



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Olgu Sunumu

06.10.2022

Dr. Meral BAHAR İSTER

Doç. Dr. Özlem ÜNAL UZUN



VAKA

- 1 yaş kız bebek
- Karın şişliği nedeniyle başvurduğu doktor tarafından karaciğer ve dalak büyüklüğü saptanarak kliniğimize yönlendirildi.

Öykü

- 3-4 aylıktan beri fark edilen karın şişliği yakınması var.
- Daha önce başvurduğu kliniklerde kolik olduğu söylenmiş, tetkik alınmamış.
- Son başvurusunda karaciğer ve dalak büyüklüğü saptanması sonrasında alınan tetkiklerinde, anemi ve trombositopenisinin görülmesi üzerine kliniğimize yönlendirilmiş.

Özgeçmiş ve soygeçmiş

- 25 yaşında G3Y3 anneden, Term 3200 gr C/S
- Anne-baba 2. derece akraba
- G1 6 y kız sağlıklı.
- G2 3 y kız sağlıklı.
- G3 hastamız
- Ailede benzer hastalık, bilinen bir kalıtsal hastalık öyküsü yok

Fizik Muayene

- Genel durum iyi, çevre ile ilgili, gelişimi ayına uygun
- VA: 7190 gr (<3 p SD: -2,07) Boya göre vücut ağırlığı: 10-25 p
- Boy: 66 cm (<3p SD: -3,06) Boy yaşı 6 ay ile uyumlu
- BÇ: 41cm (<3p) Boya göre baş çevresi: 10 p
- Batın bombe, KC 4 cm, dalak 3cm palpabl
- Diğer sistem muayeneleri normal

VAKA

Tetkikler

- WBC (Lökosit) - $8,53 \times 10^3/\mu\text{L}$
- **HGB (Hemoglobin) - 7,70 g/dL**
- **PLT (Trombosit) - $99 \times 10^3/\mu\text{L}$**
- AST (SGOT) - 81,6 U/L
- ALT (SGPT) - 20,1 U/L
- GGT - 24 U/L
- Bilirubin, Total - 0,74 mg/dL
- Bilirubin, Direkt - 0,34 mg/dL
- pH - 7,417 (+)
- Laktat - 14 mg/dL
- cHCO_3st - 23,5
- APTT - 36,4 s
- PTZ (INR) - 1,11
- Amonyak - 52,1 $\mu\text{g/dL}$

Periferik yayma

%26 nötrofil

%4 eozinofil

%60 lenfosit

%2 band

%6 monosit

%2 bazofil

Trombosit 50-100000

Blast yok, atipik hücre yok

VAKA

Patolojik Bulgular

- Hepatosplenomegali
- Bisitopeni
- Büyüme geriliği

VAKA

- ÖN TANINIZ NEDİR?
- NE TETKİKLER İSTEYELİM?

- *HEPATOSPLENOMEGALİ NEDENLERİ*

- 1. Enfeksiyonlar

- Viral (HAV, HBV, HCV, HIV, CMV, EBV)
- Bakteriyemi, Sifiliz
- Paraziter (Amip absesi, toksoplazmozis, kala azar, malarya)
- Diğerleri (Kist hidatik, Leptospirozis)

2. Hemolitik anemiler

3. Kalp hastalıkları

- Kalp yetmezliği,
- Konstruktif perikardit

4. Granülomatoz hastalıklar

- Sarkoidozis
- Tüberküloz
- Bruselloz
- Histoplazmozis

5. Metabolik hastalıklar

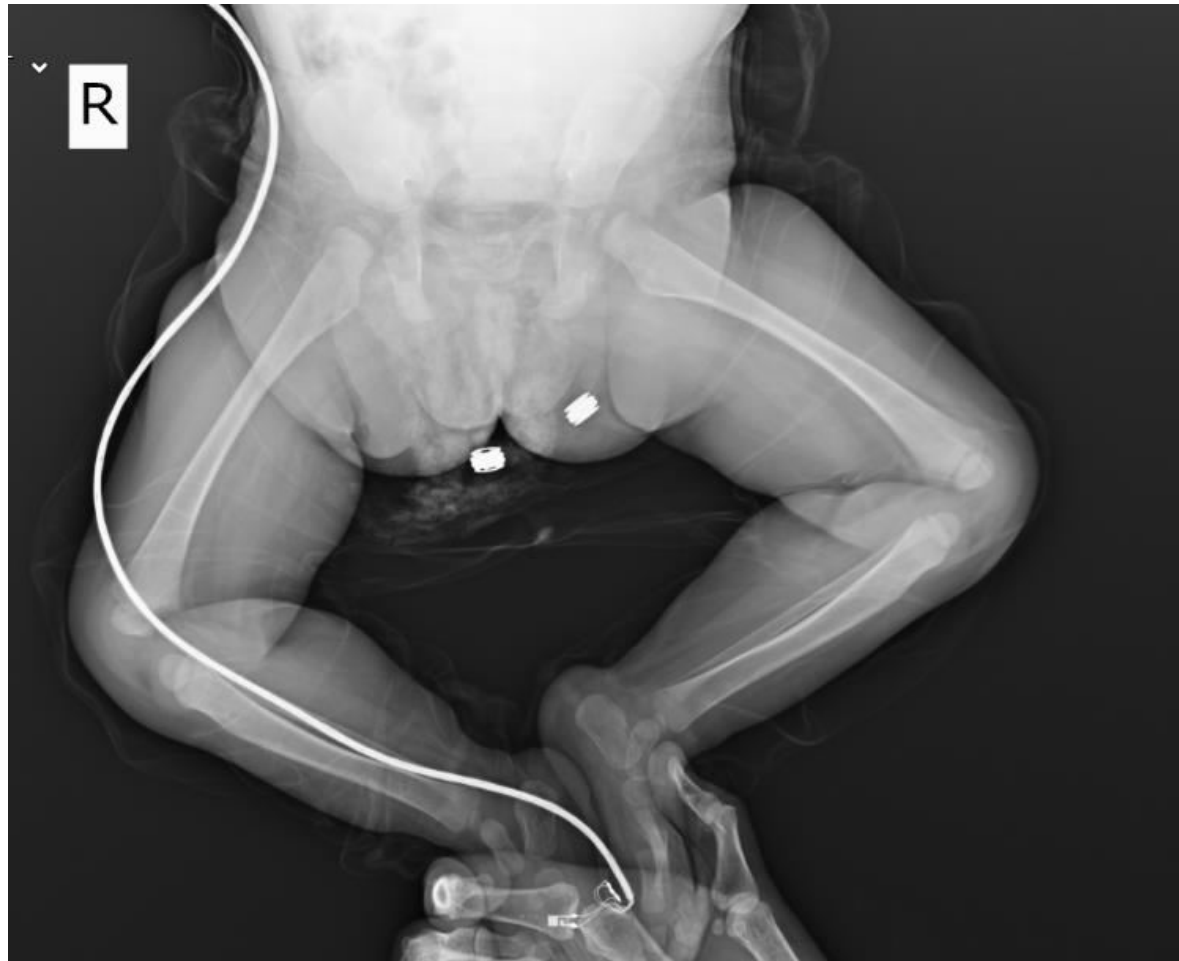
- Lizozomal depo hastalıkları
 - Mukopolisakkaridozlar (Hunter sendromu)
 - Lipidozlar (Niemann Pick, Gaucher hastalığı)
 - GM1 gangliosidoz
 - Wolman hastalığı
- Glikojen depo hastalıkları
- Tirozinemi
- Amiloidozis
- Porfirin metabolizma bozuklukları

6. Maligniteler (Lösemiler, Lenfomalar, Metastatik)

7. Diğer

- Serum hastalığı
- JRA
- SLE

VAKA



VAKA

► Abdomen USG

Karaciğer boyutu 115 mm ölçülmüş olup yaşa göre artmıştır.

Konturları düzenlidir. Parankim ekosu homojen izlenmektedir. Solid-kistik kitle lezyon izlenmemiştir.

Safra kesesi boyutları ve duvar kalınlığı normaldir.
Lümen içinde büyüğü 5mm çaplı bir kaç adet kalkül ile uyumlu ekojeniteler izlendi.

Dalak boyutu 120 mm ölçülmüş olup yaşa göre artmıştır.
Konturları düzenlidir. Parankim ekosu homojendir, solid kitle lezyon izlenmedi.

VAKA

Kemik İliği Biyopsisi

- Morfolojik bulgular ön planda "Gaucher hastalığı" lehine değerlendirilmekle birlikte kesin tanı için olgunun klinik/ laboratuvar bulguları eşliğinde değerlendirilmesi ve klinikopatolojik korelasyon önerilir.

- Kemik iliği
incelemesinde
egzantrik yerleşimli
çekirdek ve vakuollü
sitoplazma içeren
dev
retiküloendotelyal
hücreler yani
'Gaucher hücreleri'
- Sitoplazma
'buruşturulmuş
kağıt' görünümünde

VAKA

Çocuk metabolizma polikliniğine ilk başvuru

- İdrar-Kan aminoasitleri
- İdrar organik asitleri
- Tandem MS
- Lizozomal enzimler (Gaucher, Nieman pick A/B/C)
- CDG
- ÇUZYA

VAKA

Tetkikler

- İKAA, İOA, Tandem MS, CDG, ÇUZYA Normal
- NPC1-2 normal

Lizozomal enzim sonuçları

- Beta-glukozidaz enzim aktivitesi sınırdan düşük bulunmuştur. (1 nmol/mg.saat , Referans: >1)
- Plazma kitotriozidaz enzim aktivitesi yüksek bulunmuştur. (651,2 μ mol/L.saat, Referans : <200)
- Kuru kan örneğinde çalışılan bir Gaucher hastalığı biyobelirteci olan Lyso-Gb1 sonucu yüksek bulunmuştur (1039 ng/mL, Referans Aralık: 0-14 ng/mL).

- Genetik GBA geninde homozigot c.1448 T>C p. Leu483Pro patojenik deęişiklik

1 yaş k, Hepatosplenomegali, bisitopeni
Anne baba 2. derece akraba

Abdomen USG: Karaciğer boyutu 115mm ölçölmüş olup yaşa göre artmıştır .
Dalak boyutu 120mm ölçölmüş olup yaşa göre artmıştır

Kemik iliği Bx: Morfolojik bulgular ön planda "Gaucher hastalığı" lehine
değerlendirilmekle birlikte kesin tanı için olgunun klinik / laboratuvar bulguları
eşliğinde değerlendirilmesi önerilir.

Beta-glukozidaz enzim aktivitesi sınırda düşük bulunmuştur. (1 nmol/mg.saat ,
Referans: >1)

Genetik : GBA geninde homozigot c.1448 T>C p. Leu483Pro patojenik deęiřiklik

GAUCHER HASTALIğI

- Enzim Replasman Tedavisine başlandı.



GAUCHER HASTALIĞI

Gaucher Hastalığı hematolojik anormallikler, organomegali ve iskelet tutulumu ile karakterize olan, genellikle kemik ağrısı ve patolojik kırıklarla kendini gösteren multisistemik bir lipidozdur.

- En sık görülen lizozomal depo hastalığı
- Otozomal resesif geçişli
- Glukoserebrosidaz (beta glukosidaz) aktivitesinde eksiklik
- Bulgular enzimin ana substratı olan glukoserebrosidin (glukozilseramid) hücrelerin lizozomlarında depolanması sonucu

- Başlangıç yaşı, klinik bulgular ve nörolojik hastalık olup olmamasına ve ne hızda ilerlediğine göre 3 gruba ayrılır.

Tip 1 (Non nöropatik ya da erişkin tip)

- Yaklaşık %90-95 bu tip
- Nörolojik tutulum yok
- Erişkin dönemde tanı alır
- Her yaşta bulgu verebilir
- Visseral, hematolojik ve kemik tutulumu ön plandadır.
- Splenomegali, hepatomegali, anemi, trombositopeni, kanama eğilimi, büyüme geriliği, gecikmiş puberte ve menarş görülebilir.

- Subkapsüler splenik enfarktlar akut karın ağrısı atağı
- Uzun kemiklerdeki medüller enfarktlar ağrılı kemik krizleri
- Femur başında aseptik nekroz
- Osteopeniye sekonder gelişen spontan kırıklar
- Diffüz akciğer infiltrasyonu olabilir
- Erişkinlerde (splenektomili hastalarda) pulmoner hipertansiyon (nadir)

Tip 2 (Akut nöropatik ya da infantil tip)

- Erken süt çocukluğu döneminde beyinsapı disfonksiyonu ve piramidal tutulum
- Klinik bulgular genellikle 3-6 ay arasında başlar
- Boynun retrofleksiyonu, opistotonus, beslenme güçlüğü, şaşılık sık ve erken görülen bulgular
- Apne geç bulgu
- Trismus, stridor nadir
- Splenomegali
- İlerleyen dönemde spastisite, büyüme geriliği, kaşeksi, huzursuzluk, zihinsel gerilik

- Genellikle 2 yaşından önce apne, aspirasyon pnömonisi veya solunum yetmezliğinden kaybedilir
- Lamellar ihtiyoz, non-immun hidrops fetalis seyrek görülen bulgular
- YD döneminde daha ağır klinik bulguları olup, 2 aydan önce kaybedilen alt tipleri bildirilmiştir (Perinatal letal tip)

Tip 3 (Subakut/kronik nöropatik ya da juvenil tip)

- Nörolojik bulgular tip 2 den daha az şiddette ve yavaş
- Başlangıç yaşı ortalama 5 yaş (5ay-46yaş)
- Nörolojik bulguların görülme yaşı ortalama 8 yaş
- Sistemik tutulum, yatay bakış paralizi, gelişim geriliği, işitme kaybı, ilerleyici miyoklonik ensefalopati, nöbet, demans, ekstrapiramidal bulgular, ölüm
- Özellikle kardiyak tutulum(kalp kapağı ve aort kalsifikasyonu), yatay bakış paralizi, hafif HSM ve kemik hastalığı homozigot D409H mutasyonuna özgüdür

	Tip 1	Tip2	Tip 3a	Tip3b	Tip3c
Başlangıç	Çocukluktan yetişkinliğe	İlk aylar	Çocukluk	Çocukluk	Çocukluk
Hematolojik	Anemi, trombositopeni	Trombositopeni	Anemi	Daha şiddetli anemi ve trombositopeni	minimal
İskelet	Osteopeni, osteosklerozis, kemik ağrısı/krizleri	minimal	Osteopeni, osteosklerozis	Ciddi iskelet bulguları, vertebral kompresyon kırıkları ve uzun kemiklerin osteonekrozu	minimal
Nörolojik	Nörolojik tutulum yok İlerleyen yaşlarda Parkinson hastalığı	Şaşılık, jeneralize nöbetler, hipertoni, apne, yutma bozukluğu	Progresif demans, ataksi, miyoklonus, yatay bakış palsi	yatay bakış palsi	yatay bakış palsi, hidrosefali olabilir
Diğer sistemler	HSM, Hepatik fibrozis, interstisyel akciğer hastası, pulmoner hipertansiyon, hematolojik maligniteler, gecikmiş büyüme ve puberte	HSM, konjenital ihtiyozis	Değişken	HSM, torasik lenf nodu büyümesi, pulmoner infiltrasyon, kemik kistleri	Kardiyak ve vasküler kalsifikasyonlar, hafif SM, korneal opasite
Progresyon	Yavaş ya da hiç	Ani	Değişken	Değişken	Değişken
Patojenik varyant	c.1226A>G (N370S)				c.1342G>C(D490H)

Klinik bulgu	Sıklık (yüzde)
Splenomegali	85
Hepatomegali	63
Trombositopeni	68
Anemi	34
Kanama	yaygın
Osteopeni	55
Kemik ağrısı	33
Patolojik kırıklar	7
Kemik krizi	7
Büyüme geriliği	36

Metabolik bozukluk

- Glukozilseramid (glukoserebrozid) ve glukosfingoizin'in lizozomal yıkım yolağında
- Genellikle β -glukozidaz (glukoserebrozidaz, glukozilseramidaz) enzim eksikliği sonucu
- Nadir olarak da saposin-C eksikliği sonucu (Saposin-C glukoserebrozidaz enzimi için önemli bir aktivatör)

- Tüm tiplerinde Glukozilseramid karaciğer ve dalakta çok miktarda birikir.
- Tip 2 ve 3 te beyin gri cevherde de birikir.

Genetik

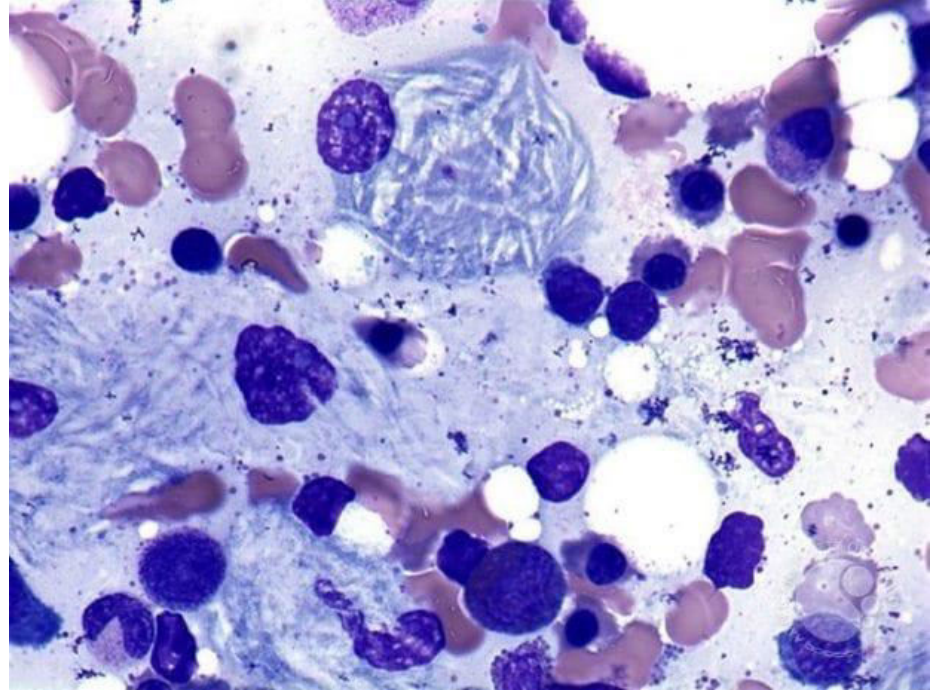
- GBA genindeki (1q21) mutasyonlar
- En sık c.1226A>G alel (N370S mutasyonu)
 - Tip 1
 - Hafif hastalık
- c.1448T>C alel (L444P mutasyonu)
 - Tip 2 ve 3

Tanı

- Laboratuvar
- Anemi
- Trombositopeni
- Karaciğer enzimlerinde artış,
- Serum ACE artışı: diğer lipid depo hst artar
- Asit fosfataz aktivitesinde artış,
- Hiperferritinemi

Tanı

- Kemik iliği incelemesinde egzantrik yerleşimli çekirdek ve vakuollü sitoplazma içeren dev retiküloendotelyal hücreler yani 'Gaucher hücreleri'
- Sitoplazma 'buruşturulmuş kağıt' görünümünde



Tanı

- Direkt grafide distal femurda 'erlenmayer flask deformitesi'
Femur distalinde kortikal incelme ve konkavlığın kaybolması



Tanı

- β -glukosidaz enzim eksikliğinin gösterilmesi
- *GBA* geni moleküler inceleme

Saposin-C eksikliğinde enzim aktivitesi normaldir; tanı *PSAP* gen moleküler analiz ile

Tedavi

- Enzim tedavisi ve/veya substrat azaltıcı tedavi tip 1 ve bazı tip 3 hastalarda
- Enzim kan beyin bariyerini geçemediği için tip 2 de kullanılmamaktadır
- Splenektomi özellikle kemik ve akciğer bulgularını derinleştirdiği için önerilmiyor.

Tedavi

- Imigluseraz 60 IU/kg 2 haftada bir IV
- Taligluseraz alfa 60 IU/kg 2 haftada bir IV
- Velagluseraz alfa 60 IU/kg haftada bir IV
- Enzim tedavisi ile anemi, trombositopeni, organomegali, kemik ağrısı ve kemik krizlerinde düzelme

Tedavi

- Substrat azaltıcı tedavi olarak glukozilseramid sentez inhibitörü

Tedavi

- Kemik iliği transplantasyonu

Transplantasyonla ilişkili mortalite ve morbidite göz önünde bulundurularak karar verilmeli.

- Teşekkürler...