

Gaucher Hastalığında İskelet Bulguları: Olgu Sunumu

Skeletal Manifestations in Gaucher Disease: A Case Report

Altınay Göksel Karatepe*, Rezzan Günaydın*, Taciser Kaya*, Nesrin Şen*,
Gülriiz Özbek*, Özgür Sipahi Esen**

ÖZET

Gaucher hastalığı en sık görülen herediter lizozomal depo hastalığıdır. Makrofaj lizozomlarında glukoserebrozid birikmesine yol açan glukoserebrozidaz enzim eksikliği ile karakterizedir. Santral sinir sistemi tutulumu olup (tip 2 ve 3) olmamasına (tip 1) göre üç tipe ayrılmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğunda hepatosplenomegali, anemi ve trombositopeni vardır. İskelet tutulumu da önemli olup en çok özürüllüğe yol açan bulgudur. Bu olgu sunumunda çok sayıda iskelet tutulumu olan bir Gaucher hastalığı olgusu sunulmuş ve literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Gaucher Hastalığı, iskelet tutulumu, osteoporoz

SUMMARY

Gauchers disease is the most frequent hereditary lysosomal deposit storage disorder. It is characterized by a deficiency of the enzyme glucocerebrosidase that leads to an accumulation of glucocerebroside in the macrophage lysosomes. It is classified in three types, according to the presence of central nervous system involvement (type 2 and 3) or not (type 1). In the majority of patients there are hepatosplenomegaly, anemia and thrombocytopenia. Skeletal involvement is also important and it is the most disabling manifestation. In this case report, there is presented a case of Gauchers disease with multiple skeletal involvement and the literature is reviewed.

Key words: Gaucher Disease, skeletal involvement, osteoporosis

GİRİŞ

Gaucher hastalığı en sık görülen lizozomal depo hastalığıdır. Otozomal resesif geçiş gösteren bu hastalık, β -glukoserebrozidaz enzim eksikliğine bağlı retiküloendotelial sistemin monosit ve makrofaj hücrelerinde glukoserebrozid depolanması ile karakterizedir (1, 2). Glukoserebrozidaz enzimi kodlayan gen, kromozom 1q21'in üzerinde bulunmaktadır. Bu gende bugüne dek büyük kısmı nokta mutasyonu olmak üzere 300'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (3, 4). Nörolojik semptomların varlığı ve progresyon oranına göre hastalık üç farklı klinik alt gruba ayrılmaktadır: Tip 1 erişkin

non-nöropatik form, Tip 2 infantil veya akut nöropatik form ve Tip 3 juvenil veya subakut nöropatik form. Tip 1 formu en sık görülen lizozomal depo hastalığı ve Ashkenazi Musevileri arasında görülen en sık genetik hastalıktır (5, 6). Gaucher hastalığı prevalansı 7700 doğumda bir olarak bildirilmektedir (7). Gaucher hastalığında etkilenen organlar arasında dalak, karaciğer, akciğerler, böbrekler, kemik ve kemik iliği yer almaktadır. Bu organ tutulumlarına bağlı olarak hastalarda hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, iskelet ve kemik iliği patolojileri gözlenmektedir. İskelet bulguları hastalığın en az anlaşılmış, ancak en çok özürüllüğe yol açan ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz et-

(*) İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

(**) İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği

Not: Bu makale 28 Eylül – 2 Ekim 2005 tarihlerinde Antalya'da yapılmış olan 2. Ulusal Osteoporoz Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

ki gösteren yönünü oluşturmaktadır (8). Bu makalede, kliniğimize başvuran ve çok sayıda iskelet tutulumu bulgusu olan bir olgu sunulmuştur.

OLGU

Bel ve sırt ağrısı, sağ bacakta ağrı ve yürüme güçlüğü yakınmalarıyla polikliniğimize başvuran 37 yaşındaki kadın hasta, tetkik ve tedavi amacıyla Mayıs 2005'de kliniğimize yatırıldı. Öyküsünden 5-6 yaşına kadar gelişimi normal olan hastanın daha sonra yorgunluk yakınmalarının başladığı ve 7 yaşında iken Gaucher Hastalığı tanısı aldığı, 20 yaşında splenomegali nedeniyle splenektomi uygulandığı, 24 yaşında sol ayak bileğinde patolojik kırık geliştiği öğrenildi. Bir yıl sonra ise hastanın sırt ağrılarının başladığı ve bir ay süreyle yürüme güçlüğü çektiği, yapılan tetkikler sonucunda torakal vertebralarda kompresyon kırıkları saptandığı, 27 yaşında osteoporoz tedavisine başlanıp 4 yıl süreyle bifosfonat ve kalsiyum preparatları kullandığı belirlendi. 4 ay önce bel ve sırt ağrısı, sağ diz ve kalça ağrısı başlayan hastanın aktiviteyle ağrıların arttığı ve yürüme mesafesinin giderek kısaldığı öğrenildi. Hastanın öz ve soy geçmişinde herhangi bir özellik yoktu.

Hastanın yapılan fizik bakışında lomber hareketler tüm yönlerde ağrılı ve kısıtlı, dorsal ve lomber spinöz çıkıntılar tüm seviyelerde palpasyonla hassastı, lomber bölgede bilateral paravertebral kas spazmı mevcuttu. Bilateral FABERE ve FADİR pozitif olarak bulundu. Hastanın alt ekstremitte kas güçleri sağda ve solda sırasıyla; kalça fleksörleri 3/5 ve 4/5, kalça ekstansörleri 4/5 ve 3/5, diz fleksörleri ve ekstansörleri 4/5 ve 5/5, ayak bileği ve ayak başparmak dorsifleksörleri bilateral 3/5 ve plantar fleksörleri bilateral 4/5 olarak değerlendirildi. L5-S1 dermatomlarına uyan bölgede duyu kusuru saptandı.

Biyokimyasal incelemelerinde karaciğer fonksiyon testlerinde ılımlı yükseklik dışında anlamlı patoloji saptanmadı. ALP: 183 U/L, serum Ca: 9.0 mg/dl, serum P: 5.3 mg/dl olarak bulundu. Parathormon seviyesi: 23.5 pg/ml, 25 OH D vitamin düzeyi 18 ng/mL, 24 saatlik idrarda kalsiyum seviyesi: 7500 mg/24 saat olarak saptandı. Hastanın kemik mineral yoğunluğu ölçümleri dual enerji X-ray absorbsiyometre (DEXA) yöntemiyle değerlendirildi. L1-4 KMY 0,897 g/cm², T skoru -1,36, Z skoru -1,23 ve total femur KMY 0,684 g/cm², T skoru -2,43, Z skoru -2,32 olarak bulundu.

Hastanın çekilen torakolomber vertebra grafilerinde; kemik ışın geçirgenliği belirgin artma, T8, T12

ve L4 vertebra korpuslarında total kollaps (vertebra plana görünümü) ile T7, T9 ve L3 vertebra korpuslarında belirgin yükseklik kaybı saptandı. Torakolomber manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) bu bulgulara ek olarak; tüm torakal, lomber ve sakral vertebralarda pelvik kemik yapılarında normal medüller yağlı sinyalin yerini homojen ya da heterojen patolojik sinyale bıraktığı, ayrıca T12 düzeyinde spinal kordun belirgin bası altında bulunduğu tespit edildi. Femur grafilerinde Erlenmayer deformitesi ile uyumlu distal metafizer genişleme; ayrıca femur distali ve iliak kemiklerde sekonder kemik onarımına bağlı sklerotik değişiklikler izlendi. Hastaya ait grafiler resim 1-4'de görülmektedir. Hastanın elektromiyografik incelemesinde ise alt ekstremitelerde L4-S1 dermatomlarından innerve kaslarda bilateral denervasyon, kronik nörojenik MUP değişiklikleri ve motor ünit kaybı saptandı, bulgular radiküler tutuluş ile uyumlu olarak değerlendirildi.

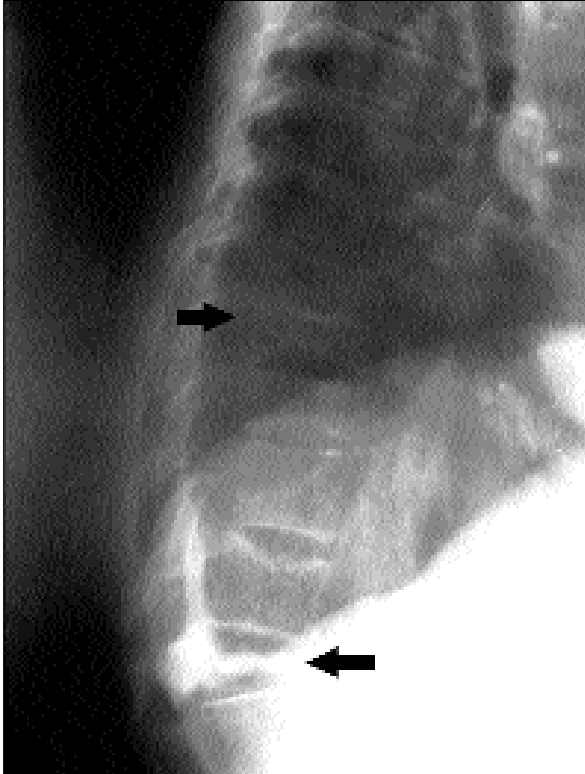


Resim 1: Erlenmayer deformitesi ile uyumlu distal metafizer genişleme ve femur distalinde sekonder kemik onarımına bağlı sklerotik değişiklikler görülmektedir.

Kliniğimizde yattığı süre içinde hastaya bel, sırt, sağ kalça ve sağ dizdeki ağrıları için TENS ve yüzeysel ısıtıcı tedavileri uygulandı. Medikal tedavi olarak ise nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, nasal kalsitonin 200 IU/gün, alendronat 70 mg/hafta, kalsiyum ve D-vitamini verildi. Hasta güçlendirme ve eklem hareket açıklığı egzersizlerini içeren eg-



Resim 2: Ön-arka pelvis grafisinde sekonder kemik onarımına bağlı iliak kemikte sklerotik değişiklikler izlenmektedir.



Resim 3: Lateral torakolomber grafide L4 ve T12 vertebra korpuslarındaki kompresyon kırıkları görülmektedir.

zersiz programına alındı. Ağrılarında belirgin azalma sağlanan ancak nörolojik defisitlerinde düzelme saptanmayan hasta, çok sayıda kompresyon kırıkları ve spinal kord basısı nedeniyle beyin cerrahisi kliniği ile konsülte edildi. Operasyon önerilen ancak kabul etmeyen hasta, poliklinik izlemine alındı.

TARTIŞMA

Gaucher Hastalığı ilk kez 1882'de, bir Fransız tıp fakültesi öğrencisi olan Phillipe C.E. Gaucher tarafından doktora tezi sırasında tanımlanmış (9) ve daha sonra hastalık çeşitli yönleriyle birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir. Gaucher hastalığında iskelet tutulumu çok çeşitli şekillerde ortaya çıkmaktadır. Hastaların çoğunda orak hücreli anemideki krizlere benzer şekilde şiddetli kemik ağrısı



Resim 4: Torakalomber vertebra magnetik rezonans görüntülemesinde çok sayıda kompresyon kırıkları ve vertebralarda normal medüller yağlı sinyalin yerini alan homojen ya da heterojen patolojik sinyaller izlenmektedir.

atakları görülmektedir. Bu ataklara ateş, lokal şişlik, eritem ve hassasiyet eşlik edebilmektedir ve osteomyelit ile karıştırılabilir olasılığı bulunmaktadır. Nonspesifik kronik, ılımlı eklem ağrıları oldukça sık bir yakınmadır. Diğer kemik komplikasyonları arasında osteopeni, osteoporoz, osteoskleroz, patolojik kırık, vertebral kollaps ve femur başının aseptik nekrozu yer almaktadır (8).

Gaucher hastalığında kemik tutulumunun patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Kemik komplikasyonlarının temelinde Gaucher hücrelerinin kemik ve kemik iliğine infiltrasyonunun olduğuna inanılmaktadır. Buna bağlı olarak gelişen kemik iliği ekspansiyonu, vasküler oklüzyon ve kompresyona yol açabilmekte ve kemik içi basıncını arttırabilmektedir. Ancak bu sonucu doğrudan gösteren veri bulunmamaktadır. Ayrıca kemik sintigrafilerinde lokal ve fokal hastalık alanlarında artmış vaskülaritenin gösterilmesi ile kemik komplikasyonlarının hepsinin Gaucher hücrelerinin infarktına bağlı olmadığı sonucuna varılmıştır. Gaucher hücrelerinin doğrudan kemiği erode ettiğini gösteren veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte hastalarda yüksek hızlı bir kemik döngüsü ve azalmış kemik yapımı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Gaucher hücrelerinin parakrin mekanizmalar yoluyla osteoblast ve osteoklastların düzgün çalışmasını bozduğu öne sürülmektedir (10). Allen MJ ve ark. Gaucher hastalarında IL-6 ve IL-10 seviyelerini yüksek olarak saptamış ve bunun patogeneizde etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (11). Hastaların çoğunda serum kalsiyum, fosfor ve paratiroid hormon düzeyleri normal bulunmaktadır. Üriner kalsiyum ve hidrokspiprolin seviyeleri de genellikle normaldir. Bu bulgular hastalarda osteopeni gelişmesinde artmış, lokalize kemik rezorpsiyonunun önemli etkisi olduğunu desteklemektedir (12).

Gaucher hastalığında kemik tutulumunun yaygın heterojenite göstermesi nedeniyle, kemik tutulum şekli ve şiddetinin belirlenmesi için çeşitli radyografik ve görüntüleme yöntemlerinin kombinasyonu gerekmektedir. Genel olarak Gaucher hücrelerinin kemik iliği infiltrasyonu aksiyalden apendiküler iskelete doğru uzanmakta, sıklıkla alt ekstremitelerde ve etkilenen kemiklerin proksimal bölgelerinde en fazla tutulum gözlenmektedir. İleri evre hastalar dışında epifizler genellikle korunmaktadır (12). En sık radyolojik görünüm Erlenmayer flask deformitesi (%46), osteopeni (%42), kemik iliği infiltrasyonu (%40), infarkt (%25), avasküler nekroz (%25) ve multipl tutulum (%59) olarak bildirilmiştir (13). Kemik iliği infiltrasyonu sonucu trabeküler rezorpsiyon, hücre nekroz ve fibröz proliferas-

yon gelişmektedir. Bu bulgular grafilere kemikte fokal radyolusen alanlar, endosteal scalloping (dalgalı görünüm) ve kortikal incelme şeklinde yansımaktadır. Bu değişiklikler aksiyal iskelette ve uzun kemiklerin proksimal kısımlarında daha sık olarak izlenmektedir. Bozuk osteoklastik aktiviteye bağlı modeling deformiteleri en iyi distal femurda görülmekte ve bu bulgu Erlenmayer flask deformitesi olarak bilinmektedir. Osteonekroz bulguları olarak osteoskleroz, subkondral kresent (hilal) bulgusu, epifizyal kortikal düzleşme, fragmantasyon, deformite ve sekonder osteoartrit olarak ortaya çıkmaktadır (12). Vertebralarda osteopeni veya vertebra korpuslarının osteolizisi ile çoklu vertebra kompresyon kırıkları meydana gelmektedir. Bunlar kifoza ve bazen de spinal kord basısına neden olabilmektedir. Vertebra korpuslarındaki kırıklar en sık görülen kırıklar olmakla birlikte, kostalar ve apendiküler iskeletin tubuler kemiklerinde de görülebilmektedir (13, 14). Gaucher hastalığında kemikler normal kemiklere oranla daha az mükemmel bir yapıya sahip olup normal popülasyona göre daha yüksek oranda patolojik kırığa maruz kalmaktadırlar (15).

Radyolojik yöntemler arasında direkt grafilerin iskelet patolojilerini belirlemekteki duyarlılığı % 30-40 olarak saptanmıştır. Bu nedenle hastalığın tanısında ve iskelet bulgularının tedaviye yanıtını değerlendirmede kullanılmaları önerilmemektedir. İskelet patolojilerini değerlendirmek için en değerli yöntem MRG'dir. T1 ağırlıklı MRG kemik iliği infiltrasyonunu, enzim replasman tedavisine (ERT) ilk yanıtı izlemede en duyarlı yöntemdir. T2 ağırlıklı MRG ise aktif kemik infarktlarını saptamada en duyarlı yöntemdir, ayrıca osteomyelitin gözlenmesinde de yararlıdır. Direkt grafiler kırık gibi komplikasyonları belirlemek, artroplastiden sonra izlem, Erlenmayer flask deformitesi gibi yapımların deformiteleri ve avasküler nekroz gibi fokal lezyonları belirlemek amacıyla faydalıdır. Direkt grafiler ayrıca kemik yaşı ya da kortikal kalınlığı ölçmek için yararlı olabilir (1, 8).

Gaucher hastalığında iskelet patolojileri sıklıkla ilerleyici olduğu ve önceden belirlenemediği için, geri dönüşümsüz patolojilerin gelişimini önlemek amacıyla olabildiğince hızlı tedaviye başlanmalıdır. Tedavide amaç, yeni iskelet komplikasyonlarını önlemek, var olan fonksiyonlarını korumak, akut ve kronik kemik ağrıları ile kemik krizlerini önlemek veya hafifletmektir (4). Akut kemik krizleri veya kronik kemik ağrılarında, özellikle trombosit agregasyon ve fonksiyonlarını bozmayan analjeziklerin kullanılması rahatlatma sağlamaktadır. Şiddetli ağrılarda

opioid tip analjezikler kullanılabilir. Osteonekrozun erken evrelerinde core dekompresyon ağrıda azalma sağlayabilmektedir. Kalıcı iskelet problemleri olan hastalarda fonksiyonel eklem hareket açıklığını sağlamak ve kronik ağrıda rahatlaşma sağlamak için total omuz veya kalça artroplastisi gerekli olabilmektedir. ERT'nin iskelet lezyonlarını tamamen düzeltmekteki etkinliği henüz tam olarak kanıtlanmamıştır. ERT'ye kemik yanıtı olarak kemik dansitesi ve vertebral yağ fraksiyonunda düzelmeler, litik lezyonlarda gerileme ve tedavi iskelet maturasyonundan önce başlanmışsa catch-up büyüme gözlenmektedir(12). Gaucher hastalarında osteopeni ve/veya osteoporozun profilaktik tedavisi için olduğu kadar kemik hastalığına bağlı ağrının tedavisinde de bifosfonatlar tercih edilmektedir (15). Wenstrup ve ark. ERT'ye ek olarak kullandıkları 40mg/gün alendronat tedavisi ile Gaucher hastalığına bağlı kemik kaybında anlamlı düzelme elde etmişlerdir (16). Kalsiyum ve D vitamini suplementasyonunun etkinlikleri sistematik çalışmalar ile gösterilmemiş olsa da, kullanılmaları pozitif bir kalsiyum dengesinin sağlanmasında yarar sağlamaktadır. Gaucher hastalığı olan hastalar düzenli egzersiz programlarından ve fizik tedaviden de yararlanmaktadırlar. Gaucher hastalığında ilerleyici iskelet tutulumu, kronik ağrıya neden olması ve fonksiyonel kısıtlanmaya yol açtığı için hastaların yaşam kalitelerini bozmaktadır. Günümüzdeki tedavi yöntemleri ile ancak geçici rahatlaş sağlanmakta, tam olarak sağaltım mümkün olamamaktadır. Hastalığın kemik ve eklem komplikasyonlarının patofizyolojilerinin daha iyi anlaşılmasıyla daha uzun süreli yarar sağlayabilecek tedavi seçenekleri ortaya konulabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Charrow J, Esplin JA, et al. Gaucher disease recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1754-1760.
2. Weinreb NJ, Aggio MC, et al. Gaucher disease type 1: Revised recommendations on evaluation and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004; 41 (Suppl 5): 15-22.
3. de Fost M, Aerts JMFG, et al. Gaucher disease: from fundamental research to effective therapeutic interventions. *The Journal of Medicine* 2003; 61(1): 3-8.
4. Pastores G, Wienreb NJ, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004; 41 (Suppl. 5): 4-14.
5. Mc Govern MM, Desnick RJ. Lysosomal Storage Disease. In: Cecil RL, Goldman L, Bennett JC (ed). *Cecil Textbook of Medicine*. 22th Edition, WB Saunders Company, Philadelphia; 2004: 1279-1281.
6. Ida H, Rennert OM, et al. Type 1 Gaucher disease: Phenotypic expression and natural history in Japanese patients. *Blood Cells, Molecules, and Disease* 1998; 24(5): 73-81.
7. Meikle PJ, Hopwood JJ, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281(3): 249-254.
8. Maas M, Poll LW, et al. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *The British Journal of Radiology* 2002; 75 (Suppl 1): A13-A24.
9. Weinreb NJ. Introduction. *Semin Hematol* 2004; 41(Suppl5): 1-3.
10. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, et al. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *The British Journal of Radiology* 2002; 75(Suppl. 1): A2-A12.
11. Allen MJ, Myer BJ, et al. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *Q J Med* 1997; 90: 19-25.
12. Pastores GM, Patel MJ, et al. Bone and joint complications related to Gaucher disease. *Current Rheumatology Reports* 2000; 2: 175-180.
13. Charrow J, Andersson HC, et al. The Gaucher registry. Demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 2835-2843.
14. Resnick D. Lipidoses, Histiocytoses, and Hyperlipoproteinemias. In: Resnick D (ed). *Bone and Joint Imaging*. Second Edition. WB Saunders Company, Philadelphia; 1996: 607-611.
15. Lebel E, Itzchaki M, et al. Skeletal manifestations in Gaucher disease: Presentation and treatment. *IMAJ* 1999; 1: 267-271.
16. Wenstrup RJ, Bailey L, et al. Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood* 2004; 104 (5): 1253-1257.