

BİR ADULT GAUCHER HASTALIĞI VAKASI

Dr. TAŞÇIOĞLU, C. (*) • Dr. AĞAN, M. (**) • Dr. ATEŞ, A. (*) • Dr. GÜLER, K. (*)
Dr. YENEREL, M. (*) • Dr. KAYISI, A. (*) • Dr. ORAN, M. (*)

ÖZET: Uzun süre kronik osteomyelit tanısı ile tedavi gören bir adult Gaucher hastalığı vakası bu yönü ile ilginç bulunarak ilgili literatür gözden geçirilerek sunulmuştur.

SUMMARY: A case of Gaucher's disease. An interesting case of adult Gaucher's disease treated for a long period as chronic osteomyelitis has been presented and related literature has been reviewed.

GİRİŞ

Gaucher hastalığı nispeten sık görülen ailevi bir depo hastalığıdır. Monosit-makrofaj sisteminin fagositik hücreleri içerisinde progressiv glikoserebrosid toplanması sonucu gelişir. Özellikle dalak, karaciğer ve kemik iliği tutulur. 3 ayrı klinik tipi tarif edilmiştir. 1) Tip 1. Kronik nonnöropatik veya adult form 2) Tip 2. Akut nöropatik veya infantil form 3) Tip 3. Subakut nöropatik veya juvenil form. Her 3 tipte de glikoserebrosidaz aktivitesi noksanıdır (2).

VAKA

E.T. 22 yaşında kadın 14.3.1991 tarihinde 684/91 protokol no'su ile kliniğimize başvuran hasta tetkik ve tedavi amacı ile yatırıldı. 12 sene öncesine kadar bir şikayeti olmayan hastanın o dönem sağ dizinde ağrı, kızarıklık ve hafif şişme olmuş. Bu nedenle fakültemiz ortopedi kliniğine müracaat etmiş. Ortopedi kliniğimizde 4 yıl takip ve tedavi edilmiş. Çeşitli ilaçları uzun süre kullanmış (uzun süre penisilin tedavisi görmüş). Şikayetlerinin zaman zaman tekrarlaması üzerine Baltalimanı kemik hastahanesine başvurmuş. Kendisinde kemik iltihabı olduğu söylenerek ameliyat edilmiş. Ameliyattan sonra yakınmaları geçmiş. 2. sene öncesine kadar şikayeti olmayan hastada çabuk yorulma, halsizlik ve karınını sol tarafında ağrı şikayetleri başlamış. Hastahanesimize başvurusundan bir hafta kadar önce ani bir karın ağrısı olmuş. Tekirdağ devlet hastahanesine müracaat etmiş. Orada anemi ve splenomegali saptanarak kan transfüzyonu yapılmış ve kliniğimize sevk edilmiş.

Soy geçimisinde, bir erkek kardeşinde çocukluk çağında Gaucher hastalığı tanısı konulduğu saptandı.

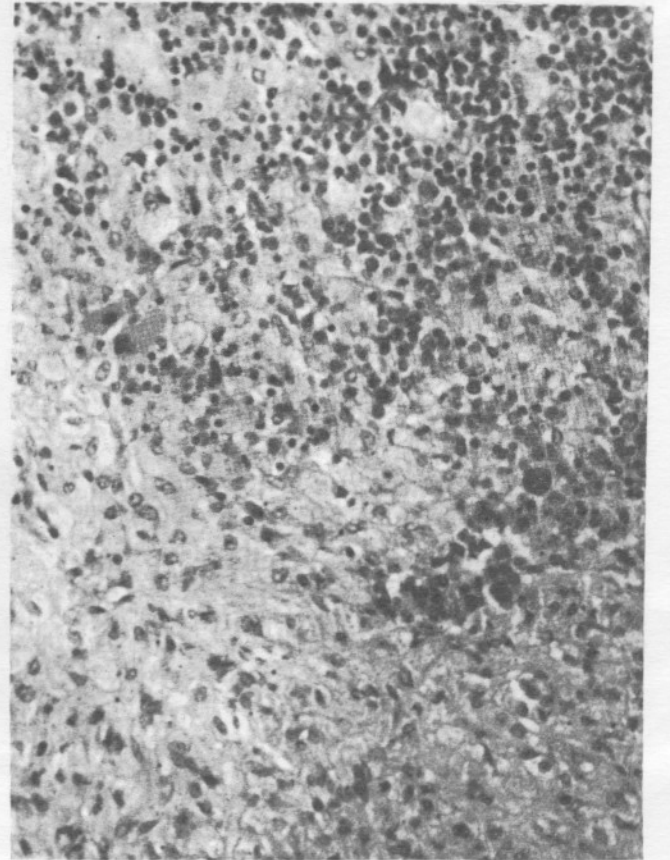
Hastanın fizik muayenesinde ileri derecede solukluk saptandı. Periferik lenfadenomegali tespit edilmedi. Sistem muayenelerinde sadece 18 cm splenomegali ve 8 cm hepatomegali saptandı.

Laboratuvar incelemelerinde, sedimentasyon 45 mm/saat, Hct % 23, Hb % 6.9 gr, lökosit 2720/mm³, trombosit 90.000/mm³ bulundu. Lökosit formülünde anizositoz, poikilostoz, mikrostoz ve göz yaşı damlası şeklinde eritrositler görüldü. İdrar tetkikinde bir özellik yoktu. Kan biokimyasında patolojik olarak sadece protein elektroforezinde gamma globulin % 24.8 bulundu.

Akciğer grafisinde bir özellik saptanmadı. Batın ultrason-

nografisinde, batının sol kadrantını tümü ile dolduran ileri düzeyde splenomegali saptandı. Portal ven genişliği normalin üst sınırında bulundu.

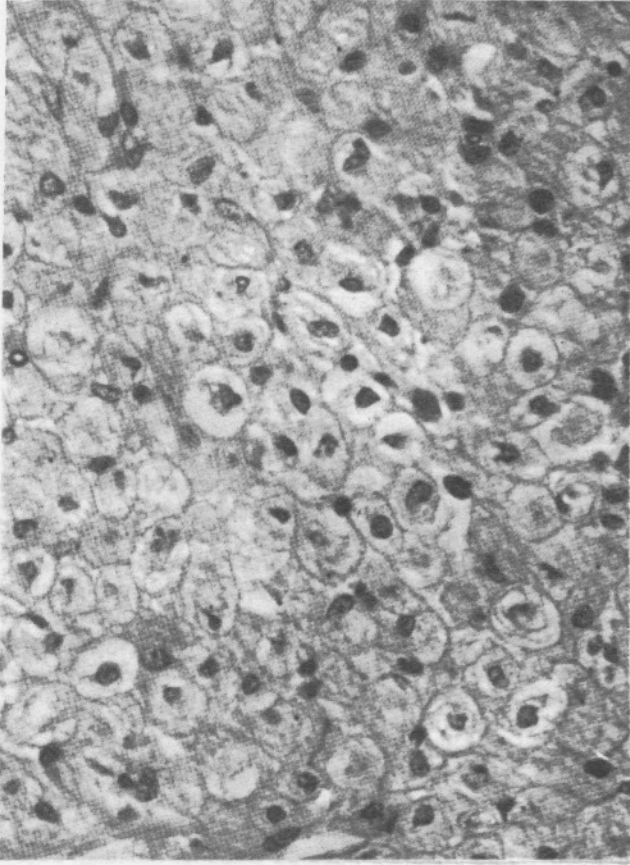
Hastanın ileri düzeyde splenomegalisinin olması ve lökosit formülünde göz yaşı damları şeklinde eritrositlerin görülmesi üzerine miyeloskleroz düşünülerek kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Aspirasyonda kuru ilik saptandı. Bunun üzerine kemik iliği biopsisi yapıldı. Kemik iliği biopsisinde (prot. no: 4329/91), kemik lamelleri arasında kemik iliği dokusu içinde bazı alanlarda oldukça geniş olarak birkaç odak halinde histiositik infiltrasyon görüldü. Yapılan PAS boyası



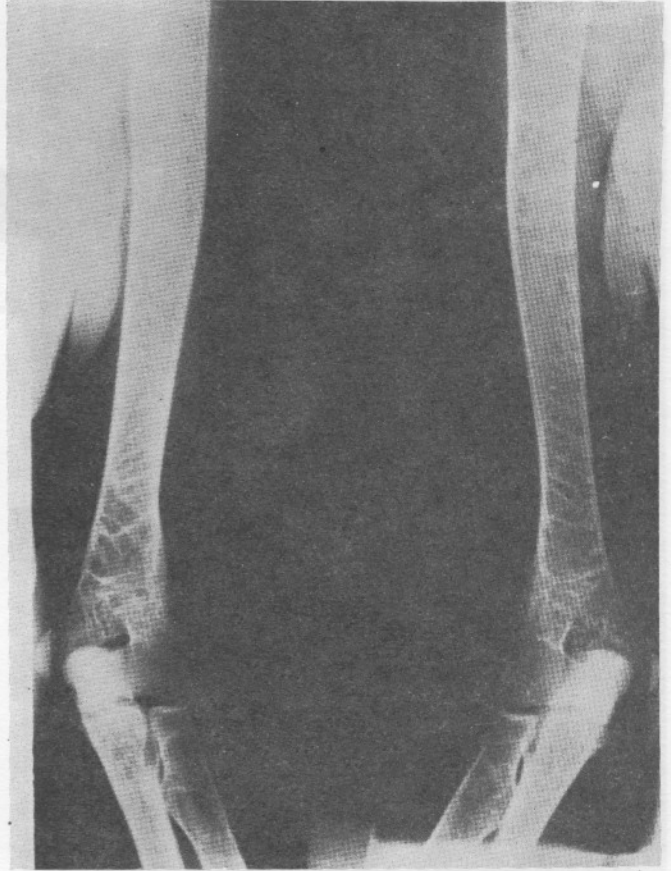
Resim 1: Prot. No: 4329/91. Kemik iliğinde hematopoetik doku içersine girmiş geniş stoplasmalı Gaucher hücreleri. H+E 310 kez büyütülmüştür.

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim dalı, Çapa İstanbul

** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı, Çapa İstanbul



Resim 2: Prot. No: 4329/91. Stoplasma sınırları belirgin, stoplasmasında çizgilenmeler gösteren Gaucher hücreleri. H+E 500 kez büyütülmüştür.



Resim 3: Humerus distalinde tipik Erlenmayer flask görünümü

ile histiositik infiltrasyon alanlarındaki histiositik hücrelerin stoplazmalarındaki ince fibrillerin kırmızı renkte pozitif boyanma gösterdiği saptandı (Resim 1,2). Yapılan gümüş ve Masson trikrom boyalarında pozitif boyanma görülmeydi. İmmunohistokimyasal boyalarda S-100 ve lökosit common antijen ile negatif sonuç alındı. Alfa-1 antitripsin boyası ile zayıf pozitif sonuç elde edildi. Bu bulgulara göre vaka Gaucher hastalığı olarak kabul edildi.

Hastanın çekilen kemik grafilerinde; lomber vertebralarında belirgin bir patoloji görülmeydi. Sağ tibia orta kesiminde güve yeniği tarzında harabiyet bölgeleri mevcut olup hafif ekspansiyon saptandı. Sağ femur proksimalinde kortekste incelleme tubülasyon ile sol femurda da genelde güve yeniği tarzında kemik harabiyeti görüldü. Humerus distalinde tipik Erlenmeyer görünümü saptandı. Kemiğin normal anatomik formasyonunu kaybettiği görüldü (Resim 3,4).

Hastanın yapılan ileri biokimya tetkiklerinde; asid fosfataz 1.52 B-Lü (N: 0.2-0.8 B-Lü), angiotensin converting enzim 285 ü/l (N: 8-5 ü/l), IgG % 1560 mg (N: % 700-1700 mg), IgA % 380 mg (N: % 70-350 mg), ve IgM % 44.8 mg (N: % 60-210 mg) olarak bulundu.

Yapılan nörolojik konsültasyonda nörolojik muayenede bir özellik saptanmadı. Göz muayenesinde de patolojik bir bulgu görülmeydi.

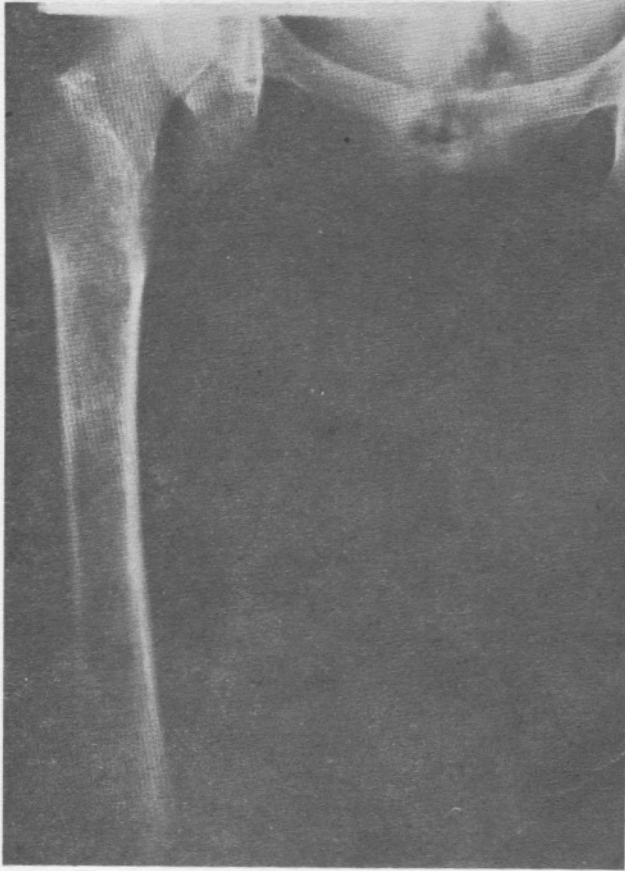
Klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte adult Gaucher

hastalığı tanısı konan hastaya anemisi nedeni ile oral demir tedavisine başlanarak kontrole gelmek üzere eksterne edildi.

TARTIŞMA

Gaucher hastalığı ilk defa 1882 yılında tarif edilmiş ve non-lösemik splenomegali olarak tanımlanmıştır. Bugün lisosomal depo hastalığı olarak bilinmektedir. Gaucher hastalığı hereditör metabolik bir bozukluktur. Glikoserebrosidaz (glikosil keramidaz, serebrosid beta-glikosidaz) enziminin noksanlığı sonucu retikulo-entolelial sistemde ve kemiklerde anormal miktarda glikoserebrosid birikimi sonucu ortaya çıkar (3,6,8).

Hastalık, genellikle organomegali, hipersplenizm ve buna bağlı pansitopeni ve kemik tutulumu ile karakterizedir (1,5,7). Gaucher hastalığının 3 klinik tipi tarif edilmiştir. Her 3 form otosomal resessif kalıtsal geçiş gösterir (6). Tip 1, kronik non-nöropatik veya adult form. Bu form herhangi bir yaşta görülür ve yavaş progresyon gösterir. Organ ve kemik tutulumu ile karakterizedir. Tip 2, akut nöropatik veya infantil form. Nadirdir ve ciddi santral sinir sistemi tutulumu vardır. Bebeklikte ölüme yol açar. Tip 3, nadirdir ve tip 1 ile tip 2'nin karışımıdır. Juvenil form adını alır. Orta derecede organ ve kemik tutulumu ile nörolojik bozukluklar vardır.



Resim 4: Sağ femur proksimalinde kortekste incelleme ve tubulasyon

Vakamızda hepatomegali ve dev splenomegalinin olması, hipersplenizm bulguları ile kemik tutulumunun olması, nörolojik bulguların olmaması, hastanın tip 1 Gaucher hastalığı olduğunu göstermektedir.

Gaucher hücresi, 20-100 μ çapında, yuvarlak, bir veya daha fazla küçük eksentrik nükleus içeren, stoplasması çizgili olan hücrelerdir. Elektron mikroskopisinde bu çizgilerin lisosom ihtiva eden tubuluslar olduğu görülür. Işık mikroskopisinde görülen bu tip hücreler Gaucher hastalığı dışında kronik miyeloid lösemi, akut miyeloid lösemi, idiopatik trombositopenik purpura, multipl miyeloma ve lenfomalarda da görülür (2,4). Vakamızda bu hastalıklar ayırıcı tanıda ele alınmış ve araştırılmıştır.

Gaucher hastalığının iskelet sistemi belirtileri çoktur. Bazen aynı hastada farklı lezyonlar görülür. Osteopeni, osteoskleroz, ilik infarktüsü, subartiküler osteonekroz, deformiteler ve fraktürler olur. Bu değişikliklerin patojenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Radiolojik bulgular kemik ve kemik iliği infarktüsüne, kemik iliğinin gaucher hücreleri infiltrasyonu ile yer değiştirmesine ve jeneralize osteopeniye bağlıdır. Kemik tutulumunun en tipik radiolojik bulgusu, femurun alt kısmının konik bir şişme gösterip bir şişe hali almasıdır (Erlenmayer flask femur). Son zamanlarda kemik lezyonlarını göstermede manyetik rezonans görüntüleme tekniği başarı ile kullanılmaktadır (2,3,8).

Gaucher hastalığının adult formunda klinik belirti olarak anemiden dolayı aşırı halsizlik ve dev splenomegaliden dolayı karında gerginlik olur. Bazen ilk belirti olarak kemik veya eklem ağrısı veya patolojik fraktür olur. Litik lezyonlar uzun kemiklerde, vertebralarda ve kostalarda görülür. Etkilenen kemik veya eklemlerin akut krizinde şiddetli ağrı, eritem, hassasiyet, şişme ve nadiren de eklemden efüzyon olur. Genellikle kalça ve dizde bu akut ağrı epizodu olur. Birlikte ateş ve lökositoz bulunur. Kemik ağrısının akut epizodu osteomyelite çok benzer. Akut fazda radiolojik bulgular bulunmaz ve ağrı epizodu birkaç haftada kaybolur. Adult formdaki hastaların % 20'sinde klinik olarak kemik tutulumu vardır (6,8).

Vakamızda ilk akut ağrı epizodu 12 sene önce sağ dizinde olmuş. Ağrı ile birlikte kızarıklık varmış. 4 yıl ortopedi kliniğine takip ve tedavi edilmiş ve daha sonra da osteomyelit tanısı konularak ameliyat edilmiş.

Tip 1 Gaucher hastalığında pansitopeni yanında laboratuvar bulgusu olarak asid fosfataz, angiotensin converting enzim ve immunglobulinler yüksek bulunur (2).

Gaucher hastalığında tanı, kemik iliğinde Gaucher hücrelerinin görülmesi ile ve lökositlerde veya fibroblastlarda enzim aktivitesi ölçülerek konulur (2). Gaucher hastalığının tedavisinde anemi ile mücadele için demir veya eritropoetin kullanılır (2,5). Dev bir splenomegali olduğu zaman, ciddi trombositopeni geliştiği zaman total veya parsiyel splenektomi yapılır. Ancak parsiyel rezeksion daha çok tercih edilmektedir. Splenektomiden sonra karaciğer ve kemiklerde glikoserebrosid birikimi artmaktadır (1,7).

Sonuç olarak adult Gaucher hastalığı herhangi bir yaşta görülebilir. Klinik olarak akut osteomyelit veya artrit gibi başlayabilir. Anemi, izah edilemeyen splenomegali, kemik ve eklem ağrıları olan bir hastada Gaucher hastalığı düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Fleischner, R.P., Astion, J.D., Ludman, D.M., Aufses, H.A., Grabowski, A.G., Dolgin, E.S.: Gaucher Disease: Fate of the Splenic Remnant after Partial Splenectomy. A case of rapid enlargement. *Jour Ped Surg* 24: 610 (1989).
2. Kolodny, H.E.: Gaucher's Disease, in Cecil's Textbook of Medicine, Wyngaarden, B.J et all (eds), W.B Saunders Company. pp: 1145-1147 (1988).
3. Lanir, A., Hadar, H., Cohen, I., Tal, Y., Benmair, J., Schreiber, R., Clouse, E.M.: Gaucher Disease: Assessment with MR Imaging. *Radiology*, 161: 239 (1986).
4. Papadimitriou, C.J., Chakravarthy, A., Heyman, R.M.: Pseudo-Gaucher Cells Preceding the Appearance of immunoblastic lymphoma. *Amer Jour Clin Path.* 90: 454 (1988).
5. Rodgers, P.G., Lessin, S.L.: Recombinant erythropoietin improves the anemia associated with Gaucher's disease. *Blood*, 73: 2228 (1989).
6. Resenthal, I.D., Scott, A.J., Barranger, J., Maryland, B., Mankin, J.H., Saini, S., Brady, J.T., Ouser, K.L., Doppelt, S.: Evaluation of Gaucher Disease Using Magnetic Resonance Imaging. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 68: 802 (1986).
7. Bubin, M., Yampolski, I., Lambrozo, R., Zaizov, R., Dintzman, M., Tikva, P.: partial Splenectomy in Gaucher's Disease. *Jour ped Surg*, 21: 125 (1986).
8. Springfield, S.D., Landfriend, M., Mankin, J.H.: Gaucher Hemorrhagic Cyst of Bone. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 71: 141 (1989).