

PEDİATRİ İKİ OLGU SUNUMU

Gaucher Hastalığı

- *Dr. Benhur Ş. ÇETİN*
- *Doç. Dr. Yeşim ÖZTÜRK*
- *2008*

19 aylık erkek hasta karında şişlik, öksürük ve solukluk yakınmaları nedeniyle 08/10/08 tarihinde servise yatırıldı.

Öyküsünden; Üç aylıkken, rutin fizik incelemesinde ve ardından yapılan batın USG'sinde dalak boyutlarında büyüklük olduğu söylenen hastanın, deri döküntüsü, tekrarlayan ateş yükseklikleri, deride kolay morarma, tekrarlayan burun kanaması, kilo kaybı, gece terlemesi, sarılık, ishal, idrar renginde değişiklik, çiğ süt/ taze peynir yeme, eklemlerinde şişlik kızarıklık ağrı gibi yakınmalarının olmadığı, bu güne kadar herhangi bir kan ürünü almadığı öğrenildi.

Son birkaç aydır soluk görüldüğü belirtilen hastanın 3 hafta önce, gün içinde 2-3 defa 39-40⁰C'ye yükselen vücut sıcaklığı nedeniyle Fethiye Devlet Hastanesi'nde üst solunum yolu enfeksiyonu teşhisiyle 5 gün yatırılarak parenteral sefotaksim tedavisi aldığı, tedavinin 3. gününde yakınmalarının geçtiği ve yatışında dalak büyüklüğü ile ilgili bir açıklama yapılmadığı belirtildi. Hastanemize başvurusundan 3 gün önce de hırıltı, öksürük ve şeffaf renkli burun akıntısının başladığı öğrenildi.

Öz ve soy geçmiş

Otuzüç yaşında sağlıklı G2P2 anneden miadında C/S ile 3700 gr ağırlığında sorunsuz doğduğu, yenidoğan döneminde sarılık yakınması olmadığı, aşılarının sağlık ocağında yaşına uygun yapıldığı, motor-mental gelişiminin normal olduğu öğrenildi. Beslenmesinde; anne sütünü 18 ay aldığı, ek gıdaların 4. ayda eklendiği, beslenmesinin düzensiz olup kırmızı et ve baklagil tüketiminin az olduğu (1-2 kez/hafta), yumurta, süt ve süt ürünlerini yeterli almakta olduğu öğrenildi.

Öz ve soy geçmiş

Babasının 38 yaşında Behçet Hastalığı tanısıyla takip edildiği, anne baba arasında 2. derece akrabalık olup Muğla bölgesinden oldukları, annenin ilk evliliğinden sağlıklı 10 yaşında bir kız kardeşi olduğu, ailede benzer yakınmaları olan ya da yenidoğan döneminde kaybedilen kimse olmadığı öğrenildi.

Fizik inceleme

Ağırlık: 9400 g (<3 p; -2,23 SDS)

Boy: 77 cm (<3 p; -1,97 SDS)

Baş çevresi: 48 cm (25-50 p)

Boya göre ağırlık: % 89

Yaşa göre boy: %93

VS: 36.7 0C (aksiller)

Nabız: 120/dk (ritmik)

SS: 32 /dk (düzenli)

KB: 90/60 mmHg

AFN: +/-

Fizik inceleme

Genel durumu iyi ancak huzursuz. Bilinci açık, aktif. Konjunktivalar ve avuçiçi çizgileri soluk. Konjuge horizontal bakışta yavaşlama görülmekte. Orofarinks hiperemik. Bilateral submandibular mikro lenfadenomegali mevcut. Bilateral solunum sesleri kaba, yaygın sekresyon ralleri, nadir sibilan ronküsler duyulmakta. Karaciğer kosta kavsinde ele gelmekte, dalak ise kosta kavsinin 3 cm geçmekte, sert ancak hassas değildir. Kemik hassasiyeti yok. Haricen erkek, bilateral testisler skrotumda. Horizontal bakışta yavaşlama dışında anormal nörolojik bulgusu yok. Diğer sistem bulguları olağan.

Laboratuvar bulgulari

Tam kan sayımı: Hb: 9,3 g/dL, Htc: %28, lökosit: 8400/mm³, trombosit: 138.000/mm³, eritrosit: 4,41 x10⁶ /mm³, OEH: 62,8 fL, OEHb: 21,2 pg, OEHbK: 33,6 g/dL, RDW: %21, MPV: 7,1 fL.

Periferik yayma: %40 PNL, %54 lenfosit, % 6 monosit, trombositleri 10-15'li kümeli, anizositoz, mevcut, toksik granülasyon, atipik hücre yok. Retikülosit: %1,2

Laboratuvar bulguları

İdrar tetkiki: dansite: 1007, pH: 6,5, protein, nitrit, keton, bilirubin negatif, lökosit (++) , ürobilinojen ve glukoz normal, mikroskopik incelemede her sahada 20-30 lökosit görüldü.

Biyokimya: Kan şekeri: 92 mg/dL, BUN: 12 mg/dL, Kreatinin: 0,46 mg/dL, Ürik asit: 3,3 mg/dl Na: 142 mmol/L, K: 4,0 mmol/L, Cl: 111 mmol/L, Ca: 9,7 mg/dL, Fosfor: 5,6 mg/dL, AST: 64 U/L, ALT: 20 U/L, LDH: 355 U/L, T. bilirubin: 0,3 mg/dL, D.bilirubin: 0,1 mg/dL, T.protein: 7,4 g/dL, Albumin: 4,5 g/dL, **CRP:** 2,73 mg/L, **Sedimantasyon:** 27 mm/saat, **RF:** < 10 IU/mL, **ANA:** negatif

Laboratuvar bulgulari

Koagülasyon Analizleri: APTT: 32,89 sn, PT: 12,57 sn Fibrinojen: 3,61 g/L, INR: 1,03, D-Dimer: 1,81 mg/L.

Demir: 41 ug/dL (31-144), **TDBK :** 311 ug/dL (250-450), **Ferritin:** 196 ng/mL (28-365), **Transferin saturasyonu** %13, **D. Coombs:** (-), **B12:** 433 pg/mL (193-982), **Folik Asit:** >24 ng/mL (3,0-17), **Hb elektroforezi:** Normal

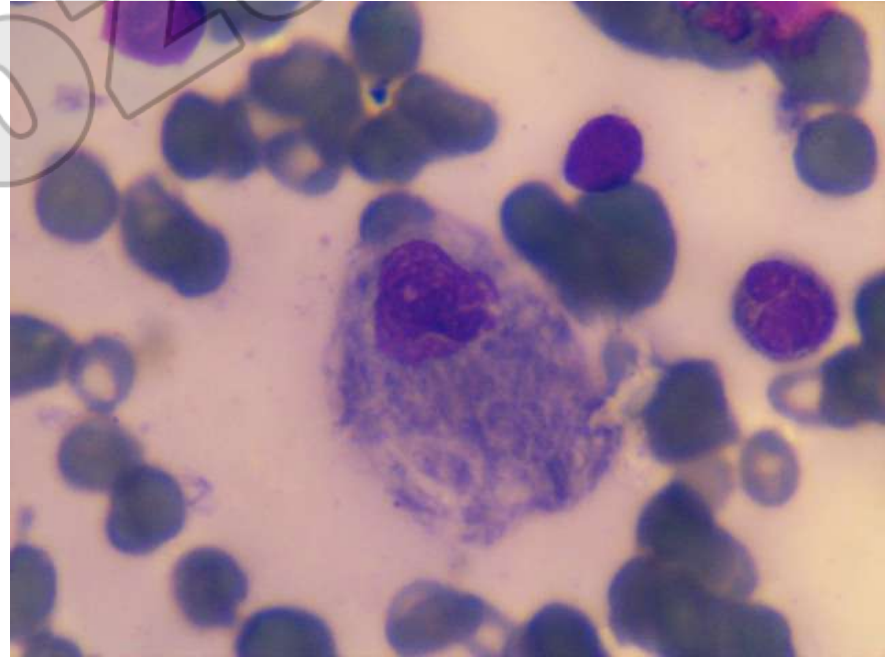
Laboratuvar bulguları

IgA: 128 mg/dL (63-489) IgM: 176 mg/dL (22-240) IgG: 981 mg/dL (475-1210) IgE: 41,7 IU/mL (0-52), Lipid Profili: Trigiliserid: 149 mg/dL, T.Kol: 141 mg/dL, HDL-K: 20 mg/dL, LDL-K: 91 mg/dL , idrar mukopolisakkarit : 2,9 mg/dL(0-3)

Serolojik Testler: Anti HBs: 290 mIU/mL , HBsAg: (-), Anti Hbc Total: (-), Anti- HAV IgM ve IgG : (-), Anti HCV: (-), EBV VCA IgM ve IgG: (-), Anti-Rubella IgM (-), IgG 55,5 IU/mL, Anti-Toxo. IgM ve IgG (-), Anti-CMV IgM (-) IgG 12,7 IU/mL, Brucella paneli (-), Monospot testi (-)

Kan ve idrar kültürleri: Üreme saptanmadı.

Kemik İliği Aspirasyonu: Kemik iliği sellüleri, her üç seri tüm evrelerinde normal olarak izlendi. Çok sayıda Gaucher tipi depo hücreleri görüldü



Radyolojik bulgular

PA AC Grafisi: Bronkovasküler alanda belirginleşme

İskelet Grafileri: Normal

Radyolojik bulgular

Abdominal USG ve Portal Sistem Doppler USG:
Karaciğer; TVU 109 mm, düzgün kontürlü. Parankim ekojenitesi homojen ve normal. Fokal lezyon saptanmamıştır. Vasküler dağılım normal sınırlardadır. Safra kesesi, intra ve ekstrahepatik safra yolları olağandır. Dalak; uzun aksı 120 mm, homojen. Portal akım ve diğer vasküler yapılar olağan. Sağ böbrek uzun aksı 72 mm ile artmış olup, pelvikaliksiyel sistem SFU 3-4 dilatasyon ile uyumlu genişlemiş görünümündedir. Parankim ekojenitesi olağan olup, parankim kalınlığında belirgin bir azalma görülmemiştir. Sol böbreğin boyutu 62 mm ölçülmüş olup, boyutu, yerleşimi, parankim kalınlığı, ekojenitesi ve toplayıcı yapıları normaldir. Taş ya da yer kaplayıcı solid lezyon görülmemiştir. Böbreküstü bezi yerleşimde kitle gözlenmemiştir. **Sonuç: Hepatosplenomegali ve sağ böbrek pelvikaliksiyel sistemde genişleme.**

Yaş(ay)	Minimum(mm)	Maksimum(mm)
1-3	45	90
4-6	44	92
7-9	68	100
10-30	67	104
31-59	69	109
60-83	73	125
84-107	81	128
108-131	76	135
132-155	93	137
156-179	87	137
180-200	100	141

Radyolojik bulgular

Abdominal USG ve Portal Sistem Doppler USG:
Karaciğer; TVU 109 mm, düzgün kontürlü. Parankim ekojenitesi homojen ve normal. Fokal lezyon saptanmamıştır. Vasküler dağılım normal sınırlardadır. Safra kesesi, intra ve ekstrahepatik safra yolları olağandır. Dalak; uzun aksı 120 mm, homojen. Portal akım ve diğer vasküler yapılar olağan. Sağ böbrek uzun aksı 72 mm ile artmış olup, pelvikaliksiyel sistem SFU 3-4 dilatasyon ile uyumlu genişlemiş görünümündedir. Parankim ekojenitesi olağan olup, parankim kalınlığında belirgin bir azalma görülmemiştir. Sol böbreğin boyutu 62 mm ölçülmüş olup, boyutu, yerleşimi, parankim kalınlığı, ekojenitesi ve toplayıcı yapıları normaldir. Taş ya da yer kaplayıcı solid lezyon görülmemiştir. Böbreküstü bezi yerleşimde kitle gözlenmemiştir. **Sonuç: Hepatosplenomegali ve sağ böbrek pelvikaliksiyel sistemde genişleme.**

Yaş(ay)	Minimum (mm)	Maksimum (mm)
1-3	33	71
4-6	45	71
7-9	50	77
10-30	54	86
31-59	60	91
60-83	61	100
84-107	65	102
108-131	64	114
132-155	72	100
156-179	84	120
180-200	88	120

Radyolojik bulgular

Abdominal USG ve Portal Sistem Doppler USG:
Karaciğer; TVU 109 mm, düzgün kontürlü. Parankim ekojenitesi homojen ve normal. Fokal lezyon saptanmamıştır. Vasküler dağılım normal sınırlardadır. Safra kesesi, intra ve ekstrahepatik safra yolları olağandır. Dalak; uzun aksı 120 mm, homojen. Portal akım ve diğer vasküler yapılar olağan. Sağ böbrek uzun aksı 72 mm ile artmış olup, pelvikaliksiyel sistem SFU 3-4 dilatasyon ile uyumlu genişlemiş görünümündedir. Parankim ekojenitesi olağan olup, parankim kalınlığında belirgin bir azalma görülmemiştir. Sol böbreğin boyutu 62 mm ölçülmüş olup, boyutu, yerleşimi, parankim kalınlığı, ekojenitesi ve toplayıcı yapıları normaldir. Taş ya da yer kaplayıcı solid lezyon görülmemiştir. Böbreküstü bezi yerleşimde kitle gözlenmemiştir. **Sonuç: Hepatosplenomegali ve sağ böbrek pelvikaliksiyel sistemde genişleme.**

Radyolojik bulgular

MAG-3 Sintigrafisi: Sol böbrek perfüzyonu, konsantrasyonu ve ekskresyonu normal. Sağ böbrek perfüzyonu, konsantrasyonu normal, pelvikaliksiyel sisteminde nonobstruktif tipte dilatasyon paterni izlenmekte.

Voiding Sistoüretrografi: Mesane boyut ve kontürleri olağan olup istirahatte, mesane dolu iken ve voiding sırasında reflü izlenmemektedir.

Kranial MRG: Bilateral periventriküler beyaz cevherde nörometabolit birikimi düşündüren milimetrik sinyal intensite artışı görüldü.

Klinik Gidiş

Hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni ve alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle servisimize yatırılan hastanın idrarında lökosit görülmesi üzerine kültür alındıktan sonra ampirik olarak IV seftriakson başlandı. Kan ve idrar kültüründe üreme olmaması ve klinik durumunun iyi olması üzerine antibiyotiği kesilip, sağ renal pelvikaliksiyel dilatasyon nedeniyle nitrofurantoin ile süpresyon başlandı.

Klinik Gidiş

İzleminde genel durumu hiç bozulmayan hastaya solunum yolu yakınmaları gerilemesinden sonra kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve sitoplazmalarında lameller tarzda depolanma olan histiyositler görüldü. Bu bulgularla Gaucher hastalığı öntanısı alan hastadan glukoserebrozidaz enzim tayini için kan örneği gönderildi.

Klinik Gidiş

Okulomotor apraksisi saptanan hasta Göz Hastalıkları tarafından da değerlendirildi ve ek bir anormallik saptanmadı. İskelet grafilerinde tutulum bulunmayan hastanın kranial MRG tetkikinde periventriküler bölgede nörometabolit birikimini düşündüren intensite artışları görüldü. Kulak Burun Boğaz tarafından yapılan testlerde işitmesi normal olarak değerlendirilen hastanın Denver Gelişim Testi de normal idi. Anemisine yönelik yapılan tetkiklerinde, retikülosit, serum demiri, ferritin, transferin saturasyonu ve Hb elektroforezi normal, D. Coomb's negatif saptandı.

Klinik Gidiş

Sağ böbrekteki pelvikaliksiyel dilatasyona yönelik tetkiklerinde ise obstruktif bir patoloji ya da veziko-üreteral reflü tespit edilmedi. Kontrol idrar tetkiklerinde lökosit görülmedi, idrar dansitesi normaldi ve supresyonu kesildi.

Beslenmesi düzenlenen hasta enzim düzeyi henüz çıkmadığından ve genel durumu iyi olduğundan ayrıntılı bilgi verilerek ilgili poliklinik kontrollerine gelmek üzere taburcu edildi.

Önemli Bulgular

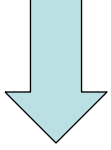
- Hepatosplenomegali
- Okulomotor apraksi
- Anemi ve trombositopeni
- Kemik iliğinde depo hücreleri
- Radyolojik bulgular;
 - Sağ böbrekte pelvikaliksiyel dilatasyon
 - Serebral beyaz cevherde nörometabolit birikimi

Tanımlar

- Gaucher Hastalığı
- Anemi
 - Kronik hastalık anemisi
 - Splenomegali (dalakta göllenme)
 - Demir eksikliği (\pm)
- Sağ hidronefroz
- Kronik zeminde gelişen akut malnutrisyon

19 aylık E

Karında şişlik



Splenomegali
Hepatomegali

Solukluk



Anemi

Öksürük

Hidronefroz

Okulomotor apraksi

HEPATOSPLENOMEGALİ NEDENLERİ

- 1. İNFEKSİYÖZ NEDENLER**
- 2. KONJESTİF NEDENLER**
- 3. HEMATOLOJİK NEDENLER**
- 4. METABOLİK NEDENLER**
- 5. NEOPLASTİK NEDENLER**
- 6. DİĞERLERİ**

HEPATOMEGALİ

Hücre sayısında/boyutunda artış

Hücre infiltrasyonu

Biliyer sistem patolojileri

Vasküler patolojiler

SPLENOMEGALİ

Anatomik lezyonlar

Hiperlazi

Enfeksiyonlar

İmmunolojik ve yangısal durumlar

Maliy niteler

Konjesyon

Depo hastalıkları

yesimozturk.com

SPLENOMEGALİ

Sistemik Lupus Eritematozis

Romatoid artrit

Mik Primer

Lösemi (akut/kronik)

Sis

Lenfoma

S
Kalp yetmezliği

İntr ➤ Mukopolisakkaridozlar

➤ Mukolipidozlar

Eks ➤ Karbonhidrat metabolizma bozuklukları

➤ "Sea-blue" histiosit sendromu

➤ Lipidozlar

Sark

Histiositik sendromlar

Hemafagositik sendromlar

Anatomik lezyonlar

Hiperlazi

Enfeksiyonlar

ik ve yangısal durumlar

Maliyniteler

Konjesyon

Depo hastalıkları

HEPATOMEGALİ

Hücre sayısında / boyutunda

Hücre infiltrasyonu

Biliyer sistem patolojileri

Vasküler patolojiler

➤ Primer Karaciğer Tümörleri

Benign

Hepatosellüler → Nodüler hiperplazi

➤ İntrahepatik obstruksiyon

Veno-oklüzif hastalık

Hepatik ven trombozu

Hepatik ven anormallikleri

Malign

➤ Suprahepatik

Konjestif kalp yetmezliği

Perikardiyal hastalıklar

Tamponat

➤ İkincil

➤ Konstriktif perikardit

➤ Hematopoetik

Orak hücreli anemi, talasemi

Okulomotor apraksi

- Hızlı horizontal göz hareketleri frontal lob kontrolü altındayken yavaş, horizontal göz takipleri paryeto-oksipito-temporal bölge kontrolündedir.
- Horizontal göz hareketleri için son ortak yol pontin retiküler formasyon ve 6. kranial sinir çekirdeğini içerir.
- Altıncı kranial sinir çekirdeğindeki internükleer nöronlar da medial longitudinal fasikülüs (MLF) ile karşı taraftaki 3. kranial sinir ile bağlantılıdır.

Okulomotor apraksi

- Tüm bu anatomik yapı göz önüne alındığında horizontal bakışta kısıtlılık;
 - Frontal lob lezyonlarında
 - Unilateral / bilateral paryetal lezyonlarda
 - Korona radiatada ya da serebral hemisferde derin kanamalar sonucunda
 - Mezensefalik lezyonlarda
 - Pontin lezyonlarda ortaya çıkabilir

Anemi ve hidronefroz ?

yesimozturk.com

Anemi.....?

Hb: 9,3 g/dL

Htc: %28

KK: 4,41 x10⁶ /mm³

OEH: 62,8 fL

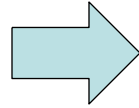
OEHb: 21,2 pg

OEHbK: 33,6 g/dL

RDW: %21

MI: 14,2

Ret: % 1,2



Demir: 41 ug/dL (31-144)

TDBK : 311 ug/dL (250-450)

Ferritin: 196 ng/mL (28-365)

Transferrin saturasyonu %13

Hb elektroforezi: Normal

Demir eksikliği
anemisi
Talasemi

eroblastik anemi

ronik enfeksiyon

Beslenme

öyküsü

akır eksikliği

Demir metabolizması

u

manütrisyon

Kronik hastalık anemisi

Fe eksikliği

Dalakta göllenme

Darlık?
Reflü?

Hidronefroz.....?

Batın USG → Sağ böbrekte SFU 3-4 pelvikaliksiyel dilatasyon

Front View of Urinary Tract

MSUG ve MAG-3

Society for Fetus

Grade

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4

Kidney

Ureter

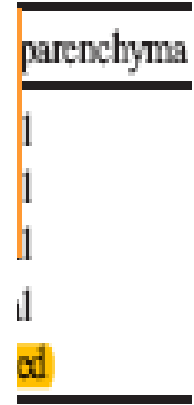
Bladder

Sphincter

Kidney

Ureter

Urethra



yesimozturk.com

GAUCHER HASTALIĞI



GAUCHER HASTALIĞI

Dr. Phillipe Charles Ernest Gaucher



1882

Dermatolog P.C.E Gaucher tarafından beniyen bir lösemik hastalık olarak düşünöldü.

1924

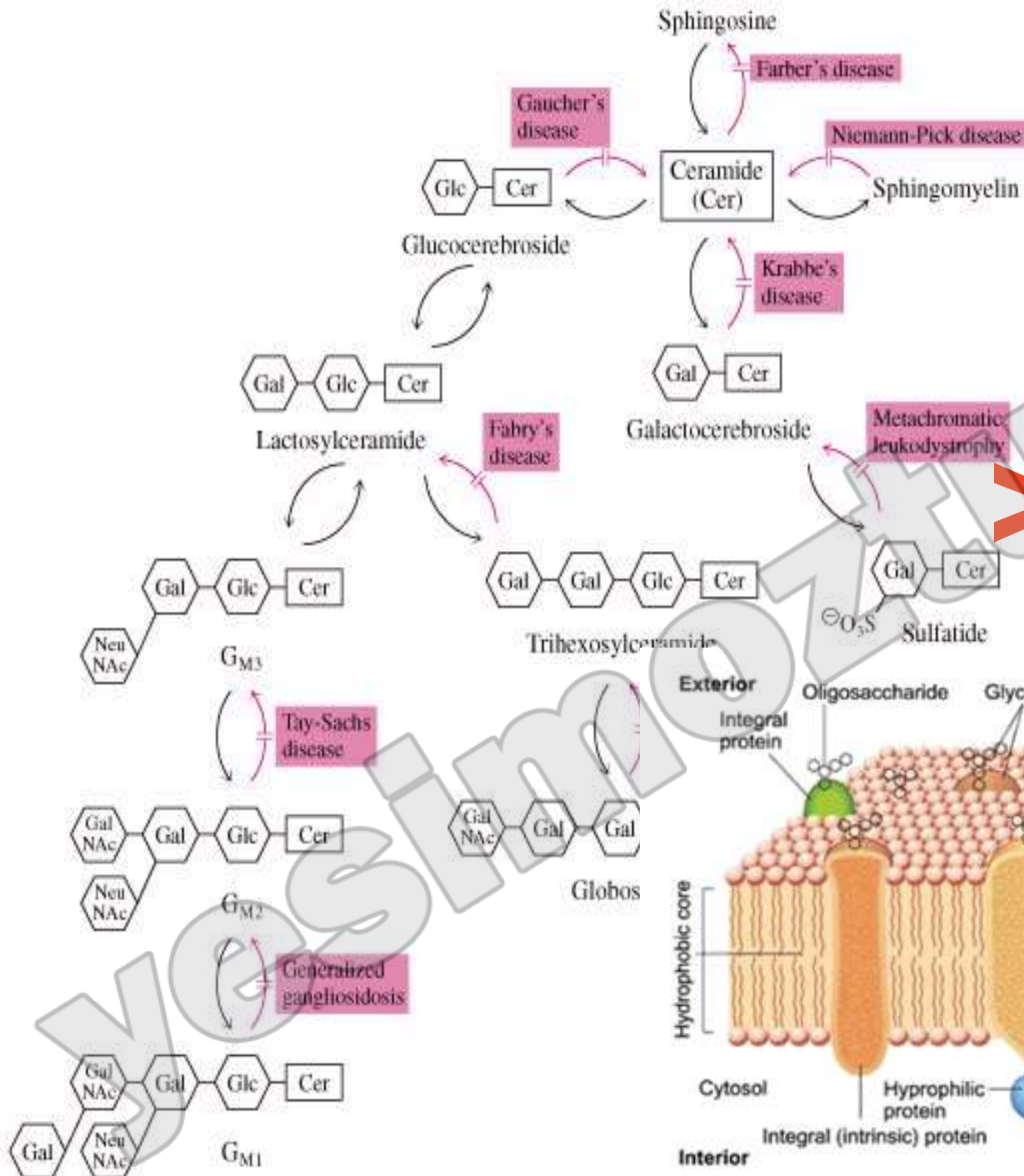
Epstein tarafından lipid depo hastalığı olduğu bulundu.

1948

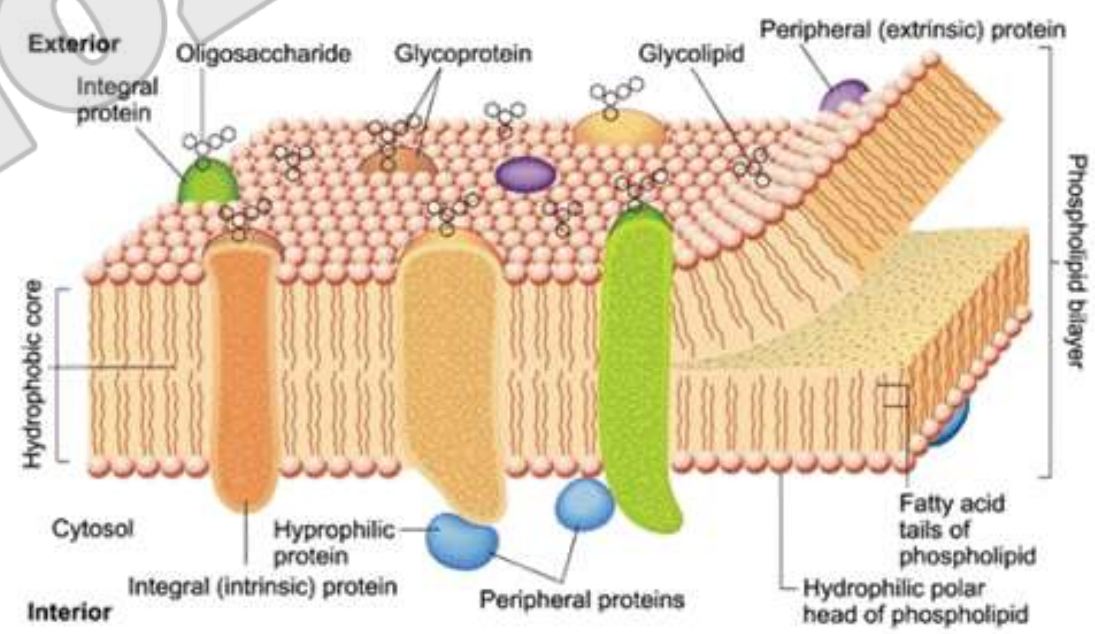
1965

1991

yesimozturk.com



> 70



1882

Dermatolog P.C.E Gaucher tarafından beniyen bir lösemik hastalık olarak düşünöldü.

1924

Epstein tarafından lipid depo hastalığı olduğu bulundu.

1948

Groen, otozomal ressesif geçişi olduđunu buldu.

1965

1991

1882

Dermatolog P.C.E Gaucher tarafından beniyen bir lösemik hastalık olarak düşünöldü.

β - glukoserebrosidaz

1948

Groen, otozomal ressesif geçişi olduđunu buldu.

1965

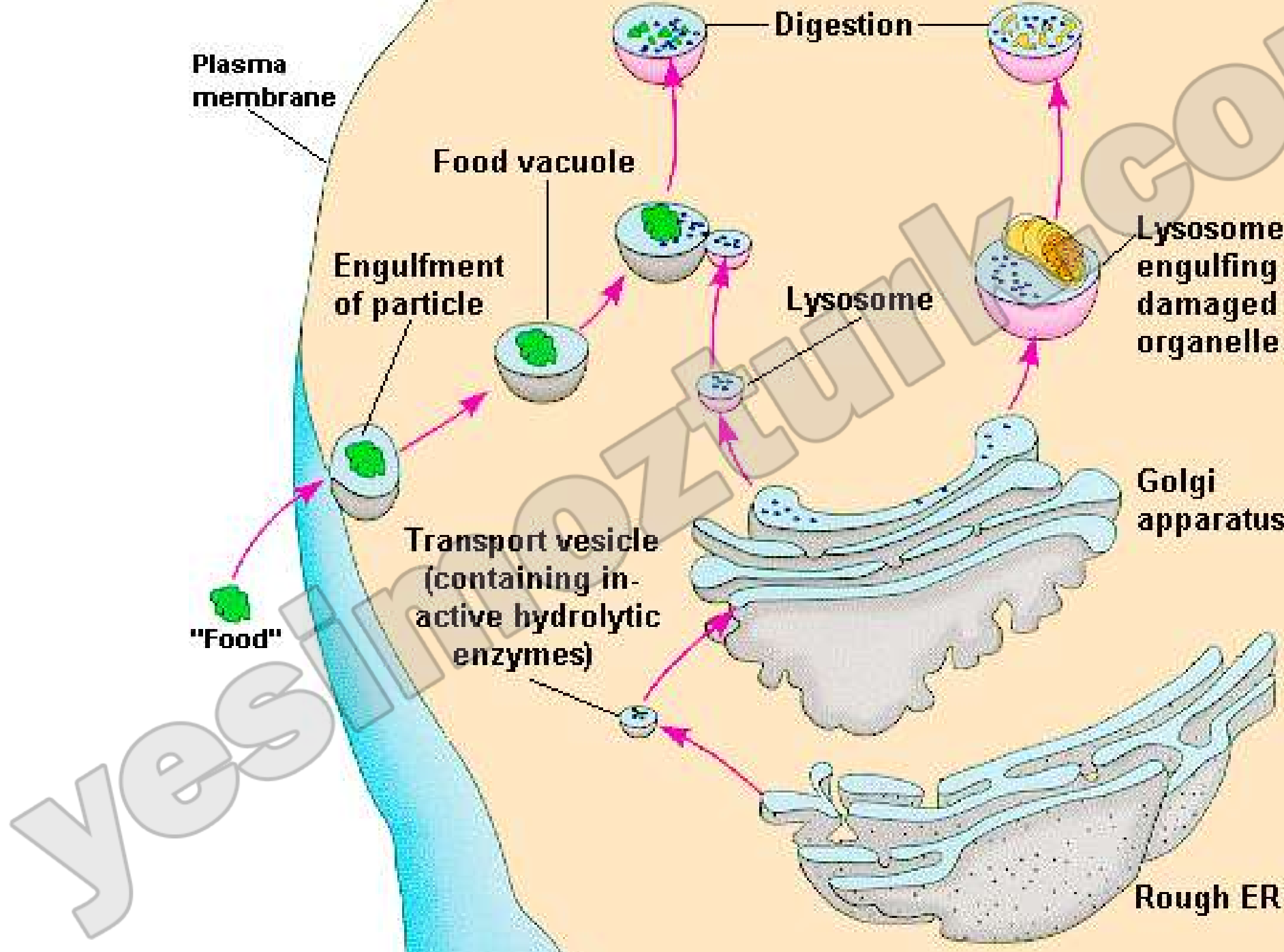
Brady ve ark., eksik olan enzimi tespit ettiler.

1991

GAUCHER HASTALIĞI

- Dünyada en sık görülen lizozomal depo hastalığı
- 1: 20 000 – 1:40 000 genel prevalansı
- Türkiye'de > 2 000 hasta olduğu düşünülüyor
- Yahudi toplumunda taşıyıcılık oranı

~ % 6,8



Plasma membrane

Food vacuole

Engulfment of particle

"Food"

Transport vesicle (containing inactive hydrolytic enzymes)

Digestion

Lysosome

Lysosome engulfing damaged organelle

Golgi apparatus

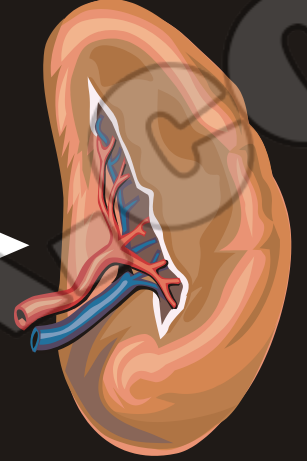
Rough ER

MONOSİTLER

MAKROFAJLAR



Kemik iliği
Histiositler

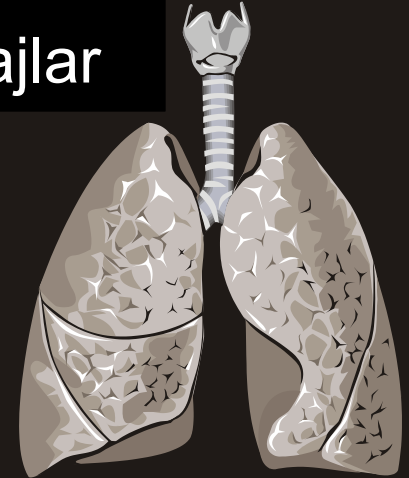
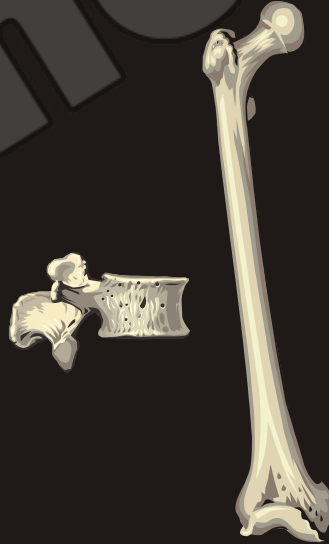
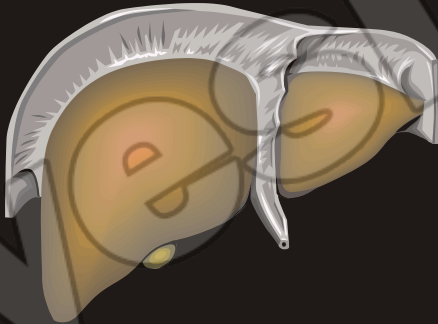


Dalak
makrofajları

Kemik
Osteoklastlar

Karaciğer
Kuppfer hücreleri

Akciğer
Makrofajlar



GAUCHER HASTALIĞI

- Klinik bulgular;
 - Hepatosplenomegali
 - Kemik hassasiyeti, patolojik kırıklar
 - Konvülzyon, mental retardasyon, myoklonus, yutma disfonksiyonları, oküler motor apraksi, tonus artışı
 - Solunum sıkıntısı

GAUCHER HASTALIĞI

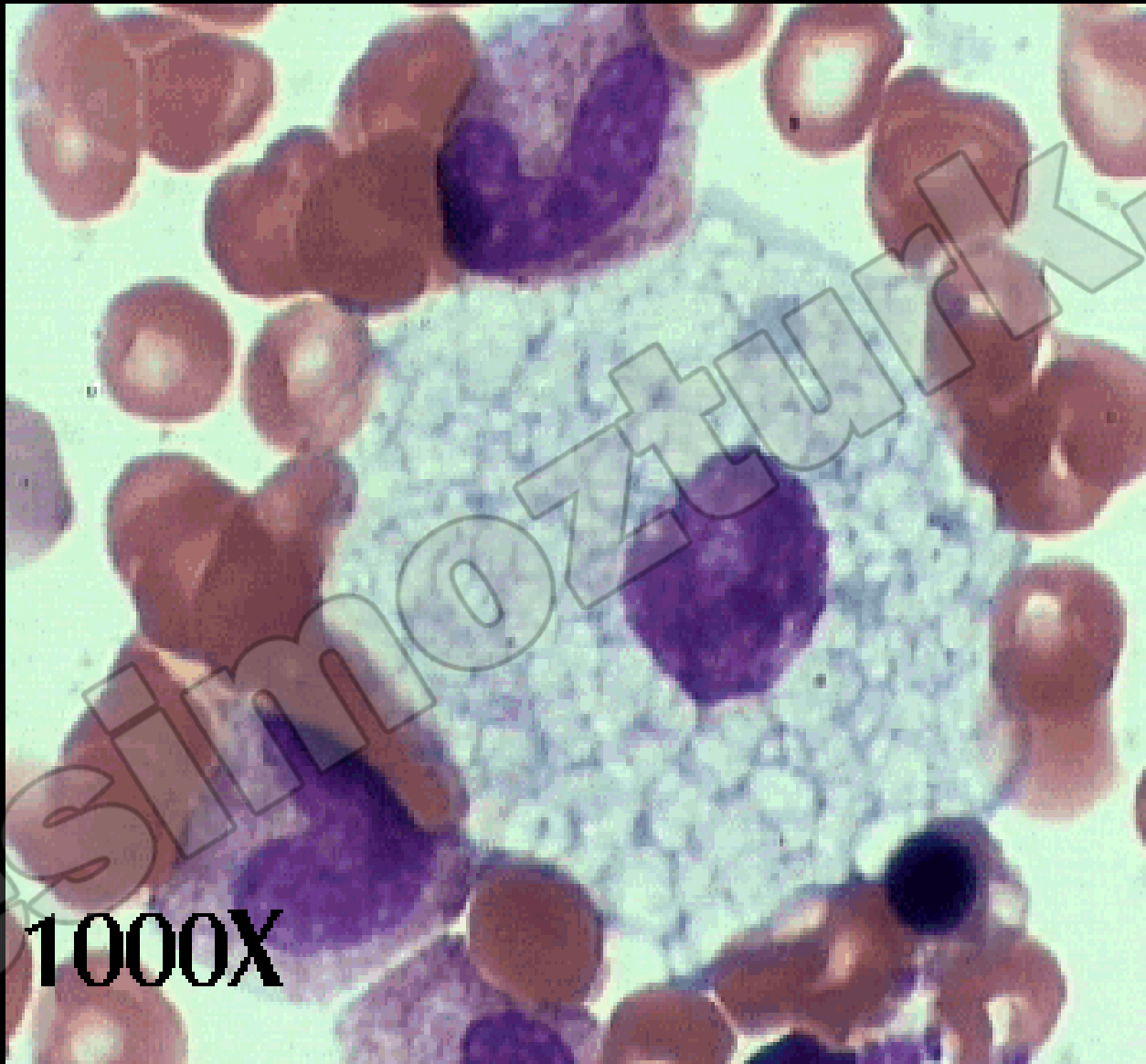
- Laboratuvar ve radyolojik bulgular;
 - Anemi, trombositopeni, lökopeni
 - ACE, ferritin, asit fosfataz
 - Osteopeni, osteonekroz

yesimozturk.com

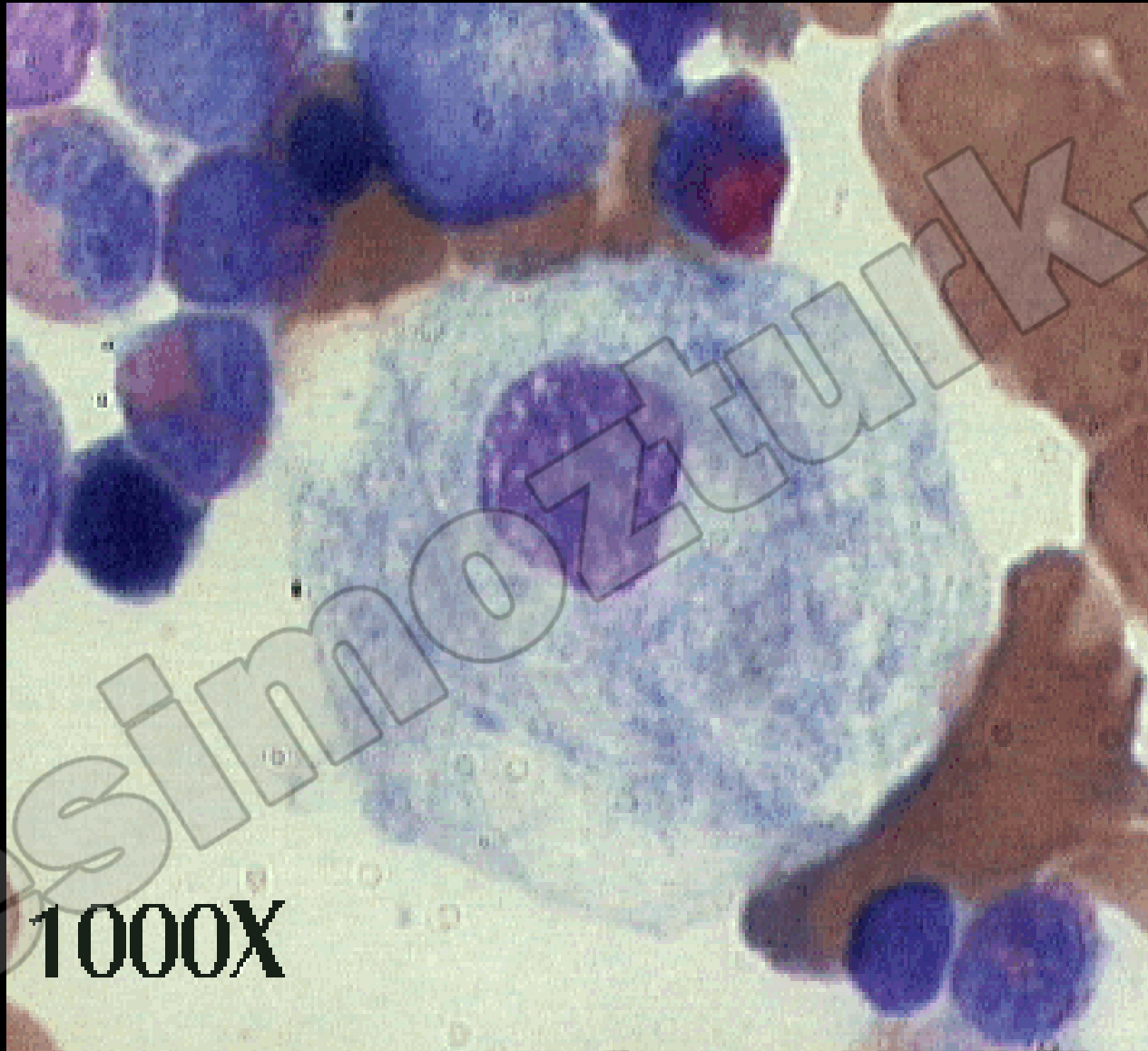


GAUCHER HASTALIĞI

- Laboratuvar ve radyolojik bulgular;
 - Anemi, trombositopeni, lökopeni
 - ACE, ferritin, asit fosfataz
 - Osteopeni, osteonekroz
 - Diğer radyolojik bulgular (SS, KVS, Batın)
ve
 - Kemik iliği



1000X



1000X

Gaucher Hücreleri

- KML
- AML
- KLL
- Hodgkin Lenfoma
- Multiple Myelom
- İTP
- Niemann- Pick



Gaucher



Niemann-Pick



GAUCHER HASTALIĞI

FARKLI KLİNİK BULGULAR ?

yesimozturk.com

GAUCHER HASTALIĞI

Clinical Classification of Gaucher Disease

	Type 1: Nonneuronopathic (Adult)	Type 2: Acute Neuronopathic (Infantile)	Type 3: Chronic/Subacute Neuronopathic (Juvenile)
Whom it strikes	Young adults/adults; most common in Ashkenazi Jewish population (1 in 450) 1 in 100 000 general population	Infants rarely, with no ethnicity 1 in 100 000 live births	Children/young adults, with no ethnicity; 1 in 50 000 live births Norrbottnian variant: Sweden; until early adulthood
Distinguishing symptom	Liver, spleen, and bone; no nervous system problems	Early nervous system problems, brainstem abnormalities	Later onset of nervous system problems: incoordination, mental deterioration, myoclonic seizures
Effects of disease	Varies from mild to severe	Death in infancy (age < 2 y)	Slowly progressive; becomes severe later in childhood
Glucocerebrosidase activity	Some activity, but much less than normal	Very little activity	Little activity

Mingyi Chen, Jun Wang, Arch Pathol Lab Med—Vol 132, May 2008

92 : 1 : 7

Genotip <-----> Fenotip

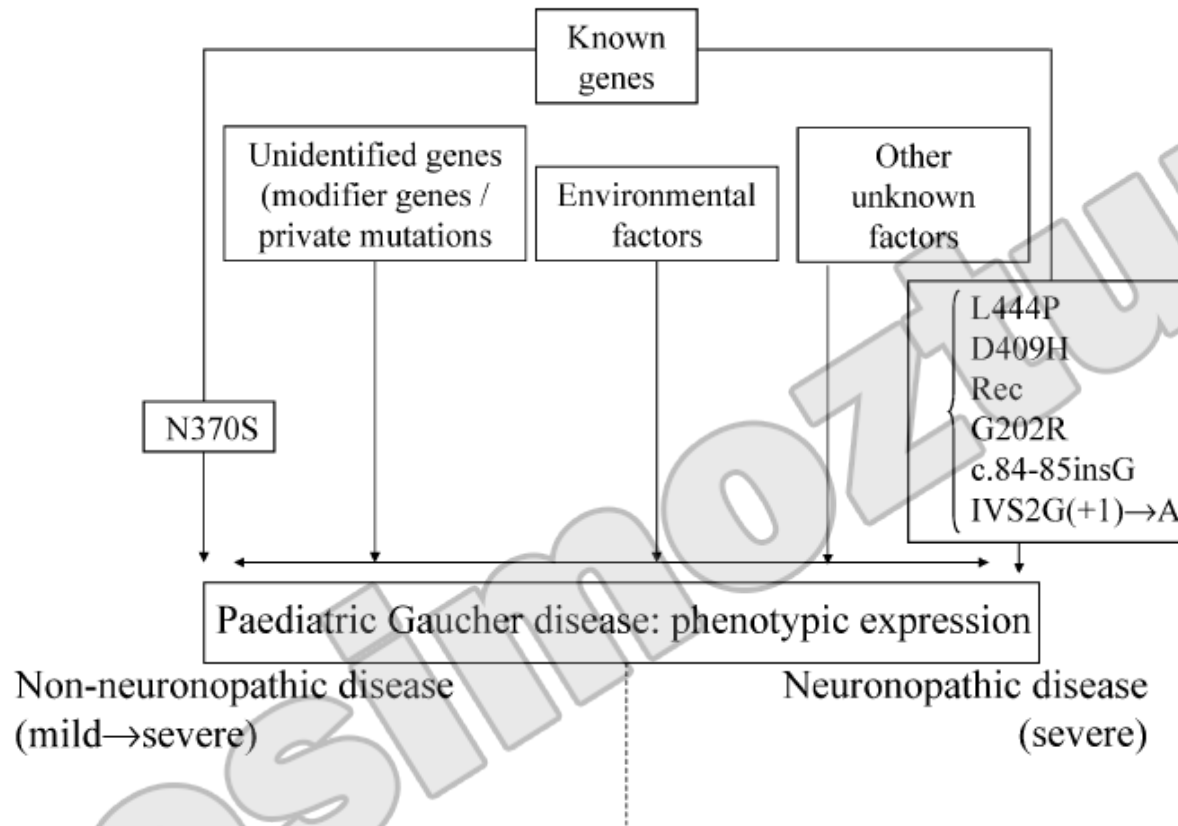


Fig. 2 In Gaucher disease there is a significant lack of understanding of genotype/phenotype correlations and other factors that may influence disease expression

	Type 1	Type 2	Type 3a	Type 3b	Type 3c
Onset	Childhood to adult	First year	Childhood	Childhood	Childhood
Hematologic	Anemia, thrombocytopenia	Minimal thrombocytopenia	Anemia	Extensive	Minimal
Skeletal	Osteopenia, osteosclerosis	Minimal	Osteopenia, osteosclerosis	Severe	Minimal
Neurologic	None	Generalized seizures, hypertonia, profound mental retardation, apnea	Myoclonus, progressive dementia, ataxia, and myoclonus	Supranuclear gaze palsy	Supranuclear gaze palsy
Other systems	Hepatic fibrosis, pulmonary hypertension, lymphoma	Congenital ichthyosis			Cardiac and vascular calcifications
Progression	Slow	Rapid	Variable	Variable	Variable
Life span	Shortened, may be normal	Death before 2 years of age	20-30 years	Shortened	Shortened
Mutation association	N370S	Diverse	L444P	Diverse	D409H
Ethnic predilection	100 times more common in Ashkenazi Jews	None	Norrbottnian region Sweden	None	Spanish?

GAUCHER HASTALIĞI

- Tanı
 - Altın standart → Enzim düzeyinin ölçülmesi
 - Mutasyon analizi

GAUCHER HASTALIĞI

- Tanı konulduktan sonra neler yapmalı??

GAUCHER HASTALIĞI

Table 3 Initial assessment of neurological involvement in patients diagnosed with Gaucher disease who do not have an N370S Allele (adapted from [44], with kind permission of Kluwer Academic Publishers)

1. Clinical examination

Neurological examination performed by a neurologist, preferably a pediatric neurologist and/or one with experience in neuronopathic Gaucher disease

Eye movement examination, preferably by an ophthalmologist and preferably with objective measurement, e.g. DC electro-oculography, since clinical examination alone often misses slowed saccades and gaze palsy [19]

Additional neuro-ophthalmological investigation, including direct ophthalmoscopy

Measurement of peripheral hearing (electro-acoustical emission in small children, pure-tone audiometry in older patients)

2. Brain Imaging

Preferably by MRI, or, if MRI is unavailable, by CT

3. Neurophysiology

EEG

Diagnostic brain stem-evoked responses

4. Neuropsychometry

IQ should be assessed, but it may be advisable to defer testing, especially in young children, until the patient's overall health is sufficiently improved to permit meaningful measurement.

Whenever possible, widely available protocols such as the Wechsler Intelligence Scale for Children-III should be used

GAUCHER HASTALIĞI

Blood tests

Primary tests

Hemoglobin
Platelet count
Biochemical markers
Chitotriosidase
Angiotensin-converting enzyme
Tartrate-resistant acid phosphatase

Additional tests

Aspartate aminotransferase and/or alanine aminotransferase
Alkaline phosphatase
Calcium
Phosphorus
Prothrombin time
Partial thromboplastin time
White blood cell count

Total and direct bilirubin
Albumin
Total protein
Serum immunoelectrophoresis
Iron
Iron binding capacity
Vitamin B₁₂

Visceral

Spleen volume (volumetric MRI)

Liver volume (volumetric MRI)

Skeletal

MRI (sagittal T1-weighted scan of spine; coronal T1-weighted scan of femora)

Plain radiography

Dual-energy X-ray absorptiometry

Pulmonary

High-resolution chest X-ray film, ECG, echocardiography and pulmonary function tests (type dependent on child's age and clinical status)

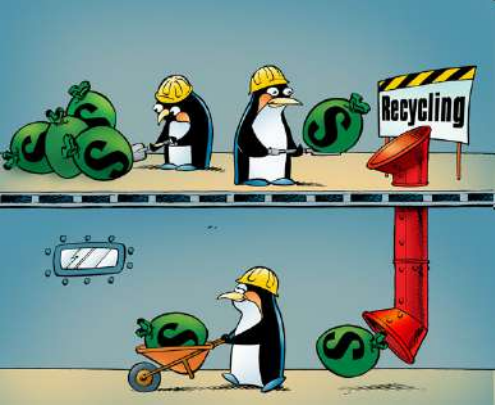
QoL

Patient-reported functional health and well-being (using pediatric QoL scoring system)

GAUCHER HASTALIĞI

TEDAVI

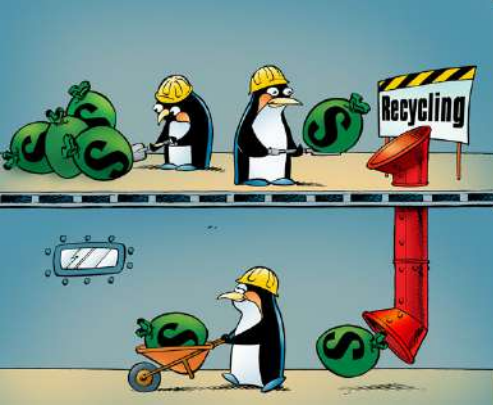
yesimmozturk.com



Hedefler

Seçenekler

Yeni açılımlar



Anemi, tron
hepatosplen
İskelet pat
büyüme, ak
patolojileri
Yaşam kal

Enzim replasman
tedavisi (ERT)
Substrat
redüksiyon
tedavisi (SRT)
Destek tedavisi
Diğer yaklaşımlar

Hedefler

Seçenekler

Yeni açılımlar

1882

Dermatolog P.C.E Gaucher tarafından beniyen bir lösemik hastalık olarak düşünöldü.

1924

Epstein tarafından lipid depo hastalığı olduğu bulundu.

1948

Groen, otozomal ressesif geçişi olduđunu buldu.

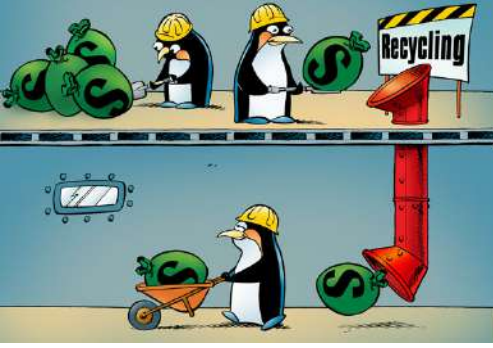
1965

Brady ve ark., eksik olan enzimi tespit ettiler.

1991

Barton ve ark., makrofaj hedefli glukozidazı bularak lizozomların içinde akümüle olmuş glukoserebrozidazı parçaladılar.

ENZİM REPLASMAN TEDAVİSİ



Rekombinant

İmiz

- ✓ Anemi, trombositopeni, dalak ve karaciğer büyüklüğünde hızlı düzelme
- ✓ Yaşam kalitesinde artma
- ✓ Kemik üzerine yavaş etkili
- ✓ Büyüme gelişme

✗ Akciğerler

✗ Nörolojik bulgular

tutulur

Doz

Düşük ve yüksek doz rejimler

15 – 130 U/ kg/ ay

Fark var mı?

Sonuçlar.....



The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease.

Altarescu G; Hill S; Wiggs E; Jeffries N; Kreps C; Parker CC; Brady RO; Barton NW; Schiffmann R

J Pediatr **2001** Apr;138(4):539-47.

OBJECTIVE: To assess the long-term systemic and neurologic responses to enzyme replacement therapy (ERT) with macrophage-targeted glucocerebrosidase in patients with type 3 Gaucher's disease. **STUDY DESIGN:** Patients with **type 3 Gaucher's** disease (n = 21), aged 8 months to 35 years, were enrolled in a prospective study. Enzyme dose was adjusted to control systemic manifestations. Clinical and laboratory evaluations were performed at baseline and every 6 to 12 months thereafter. Patients were followed up for 2 to 8 years. **RESULTS:** Significant improvement in hemoglobin levels, platelet count, and acid phosphatase values occurred. Liver and spleen volume markedly decreased, and bone structure improved. Nineteen patients had asymptomatic interstitial lung disease unresponsive to ERT. Supranuclear gaze palsy remained stable in 19 patients, worsened in one patient, and improved in one. Cognitive function remained unchanged or improved over time in 13 patients but decreased in 8 patients, 3 of whom developed progressive myoclonic encephalopathy accompanied by cranial magnetic resonance imaging and electroencephalographic deterioration. **CONCLUSIONS:** **At relatively high doses, ERT reverses almost all the systemic manifestations in patients with type 3 Gaucher's disease. Most treated patients do not deteriorate neurologically. Novel therapeutic strategies are required to reverse the pulmonary and neuronopathic aspects of the disease.**

ENZİM REPLASMAN TEDAVİSİ

Yan etkiler

Yaklaşık %10

Genellikle IV infüzyon ile ilişkili

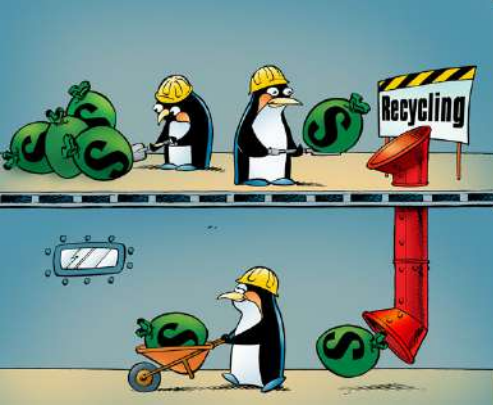
Kaşıntı, ürtiker, çarpıntı, siyanoz, hipotansiyon

Pulmoner hipertansiyon (primer /sekonder ?)

Otoantikör gelişimi ~ %13

Tedavinin ilerleyen dönemlerinde kaybolabilir

Nadiren etkinlik azalır

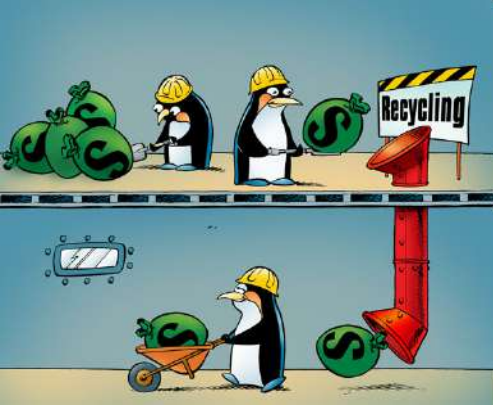


SUBSTRAT REDÜKSİYON TEDAVİSİ

Glukoseramid sentaz inhibitörü
ERT yapılamayan hastalarda kullanılmakta
ERT ile hastalığı kontrol altına alınanlarda idame
tedavisi olarak ve nöropatik gaucher hastalığında etkinliği
ile ilgili çalışmalar sürmektedir

Yan etkileri

Diyare, kilo kaybı, tremor, periferik nöropati

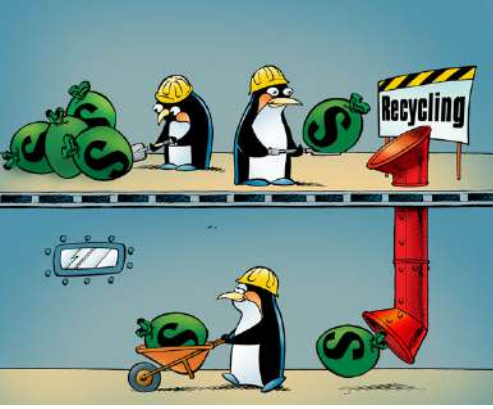


Balance
by Substrate Reduction



ZAVESCA^{100mg}
Hard capsules (miglustat)

Tip III Gaucher Hastalığında Tedavi



ERT + SRT

???

Potential efficacy of enzyme replacement and substrate reduction therapy in **three siblings with Gaucher disease type III**.

[Cox-Brinkman J](#), [van Breemen MJ](#), [van Maldegem BT](#), [Bour L](#), [Donker WE](#), [Hollak CE](#), [Wijburg FA](#), [Aerts JM](#)

J Inherit Metab Dis. **2008 Oct** 15. [Epub ahead of print]

We report three siblings with Gaucher disease type III, born between 1992 and 2004. During this period, new developments resulted in different potential therapies, changing clinical practice. The two eldest siblings received enzyme replacement therapy (ERT) from the age of 24 and 5 months respectively, later followed by an increase in dosage. ERT was combined with substrate reduction therapy (SRT) from the ages of 12 and 8 years, respectively. In the youngest sibling the combination of high-dose ERT and SRT was given from the age of 5 months. The two eldest siblings showed significant neurological impairment from the age of 1.5 years, starting with a convergent strabismus and partial oculomotor apraxia, followed by cognitive decline and an abnormal EEG and BAER. In contrast, the neurological development in the youngest sibling is almost completely normal. At the age of 3 years, cognitive development, EEG and BAER are all normal. Disturbed saccadic eye movements, which were already present at the start of therapy, remained stable. In addition to the clinical efficacy, we report on the biochemical response to therapy. Based on our results, **the combination of high-dose ERT and SRT should be considered as a possible therapeutic approach for GD III, especially if started at a young age**. Further follow-up studies are necessary to explore the long-term therapeutic effects

Neurologic improvement in a type 3 Gaucher disease patient treated with imiglucerase/miglustat combination.

[Capablo JL](#), [Franco R](#), [de Cabezón AS](#), [Alfonso P](#), [Pocovi M](#), [Giraldo P](#).

Epilepsia. 2007 Jul;48(7):1406-8. Epub 2007 Apr 13.

PURPOSE: Gaucher disease (GD) is an autosomal recessive lysosomal disorder caused by a deficiency of glucocerebrosidase. The neurologic manifestations of GD patients have to date been refractory to any treatment approach. We present a report of a neuronopathic GD patient whose myoclonic epilepsy improved after combination therapy with imiglucerase and miglustat. **METHODS:** In an adult type 3 GD patient who, despite good visceral and analytic response to ERT, developed progressive neurologic deterioration with marked myoclonic epilepsy and dystonia, we added miglustat to the enzyme-replacement therapy. **RESULTS:** After 2 years of combined miglustat (200 mg, 3 t.i.d.) and imiglucerase (60 IU/kg every 2 weeks), generalized tonic-clonic seizures decreased, speech improved, and the general neurologic clinical picture improved markedly. The EEG showed a reduction in focal and generalized paroxysmal discharges. No significant adverse effects were observed. **CONCLUSIONS: Combined imiglucerase and miglustat therapy may be beneficial for some neuronopathic forms of GD**

MALİYE BAKANLIĞI BÜTÇE UYGULAMA TALİMATI

"Gaucher Hastalığı Tedavi Esasları

a) Tanı kriterleri;

- 1-Hastanın **enzim düzeyi** (Glucocerebrosidase) belirlenerek, enzimatik tanı konulacaktır.
- 2-Mutasyon analizi yapılacaktır.

b) Enzim tedavisine başlama kriterleri;

1- Tedavi endikasyonu olan hastalık tipleri

- Tip I (Non Nöropatik Form)
- Tip III (Kronik Nöropatik Form) dür.
- **Tip II (Akut Nöropatik Form) için enzim tedavisi yapılmayacaktır.**

2- Hastalığın tanısı, bir eğitim hastanesinde ve çocuk veya erişkin gastroenteroloji veya metabolizma uzmanlarının da yer aldığı bir sağlık kurulu tarafından konulacak ve hastaya tanı ve tedavi ile ilgili tüm bilgileri içeren bir rapor düzenlenecektir."

Destek tedavisi

İskelet tutulumu

Ostemyelit

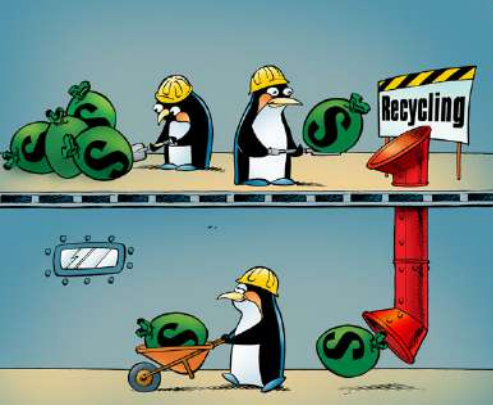
Kemik krizleri

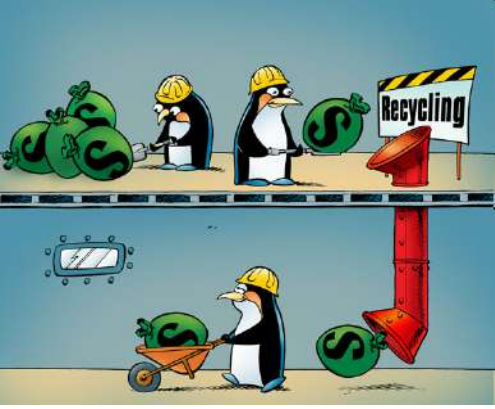
IV sıvı, analjezi, steroid

Osteopeni

Alendronat

Kanama yatkınlığı





Diğer...

Splenektomi

Kemik iliği nakli



Cochrane Database Syst Rev. **2008 Oct** 8;(4):CD006974.

Hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease.

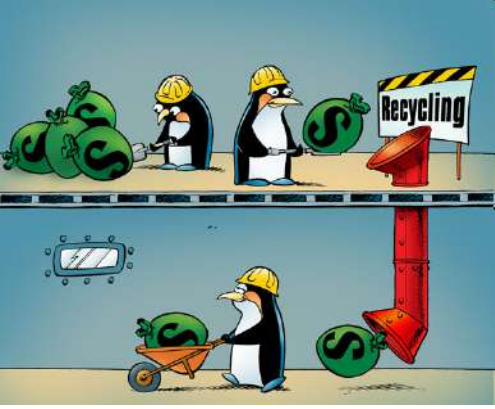
Somaraju UR, Tadepalli K.

Department of Biochemistry and Genetics, American University of Antigua, College of Medicine, P.O. Box W-1451, Jasmine Court, St. John's, Antigua, Antigua and Barbuda.

BACKGROUND: Gaucher disease is the most common lysosomal storage disorder caused by a deficiency of the enzyme glucocerebrosidase. Current treatment of the disease involves a choice among enzyme replacement therapy, substrate reduction therapy and stem cell transplantation. Stem cell transplantation is a high risk procedure with possible long-term benefits in the regression of skeletal and neurological changes in people with Gaucher disease. **OBJECTIVES:** To determine the role of hematopoietic stem cell transplantation in people with Gaucher disease in relation to: mortality risk associated with the procedure; efficacy in modifying the course of the disease; and arrest or regression of neurological manifestations in neuropathic forms (Types 2 and 3).

SEARCH STRATEGY: We searched the Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Inborn Errors of Metabolism Trials Register which comprises of references identified from comprehensive electronic database searches and handsearches of relevant journals and abstract books of conference proceedings. We also searched the websites www.clinicaltrials.gov and www.genzymeclinicalresearch.com. Date of the most recent search of the Group's Trials Register: June 2008. **SELECTION CRITERIA:** All randomised, quasi-randomised and controlled clinical trials comparing stem cell transplantation with enzyme replacement therapy, substrate reduction therapy, symptomatic treatment or no treatment in people with Gaucher disease of all ages. **DATA COLLECTION AND ANALYSIS:** We independently assessed trials for inclusion, however, no relevant trials were identified. **MAIN RESULTS:** Eight trials were identified by the initial search, however, these were not suitable for inclusion in the review. **AUTHORS'**

CONCLUSIONS: Stem cell transplantation is a form of treatment that offers the potential of permanent cure. However, **there are no clinical trials that have assessed the safety and efficacy of stem cell transplantation in comparison to other conservative measures (enzyme replacement therapy, substrate reduction therapy) now in use**



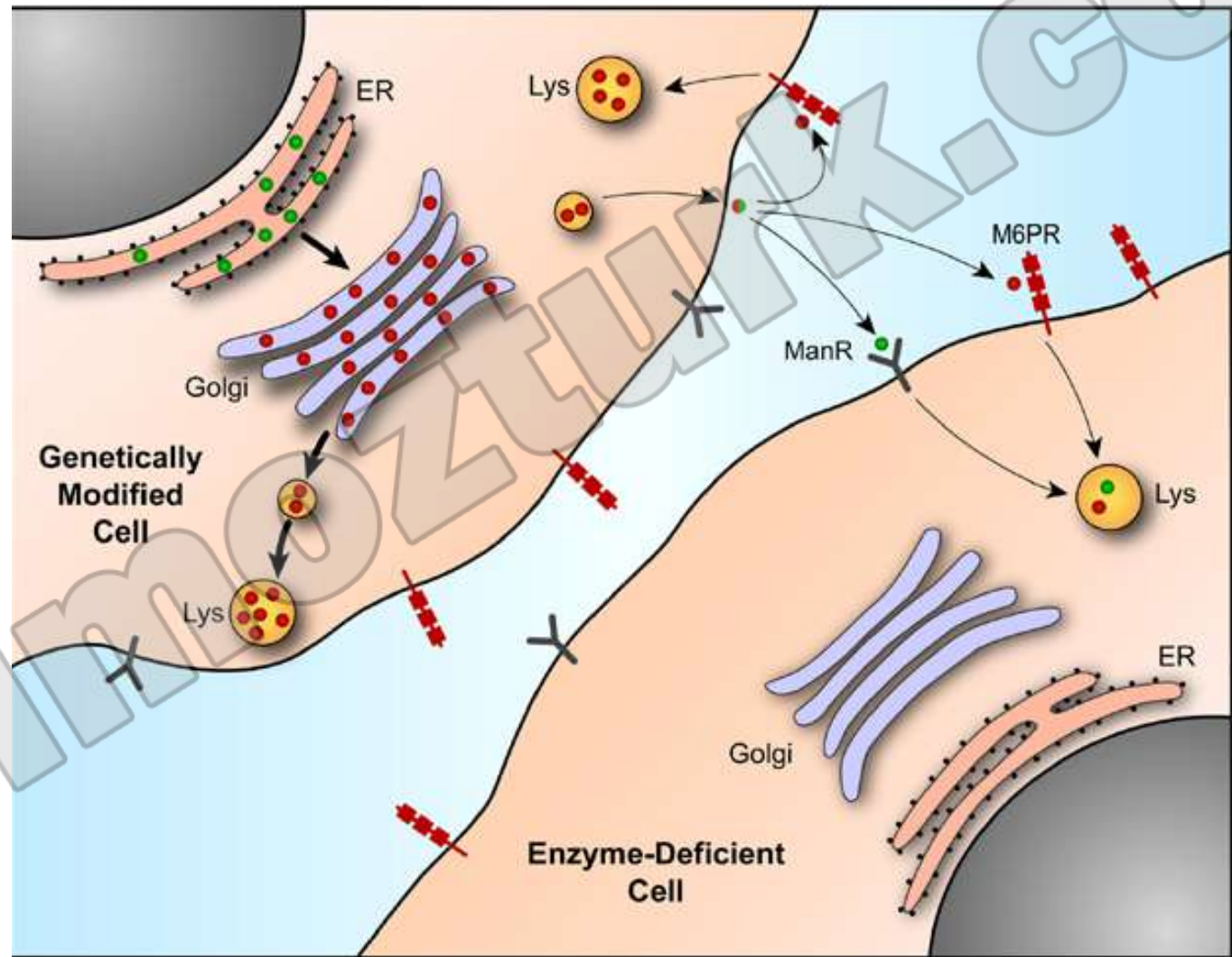
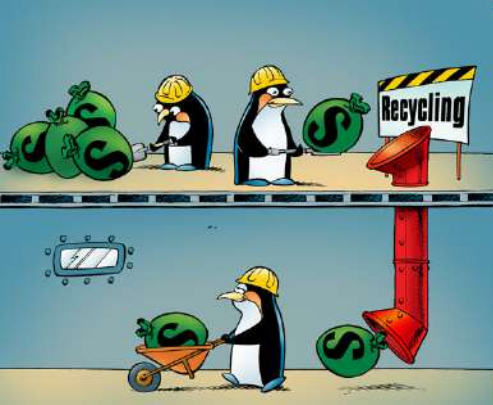
Diğer...

Splenektomi

Kemik iliği nakli

Gen tedavisi



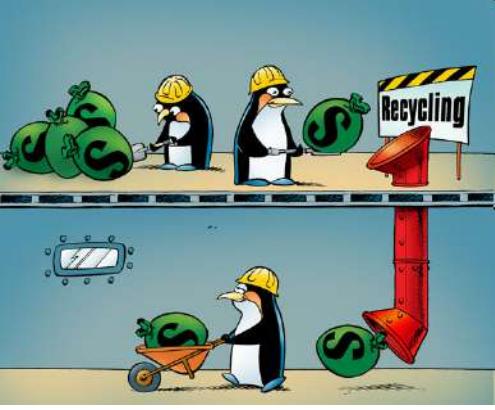


Effective cell and gene therapy in a murine model of Gaucher disease.

Enquist IB; Nilsson E; Ooka A; Mansson JE; Olsson K; Ehinger M; Brady RO; Richter J; Karlsson S

Proc Natl Acad Sci U S A. **2006 Sep** 12;103(37):13819-24. Epub 2006 Sep 5.

Gaucher disease (GD) is a lysosomal storage disorder due to an inherited deficiency in the enzyme glucosylceramidase (GCase) that causes hepatosplenomegaly, cytopenias, and bone disease as key clinical symptoms. Previous mouse models with GCase deficiency have been lethal in the perinatal period or viable without displaying the clinical features of GD. We have generated viable mice with characteristic clinical symptoms of type 1 GD by conditionally deleting GCase exons 9-11 upon postnatal induction. Both transplantation of WT bone marrow (BM) and **gene therapy through retroviral transduction of BM from GD mice prevented development of disease and corrected an already established GD phenotype**. The gene therapy approach generated considerably higher GCase activity than transplantation of WT BM. Strikingly, both therapeutic modalities normalized glucosylceramide levels and practically no infiltration of Gaucher cells could be observed in BM, spleen, and liver, demonstrating correction at 5-6 months after treatment. The findings demonstrate the feasibility of gene therapy for type 1 GD in vivo. Our type 1 GD mice will serve as an excellent tool in the continued efforts toward development of safe and efficient cell and gene therapy for type 1 GD.



Diğer...

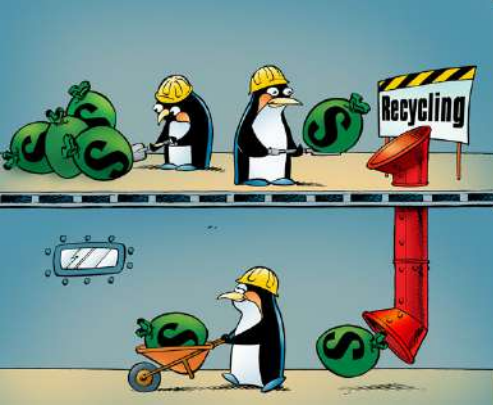
Splenektomi

Kemik iliği nakli

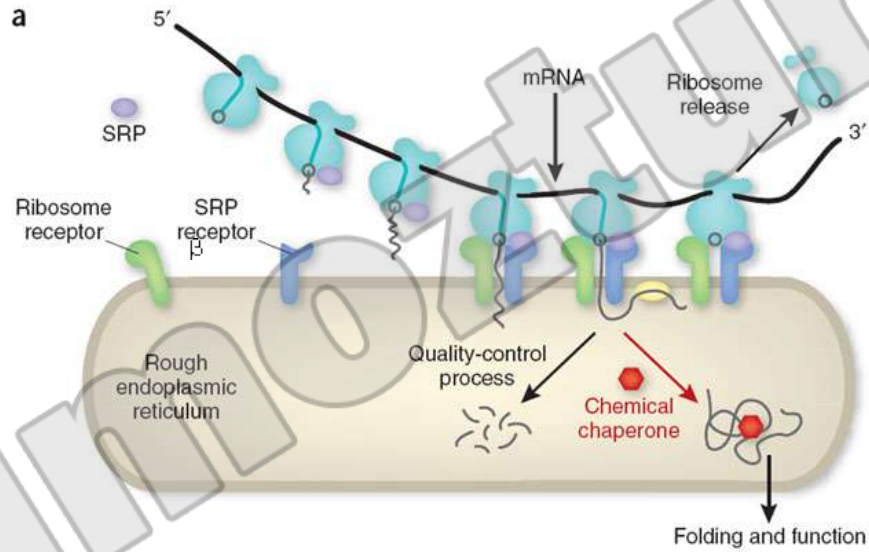
Gen tedavisi

Enzim geliştirme tedavisi (şaperonlar)

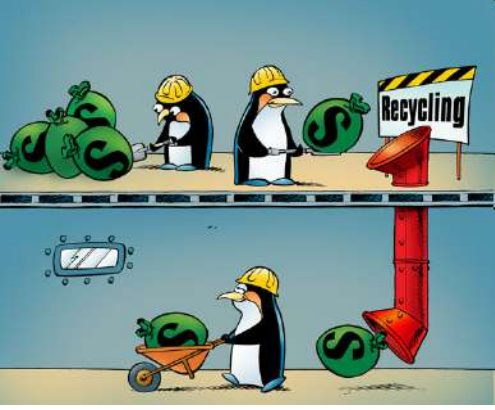




Diğer...



isofagomin



Diğer...

Splenektomi

Kemik iliği nakli

Gen tedavisi

Enzim geliştirme tedavisi (şaperonlar)

..... Preimplantasyon ve prenatal tanı

