonuna ihtiyaç duyuldu.

Gaucher hastalığında tanı, klinik bulgular eşliğinde kemik iliği, karaciğer, dalak ve lenf nodlarında "Gaucher" hücreleri" nin görülmesiyle düşünülür. Akut lenfoblastik lösemi, Hodgkin hastalığı, talasemi, multipl myeloma ve myelodisplazide de Gaucher hücresi benzeri hücreler görülebilir (3,6,7,17). Gaucher hastalığı tanısı için altın standart moleküler analiz ile birlikte lökosit veya fibroblast kültürlerinde glukoserebrosidaz enzim eksikliğinin gösterilmesidir (2,6,7). Olguda da kemik iliğinde Gaucher hücreleri görüldükten sonra tanı enzim eksikliğinin gösterilmesi ile kesinleştirildi. Amniyotik hücre kültürü ve koryonik villus biopsisinde enzim çalışılması ile prenatal tanı konabilir (6,8). Aileye bu nedenle genetik danışma önerildi.

Hastalığın tedavisi 20 yıl öncesine kadar semptomatik destek tedavisinden oluşmaktaydı. Anemiye yönelik demir desteği ve eritrosit süspanasyonu transfüzyonu; lökopeni dönemlerinde gelişen enfeksiyonların antibiyotiklerle tedavisi; osteonekroz, fraktür ve gaucheroma durumlarında cerrahi uygulanması ve yoğun kemik ağrılarının ağrı kesicilerle tedavisi uygulanan destek tedavileri arasındadır. Enzim replasman tedavisinden önce hipersplenizmin sekonder etkilerini azaltmak için yaygın olarak uygulanmakta olan splenektomi, artık massif infarkt veya ağır pansitopeni durumlarında tercih edilmektedir (2,6,7).

Enzim replasman tedavisi özellikle tip 1' de uygulanmakta ve etkili olmaktadır. Rekombinant glukoserebrosidaz enzimi 60 ü/kg, intravenöz olarak, iki haftada bir uygulanarak iskelet dışı bulguların geriye döndürülebildiğini, kemik ağrılarının azaldığını ve çocuklarda büyümeyi uyardığını bildirir çalışmalar vardır. 10-20 haftalık periyotta hemoglobin, trombosit ve lökosit seviyelerini arttırdığı, asit fosfataz seviyesini ise azalttığı bildirilmiştir (7,18,19).

Sonuç olarak bu olgu, Gaucher hastalığının klinik özelliklerini hatırlatmak, anemi ve hepatosplenomegali ile gelen olgularda kemik iliği değerlendirmesinin önemini vurgulamak amacı ile sunuldu.

Kaynaklar

1. Kolter T, Sandhoff K. Sphingolipid metabolism diseases. *Biochim Biophys Acta* 2006;1758:2057-79.
2. Beutler E. Gaucher disease: multiple lessons from a single gene disorder. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;95:103-9.

3. Mankin HJ, Rosenthal DI, Xavier R. Gaucher disease. New approaches to an ancient disease. *Bone Joint Surg Am* 2001; 83-A: 748-62
4. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, et al. Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. *Eur J Pediatr* 2004;163:58-66.
5. Zimran A, Altarescu G, Rudensky B, et al. Survey of hematological aspects of Gaucher disease. *Hematology* 2005;10:151-6.
6. Germain DP. Gaucher disease: clinical, genetic and therapeutic aspects. *Pathol Biol* 2004 ;52:343-50.
7. Funic K, Stavljenic-Rukavina A, Mrcic M, Potocki K. Gaucher disease: diagnosis and treatment. *Acta Med Croatica* 2004;58:353-8.
8. Kannai R, Chertok IR. Prenatal panel screening considerations for non-neuronopathic Gaucher disease in the Ashkenazi-Jewish population. *Isr Med Assoc J* 2006;8:347-50.
9. Reuser AJ, Drost MR. Lysosomal dysfunction, cellular pathology and clinical symptoms: basic principles. *Acta Paediatr Suppl* 2006;95:77-82.
10. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol* 2002;75 Suppl 1:A2-12.
11. Mignot C, Doummar D, Maire I, De Villemeur TB; Type 2 Gaucher Disease Study Group. Type 2 Gaucher disease: 15 new cases and review of the literature. *Brain Dev* 2006 ;28:39-48.
12. Deegan PB, Cox TM. Clinical evaluation of biomarkers in Gaucher disease. *Acta Paediatr Suppl* 2005;94:47-50.
13. Lutsky KF, Tejwani NC. Orthopaedic manifestations of Gaucher disease. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65:37-42.
14. Beutler E, Gelbart T, Scott CR. Hematologically important mutations: Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2005;35:355-64.
15. Reardon M, Cotter P, Kealy WF, Duggan PF. Gaucher's disease with haematological complications. *Ir Med J* 1993;86:39-40.
16. Morgan MA, Hoffbrand AV, Laulicht M, et al. Serum ferritin concentration in Gaucher's disease. *Br Med J* 1983; 11;286:1864.
17. Stewart AJ, Jones RD. Pseudo-Gaucher cells in myelodysplasia. *J Clin Pathol* 1999;52:917-8.
18. Poll LW, Maas M, Terk MR, et L. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. *Br J Radiol* 2002;75 Suppl 1:A25-36.
19. Brady RO. Enzyme replacement for lysosomal diseases. *Annu Rev Med* 2006;57:283-96.