Gaucher Hastalığı

«9 vaka üzerinde histopatolojik çalışma»

Dr. Kadri Basar*

Gaucher hastalığı; hematopoietik sistem ve karaciğerde, retiküloendotelyal hücrelerin stoplazmalarında anormal glukoserebrosid (glukoprotein) toplanması ile karakterli herediter, familyal bir hastalıktır.[3,14] Hastalığı ilk tarif eden Fransız doktoru Gaucher'nin bulgularına, çağımızda şimik ve elektronmikroskopik çalışma sonuçlarının eklenmesine karşın, hastalığın etiopatogenezi henüz bütünüyle anlaşılamamıştır.

Gaucher hastalığında normalde özellikle beyinde daha çok bulunan glukoserebrosid'in intrasellüer katabolizmasında gerekli enzimin (glukoserebrosid'i glukoz ve seramid'e ayıran Serebrosidaz enzimi) azlığı, yokluğu veya bir defekti söz konusudur.[12,8]

Penelli ve arkadaşlarına[13] göre serebrosidleıin kaynağı, hazmedilen eritrositlerdir. Böylece eritrositlerin parçalanması sonucu açığa çıkan serebrosid retiküloendotelyal hücrelerde toplanmakta ve bu şekilde morfolojisi değişen hücrelere de Gaucher hücreleri adı verilmektedir.

Normal ve Gaucher hastalıklı dokulardaki retiküloendotelyal hücrelerin şimik yapısının incelenmesinde, bu hücrelerde bulunan glukoserebrosidlerde bir farklılık görülemediği bildirilmiştir.[12] Bu hastalıkta, hücrelerde toplanan maddenin her zaman glukoserebrosid olmadığı, pek çok vakada serebrositin normal bulunduğu (normal hudutlarda), serebrosid'e glukoz yerine galaktozun bağlandığı saptanmış, hatta bazı vakalarda poliserebrositler veya lipoproteine bağlı serebrosidlerden söz edilmiştir.[6]

Gaucher hastalığı, her yaşta görülebilirse de çoğunlukla (% 50) 8 yaşın altındaki çocukları tutar, bebeklik yaşında daha malign seyreder, kronik formun (adültlerde görülen form) yahudi ırkında daha çok gö-

* A. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Doçenti
** A. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Uzman Asistanı

rüldüğü ve bunlarında büyük bir bölümünün ailevi olduğu bildirilmiştir.[2,4] Belirli bir seks farkı bildirilmemiştir. Hastalık, tuttuğu yaş ve klinik davranışına göre genellikle iki formda incelenmektedir.[5,9] 1 - Akut, malign, infantil veya nöropatik form. Vakaların % 15 ini oluşturur, yaşamın ilk yıllarında genellikle ilk 6 ayda görülür. Hepatosplenomeğali hızla gelişir. Hemen hemen birinci yaşta ölümle sonlanır. 2 - Adült veya kronik form. 20-30 yaşlarını tutar, yavaş seyreder, santral sinir sistemi yayılımı bulunmaz. Bulgular; hepatosplenomegali, lenfadenopati, iskelet semptomları (kemik ağrıları, patolojik kırık) ve hematolojik gösterilerle karakterlidir. Prognoz uzundur ve prognozun uzunluğu da hematolojik gösterilerin şiddetine bağlıdır. Hastalığı, genetik bulgular ve klinik davranışına göre 3 formda inceliyenler de vardır.[15] Buna göre: 1 -Resessiv bir geçişle adült hayatta klinik belirti veren form. En çok rastlanan formdur ve nörolojik belirti vermez. 2 - Dominant bir geçiş gösteren form. 3 - Resessiv bir geçişle nörolojik belirti veren form.

Makroskopi: Hastalık çokluk sırasına göre; dalak, karaciğer, kemik iliği, lenf ganglionları ve beyni tutar. Dalak 20 kg., karaciğer ise 5 kg. a kadar büyüyebilir. En tipik görünüme dalak sahiptir. Kapsülde kalınlaşma ve yapışma bulunmaz. Kesit yüzü; sert, hafif yağlı, kırmızımtrak-gri renkte olup, sarı-beyaz leke ve çizgiler organa nodüler görünüm verir. Nodülleri, stoplazması glukoserebrosidle dolu retikülüm hücre toplulukları oluşturur. Kemik iliğini tutuşu; anemi, lökopeni ve trombositopeni ile belirlenir. Hastalığın diğer tipik olmayan belirtileri ise; ateş, deri ve konjonktivada pigmantasyondur.[3,9]

Mikroskopi: Yukarda sayılan organlarda retiküloendotelyal hücrelerde glukoserebrosid toplanmasına bağlı olarak hücreler ileri derecede şişkindir ve büyüklükleri ortalama 20-80 mikrona ulaşır. Bazan bu hücrelerin birkaçı biraraya gelerek dev hücre görünümü verirler. Stoplazma şeffaf veya vakuollü, düzensiz çizgili ve buruşuk görünümdedir. Nükleus küçük ve bir kenara itilmiştir. Gaucher hücrelerinin dalakta toplandığı yer kırmızı pulpa trabekülleridir, fakat ileri devrede organın hemen tamamında infiltrasyon vardır. Karaciğerde ise kupfer hücreleri ve diğer mezankimal hücreler Gaucher hücrelerine dönüşürler. Bu hücreleri de portal traktuslar (remak kordonları) da görmek karakteristiktir.[2] Elektronmikroskopta stoplazmaya düzensiz çizgili görünüm veren tubuler yapıların varlığı izlenmiştir. Tubuler yapıların, tek bir membranla kuşatılmış bazıları yuvarlak ve elektron dens, bazılarıda henüz tamamlanmamış elektrofagositoz fenomenine sahip olduğu bildirilmiş ve aynı yapılara ekstrasellüler aralıklarda da rastlanmıştır.[4,11] Az sayıda olmakla beraber, ekstrasellüer aralıklarda Gaucher hücrelerine rastlanması bu görüşü doğrulamaktadır. Beyin üzerinde yapılan ultrastrüktürel ça-

lışmalarda, küçük damarların adventisyal hücrelerinin (perisit) stoplazmalarında 200 A° büyüklüğünde tubuler organeller görülmüş, aynı yapıya dalaktaki Gaucher hücrelerinde de rastlanmıştır.[17]

Teşhis : Gaucher hastalığında yukarda tanımlanan makroskopik ve mikroskopik bulgular dışında laboratuar, özellikle histoşimik metodlar teşhis için yararlı olabilmektedir. Hücre stoplazmasında; PTH'ın pozitif oluşu, PAS + granüller, demir ihtiva eden ince granüllerin varlığı, asit fosfataz aktivitesi önemli kriterlerdir.[14] İmmünofloresans tekniği ile immünoglobulinlerden özellikle IgG başta olmak üzere IgM ve IgA nın depolanmasının saptanması bu hastalık lehinedir.[4,19] Son zamanlarda hastalığın adült tipinde ve taşıyıcısında, periferik kan lökositlerinde betaglukosidaz yetmezliği teşhis için önemli bir kriter olarak kabul edilmektedir.[15]

MATERYEL METOD

Kurulduğundan bugüne kadar (1945-1976) A. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü'ne gelen cerrahi materyel taranmış, Gaucher ve lipoidoz tanısı alan preparatlar yeniden gözden geçirilmiştir. Tiplendirilmeden sadece lipoidoz tanısı verilen vakalarda, tip tayini yapılacak kadar belirleyici bulguların bulunmadığı görülmüştür.

Kesin Gaucher tanısı almış 9 vaka bulunmuştur. Vakalara rutin olarak Hematoxylin-eosin boyası uygulanmış, iki vakaya PAS özel boyası yapılmıştır.

Makroskopik, histopatolojik ve biyopsi protokollerindeki çok kısa klinik bilgiler toplanarak literatür bulguları ile tartışılmıştır.

BULGULAR

Vakalarımızdan birinde yaş ve hangi sekse ait olduğuna dair kayıda rastlıyamadık. Diğerleri ise : en büyüğü 19, en küçüğü 2 olmak üzere yaş ortalaması 9,4 olarak bulundu. Üç vaka 5 ve 5 yaşın altında, diğerleri ise 10 ve 10 yaşın üstündedir.

Seks dağılımı ise 5 erkeğe (% 62) karşılık, 3 kadın (% 38) şeklindedir (Tablo : 1). Vakalardan 4 (% 44) ünün dalakta, 1'inin kemik iliğinde, 1'inin lenf ganglionunda lokalize olduğunu, diğer vakalardan 1'inin kemik iliği + dalağı, 1'inin dalak + karaciğeri, 1'inin de dalak + karaciğer + lenf ganglionunu tuttuğunu görüyoruz (Tablo : 2). Böylece lenf bezinde lokalize olan bir vaka dışında, vakaların tamamının birinci planda dalağı tuttuğu görülmektedir.

YAŞ	CİNS Erkek	Kadın
12	2	1
5	—	1
19	1	—
3,5	1	—
10	1	—
2	—	1
TOTAL	5 (% 62)	3 (% 38)

TABO - 1 : 8 Vakanın yaş ve seks dağılımı

LOKALİZASYON	VAKA
DALAK	4
KEMİK İLİĞİ	1
LENF GANGLİONU	1
DALAK+KEMİK İLİĞİ	1
DALAK + KARACİĞER	1
DALAK+KARACİĞER+L. GANGLİONU	1
TOTAL	9+

TABLO - 2 : 9 vakanın lokalizasyonu

+) Yaşı ve hangi seksc ait olduğu bilinmeyen bir vaka eklenmiştir.

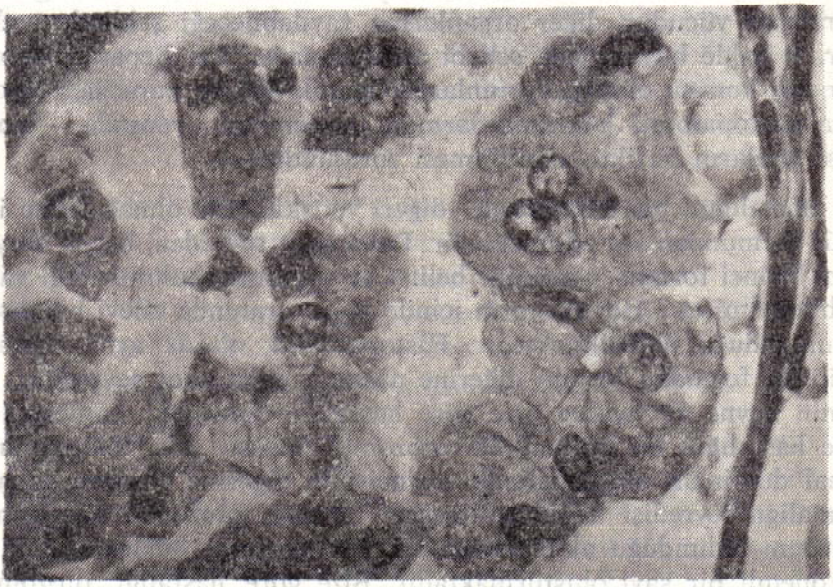
Beş yaşında bir kız çocuğu olan vakalarımızdan birinin, kendinden küçük kardeşinde de aynı klinik belirtilerin bulunduğu kaydedilmiştir. Ayrıca bir vakanın daha önce sıtma geçirdiği, bir vakada gelişme geriliği bulunduğu ve iki vakada ekstremitelerde purpurik lekelerin görüldüğü bildirilmiştir. Hastaların kliniğe başvurma nedeni çoklukla (4 vakada) karın şişliğidir, ayrıca yukarda sayılan belirtilerden biri karın şişliğine eşlik edebilmektedir. Hastalığın başlangıç tarihini bildiren kayıtlar genellikle bulunamamıştır. Sadece iki vakada; birinde 2-3 yıl diğerinde ise 2 aylık bir geçmişten söz edilmektedir. Biyopsi protokollerinde, genellikle etiolojisi bilinmeyen bir hepatosplenomegali ile laboratuar araştırmalarının bir sonuç vermediği kaydedilmektedir.

Vakalarımızdaki dalak boyutları: en küçüğü 18x9x6 cm., en büyüğü ise 27x17x16 cm. (6,5 kg.) olarak verilmiştir. Organın kapsülünde kalınlaşmadan söz edilmemiştir. Kesit yüzü koyu şarabi renkte ve toplu iğne başı büyüklüğünde beyazımtrak lekelerin organı bütünüyle doldurduğu kaydedilmiştir. Diğer organ materyelleri biyopsi şeklinde olduklarından makroskopik tarif için yeterli bulunmamışlardır.

Mikroskopide ise, giriş bölümünde anlatılan klasik görünüm dışında değişik bir yapı bulunmadığı için tekrarından kaçınılmıştır (Şekil: 1, 2,).



Şekil : 1 647/1973 Dalakta Gaucher hastalığı. (H.E. Boyası) 40X



Şekil : 2 Aynı vaka. (H.E. Boyası) 400X

TARTIŞMA

Vakalarımızın % 62 si 8 yaşın üstündedir ve yine % 62 si erkeklerde görülmektedir. Literatürde[2] ise, hastalığın % 50 oranında 8 yaşın altında olduğu, belirli bir seks farkının bulunmadığı kaydedilmektedir. Bulgularımızla literatür bulguları arasında önemli sayılabilecek farklılıklar göze çarpmaktadır. Biz bu farklılığı; vakalarımızın azlığına, ülkemizde hastaların hastanelere geç başvurmalarına bağlamaktayız.

Tek başlarına lenf ganglionu ve kemik iliğini tutan iki vaka dışında diğer vakalarımız, dalakla birlikte retiküloendotelyal organlardan en az birini tutmaktadır, retiküloendotelyal organların hepsini birden tutanına rastlanmamaktadır.

Olayın bir retiküloendotelyal sistem hastalığı olduğunu bildiğimize göre, adı geçen organlardan sadece bir veya birkaçının tutulur görünmesini çelişkili kabul ediyoruz. Bu çelişki bize göre; ya klinikte retiküloendotelyal organların tamamında hastalığın araştırılmaması veya hastalığın, retiküloendotelyal organların hepsini tutması bir zaman meselesi ile ilgili olmalıdır. Biz Gaucher hastalığının lenf ganglionlarını tutmaz görüşüne[3] katılmıyoruz. Zaten vakalarımızdan ikisinin lenf ganglionunu da tutuşu görüşümüzü doğrular niteliktedir. Hatta hastalığın sadece retiküloendotelyal sistemi tutar görüşünün aksine; timus, akciğerler hatta endokrin bezlerde de hastalığa rastlandığı bildirilmiştir.[9] Bu durum, öncelikle retiküloendotelyal sistemi tutan hastalığın ileri devrelerde vücudun diğer organlarına yayılabileceği şeklinde açıklanabilir. O halde başlangıçda sebebi anlaşılamayan bir hepatosplenomegalinin söz konusu olduğu durumlarda, kemik iliği ve karaciğer biyopsilerinin histopatoloji laboratuarlarında incelenmesi yanında, bioşimik araştırmaların birlikte yürütülmesi zorunludur.

Hastalığın; biri bebeklerde, diğeri yetişkinlerde olmak üzere iki veya üç formundan söz edilmektedir. Daha akut seyreden, beyne de yayılabilen birinci formda nörolojik belirti ve yayılımın bulunmadığı vakalarda bildirilmiştir.[7] Her iki form içinde % 30 oranında ailevi bir dispozisyonun olduğu bildirilmektedir. Histopatolojik olarak aynı belirtilere sahip iki formdan birinin diğerine nazaran daha akut seyredişi, birincisinin beyne de yayılışı bize göre hastalığın karanlık yönlerindendir. Yine hastalığın bir bölümünün otozomal resessiv, bir bölümünün otozomal dominant oluşu halinde, birincisinin diğerine nazaran daha akut ve malign seyredişi kabul edilmesine rağmen, otozomal dominant bir kalıtımın bulunduğu akut vakalarda (kronik form beklenmesinin aksine) önemli bir sayı oluşturmaktadır. Bize göre hastalığı; otozomal resessiv, otozomal dominant olarak ayırmaktansa, serebrosidaz enziminde-

ki bozukluğa göre sınıflandırmak daha doğru olmalıdır. Bu durumda üç formdan söz edebiliriz : 1 - Serebrosidaz enziminin tamamen yokluğu ile oluşan form, 2 - Serebrosidaz enziminin azlığı ile oluşan form, 3 - Serebrosidaz enziminin yeterli olmasına rağmen enzimatik olayın bir halkasındaki defekte bağlı olarak gelişen form gibi.

Normalde dalakta kerasin bulunmaktadır. Kerasinin kaynağı ise dalakta yıkılan eritrositlerdir. Eritrositlerin yıkım ürünü olan diğer glukoproteinlerin normalde ve Gaucher'li hastalarda bulunuşu, bu hastalıkta biriken serebrosidin kaynağının eritrosit olduğunu kanıtlayan kuvvetli bulgulardır. Bu bulgu, elektronmikroskopik olarak Gaucher hücrelerinde bir eritrofagositozis fenomeninin görülmesi ile de doğrulanmıştır.[4,13] Bu görüşün aksine glukoproteinlerin kaynağının granülositler olduğuna ilişkin görüş de vardır.[8] Biz Gaucher hücrelerinde biriken maddelerin asıl kaynağının eritrosit olduğunu, granülositlerin ise ikinci bir kaynak olabileceğine inanıyoruz. Hastalık kemiğe de yayılmışsa anemi beklenmelidir. Aneminin şiddeti, kemik iliğinin olaya katılma derecesi ile doğru orantılıdır. Literatürde akut lösemi,[18] kronik myeloid lösemi[1,8] ve multipl myelomanın[10,20] birlikte görüldüğü vakalar bildirilmiştir. Fakat bu hastalıklardan hangisinin sekonder olduğuna ilişkin kesin bir görüş yoktur. Bu konuda yapılan araştırmalarda kronik myeloid lösemide (KML) bol miktarda granülosit bulunduğu, Gaucher'deki sfingolipidlerin kaynağının granülosit olduğu görüşünden hareketle KML'nin primer olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca bu düşünceyi destekleyen ikinci bir bulgu ise, granülositlerde de Gaucher hücrelerindekini andıran tubuler yapıların bulunuşudur.[1,8] Multipl myelomada gammopatilerin görüldüğünü biliyoruz. Wolf[20] a göre lipid yüklü hücrelerin varlığı multipl myeloma nedeniyledir. Yine aynı araştırıcıya göre, immünoglobulin yapımında lipidler bir antijen rolünü yüklenmiş olmalıdır. Gaucher hastalığında major olarak bulunan lipid glukoserebrosid tir ve antijenik değildir. Oysa küçük oranlarda bulunan galaktoserebrosid yüksek derecede antijeniktir. Wolf, BALB/C türü farelere enjekte edilen mineral yağın, plazma hücrelerinin dejenerasyonuna sebep olduğunu ve sonunda multiple myeloma görüldüğünü bildirmiştir. Her multiple myelomada Gaucher hastalığının görülmeyişi olayın karanlık bir yönündür. Bu açıklamalardan sonra acaba Gaucher hastalığının bütün formları serebrosidaz enzimindeki bir defekte bağlı olarak mı meydana gelmektedir? Serebrosidaz enziminin normal hudutlar içinde bulunduğu vakalar da varmıdır?. Multipl myelomada ve Gaucher hastalığı ile birlikte görülen diğer lösemi tiplerinde, serebrosidaz enzimi üzerinde her hangi bir çalışmaya rastlamadığımız için görüşümüzü kuvvetlendirebilecek bilgilerden yoksunuz.

Gaucher hastalığında, ekstremitelerde purpura tarzında lekeler oluşmaktadır. Bu lekelerin melanin pigmenti olduğunu ileri süren görüşe[21] katılmıyoruz. Hastalıkta bir anemi ile birlikte trombositopeni de vardır. O halde ekstremitelerde görülen lekelerin purpura tarzında kanamalar olması, olay eskidikçe hemosiderin pigmentinin açığa çıkarak bu lekeleri oluşturması daha doğru bir açıklama olmalıdır.

Hastalıkta etiolojisi aydınlatılamayan nadir komplikasyonlardan biri de perikarditistir.[5] Literatürde Gaucher hastalığı ile birlikte portal hipertansiyon ve özefagial varisli bir vaka bildirilmiştir.[10] Bu iki olay birleştirildiğinde Gaucher hastalığında perikarditis gelişebileceği, bunun da sebebinin portal hipertansiyon olabileceğini düşünebiliriz.

ÖZET

Kurulduğundan günümüze kadar (1945-1976) Kürsümüzde Gaucher tanısı almış vakalar toplanmış (9 vaka) ve yeniden incelenmiştir.

Yaşı ve hangi sekse ait olduğu bilinmiyen bir vaka dışında 8 vakadan 5 i erkeklerde, 3 ü kadınlarda görülmüştür. Yaş dağılımı ise; en büyüğü 19, en küçüğü 2 olmak üzere yaş ortalaması 9,4 bulunmuştur.

Bütün vakalara rutin olarak H.E. boyası yapılmış, ayrıca 2 vakaya PAS özel boyası uygulanmıştır.

Hastalığın, vakaların 4 ünde dalakta, birinde kemik iliğinde, birinde lenf ganglionunda, birinde dalak ve kemik iliğinde, birinde dalak ve karaciğerde, birinde de dalak, karaciğer ve lenf ganglionunda yer aldığı izlenmiştir. Vakaların hiç birinde klinik olarak Gaucher tanısı yapılamamıştır.

SUMMARY

Nine cases diagnosed as Gaucher's Disease, found in the material submitted to our Department of Pathology between 1945-1976 were reviewed and reevaluated.

5 of 8 cases were males and 3 females. In one case, there was no record about the age and sex. The oldest patient was in the age of 19, the youngest 2. Mean age was found to be 9,4.

All of the slides were stained with H.E. and in 2 cases PAS stain was applied.

Disease was found in the spleen in 4 cases, in the bone marrow in one case, in the lymph node in one case, in the spleen and bone marrow in one case, in the spleen and liver in one case, in the spleen, liver and lymph node in one case. None of the cases was diagnosed as Gaucher's Disease clinically.

KAYNAKLAR

1 — ALBRECHT, M.: Gaucher cells in chronic myeloid leukemia. Klin. Wschr. 47/14: 778, 1969

2 — ANDERSON, W.A.D. Pathology. Sixty Edition. The C.V. Mosby Company. St. Louis, 1971

3 — BLAUSTEIN, A.: The Spleen. The Blakiston Division-Mc Graw-Hill Book Company, Inc. New York, Toronto, London. 1963.

4 — CARRASCAL, E.: Gaucher's disease. Light microscope, histochemical and ultrastructural study of a case. Pathologia 6/2: 159, 1973.

5 — ÇAVDAR, A.O., ve Arkadaşları. Gaucher Hastalığı (Klinik, Hematolojik ve Elektronmikroskopik Tetkik). A.Ü. Tıp Fakültesi Mecmuası, Suplementum: 53 Vol. XXV, No: 1'e ek. 1972.

6 — GLEV, G.H., LEE, R.E.: Composition of the membranous deposits occurring in Gaucher's disease. Arch. Biochem. 156/2: 626, 1973.

7 — KAHN, L.B.: Pathology of Gaucher's disease. South Afr. Med. J. 48/26: 1098, 1974.

8 — KATTLOVE, H.E., et al.: Gaucher cells in chronic myelocytic leukemia: An acquired abnormality. Blood 33/2: 379, 1969.

9 — KISSANE, J.M., SMITH, M.G.: Pathology of Infancy and Childhood. The C.V. Mosby Company, St. Louis 1967.

10 — KOZOWER, M., et al.: Esophageal varices in a 60 years old man with Gaucher's disease. Amer. J. Dig. Dis. 19/6: 565, 1974.

11 — METAYER, J., et al.: Histochemistry and ultrastructure of Gaucher's disease. Arch. Anat. Path. 17/2: 129, 1969.

12 — ÖRS, Ü., ve Arkadaşları.: Bir Gaucher Hastalığı Vakasının Karaciğer İnce Yapısı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. Cilt 14, Sayı 3, Temmuz 1971.

13 — PENNELLI, N., et al.: The morphogenesis of Gaucher"s cells investigated by electronmicroscopy. Blood 34/3: 331, 1969.

14 — POPPER, H., SCHAFFNER, F.: Liver.: Structure and Function. The Blakiston Division Mc Graw-Hill Book Company, Inc, New York, Toronto, London. 1957.

15 — ROBBINS, S.L.: Pathologic Basis of Disease. W.B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto. 1974.

16 — ROSNER, F., et al.: Gaucher cells in leukemia. J. Amer. Med. Ass. 209/6: 935, 1969.

17 — WAKUTANI, K., et al.: A case of infantile Gaucher's disease. Neuropathologic and electronmicroscopic observation (Japanese). Clin. Neurol. (Tokyo) 9/5: 261, 1969.

18 — WITZLEBEN, C.L., et al.: Gaucher cells in acute leukemia of childhoud. J.Pediat. 76/1 : 129, 1970.

19 — WOLF, P.: Monoclonal gammopathy in Gaucher's disease. Lab. Med. 4/8 : 28, 1973.

20 — WOLF, P.: Immunoglobulin abnormalities with monoclonal gammopathy in Gaucher's disease. Amer. J. Path. 78/1 (No. 141), 1975.

21 — WRIGHT, G.P., SYMMERS, W. St. C.: Systemic Pathology. Longmans, Green and Co Ltd, 1966.

22 — YAMAGA, T., et al.: Report of the Gaucher's disease diagnosed by laparoscopic liver biopsy. Gastroent. Jap. 4/1 : 66, 1969.