

## PARSİYEL SPLENEKTOMİ DENENEN TİP 1 GAUCHER HASTALIĞI

Fadıl Ertogan\*

Ercan Tutar\*\*

Sevgi Başkan\*\*\*

Meral Barlas\*\*\*\*

Gaucher hastalığı, lipid depo hastalıklarının sfingolipidozlar grubundan bilinen en 'eski ve en sık görülen lipid depo hastalığıdır (4,5). Hastalık ilk kez 1882'de Philippe Gaucher tarafından «non-lösemik splenik epitelyoma» olarak tanımlanmıştır. Biyokimyasal defekt, lizozomal glukoserebrozidaz eksikliği olup eksiklik sonucu glukoserebrozid (glukozilseramid) dokularda birikir (3,4,5,8). Hastalık otozomal resesif geçişlidir ve üç değişik klinik formu vardır. Her üç formda da en belirgin özellik Gaucher hücrelerinin varlığıdır (4,5,8). Tipler arasındaki en önemli ayırıcı özellik, nörolojik bozuklukların varlığı ve ilerleme hızıdır (5).

Tip 1 (Kronik non-nöronopatik, Adult form) : Hastaların çoğu bu grupta yer almaktadır ve tanı genellikle çocuklukta konmaktadır. Glukoserebrozid birikimi, karaciğer, dalak ve kemik iliği başta olmak üzere retiküloendotelial sistemde oluşmaktadır (3,4,5). Klinikte hematolojik bulgular belirgindir (splenomegali, hipersplenizm ve değişik derecelerde pansitopeni). Diğer sık bir patoloji de iskelet komplikasyonlarıdır. Hastalarda nörolojik tutulum yoktur (2,3,4,5).

Tip 2 (Akut nöronopatik, İnfantil form) : Tanı yaşı 2-4 aydır. Çok hızlı ilerleyen santral sinir sistemi bulguları ile 2 yaşından önce kaybedilirler (4,5,8).

---

\*A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü

\*\* A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görv.

\*\*\* A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı

\*\*\*\* A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti

Tip 3 (Subakut nöronopatik, Juvenil form) En nadir görülen sub-tiptir. Büyük çocukluk veya erişkin yaşta tanı alırlar. Tip 1'in klinik özelliklerine ek olarak nörolojik tutulum vardır ancak nörolojik bulgular Tip 2'ye göre daha yavaş ilerler (4,5,8).

Hastalığın tanısında Gaucher hücrelerinin karaciğer, dalak veya kemik iliğinde gösterilmesi oldukça önemlidir. Bu hücreler asit fosfat ve Periodik-asit-Schiff (PAS) boyalarını kuvvetle tutar. Tanı da diğer önemli bir laboratuvar testi de lökosit ve deri fibroblast kültürlerinde glukoserebrosidaz enzim aktivitesinin düşük olduğunun gösterilmesidir (3,4,5,8). Tanı konulduktan sonra tedavi yaklaşımları destekleyici ve semptomatik olmaktan öteye çok fazla gidememektedir. Bu nedenle taşıyıcıların tesbiti, prenatal tanı ve genetik danışım giderek önem kazanmaktadır (5,9).

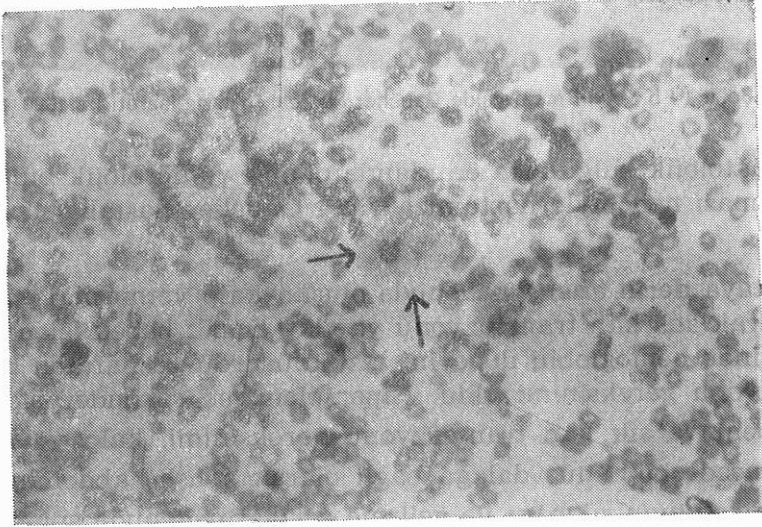
## OLGU SUNUSU

İki yaşında, kız çocuğu kliniğimize solukluk, karında ve bacaklarında şişlik, iştahsızlık yakınmaları ile Ağustos 1989 tarihinde başvurdu. İştahsızlık ve solukluğunun bir senedir, karında şişliğinin altı aydır olduğu ve giderek arttığı, son onbeş gündür ayak ve bacaklarda şişme olduğu öğrenildi. Hastamızın birinci derece akraba olan 33 yaşındaki anne ile 50 yaşındaki babanın yedinci çocuğu olduğu belirtildi. Ailenin 2.5 yaşında ve 2 yaşında iki kız çocuğunun ve 2 yaşında bir erkek çocuğunun karın şişliği ve solukluk tablosu ile öldükleri öğrenildi.

Fizik muayenede motor ve fizik gelişme geriliği (Neyzi standartlarına göre boyu ve ağırlığı 3 percentilin altında) saptandı. Takikardi ve takipnesi olan hasta ileri derecede soluk ve halsiz görünümlü idi. Konjestif kalp yetmezliği bulguları olan hastada karın ileri derecede bombe olup dalak kosta yayını 14 cm geçiyor ve göbeğin sağ tarafına 3 cm taşıyordu. Karaciğer kosta yayından 4 cm aşağıda ele geliyordu. Pretibial ve ayak sırtında ödemi olan hastanın nörolojik muayenesi normaldi ve vücudunda peteşi, purpura, ekimoz veya aktif kanaması yoktu.

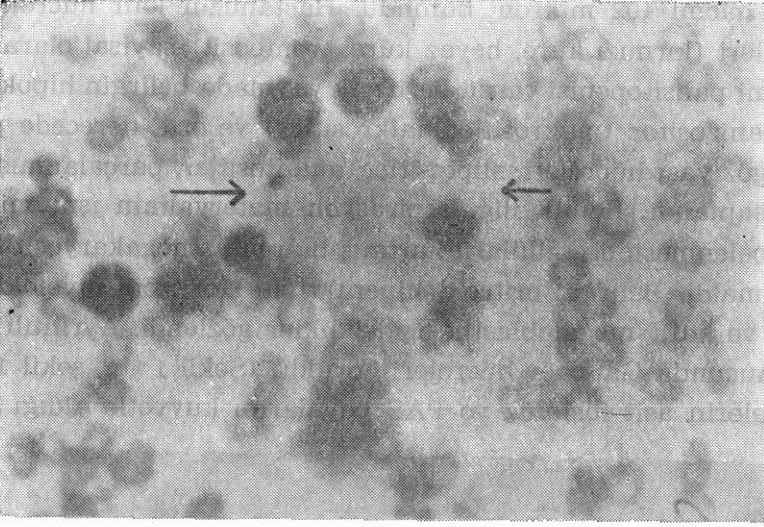
Hastanın laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin : 6.7 g/dl, kırmızı küre sayısı : 2.051.000/mm<sup>3</sup> beyaz küre sayısı : 3.200/mm<sup>3</sup> trombosit : 68.000/mm<sup>3</sup>, hematokrit : % 21, retikülosit : % 2.5 ve ortalama

eritrosit hacmi 102 mikron<sup>3</sup> bulundu. Hastamızın kan hücrelerinin tüm serileri (kırmızı küre, beyaz küre, trombosit) sayısal olarak düştü yani pansitopenisi vardı. Periferik yaymada belirgin hipokromi, belirgin anizositoz (makrositler, mikrositler) ve orta derecede poikilositoz (göz yaşı hücreleri, eliptositler, akantositler, parçalanmış eritrositler) saptandı. Kemik iliği aspirasyon materyalinin ışık mikroskopik incelenmesinde sellülarite artmış bulundu, megakaryositler sayıca normaldi. Belirgin eritroid hiperaktivite (eritroid/myeloid oranı : 0.8) ve hafif megaloblastik değişiklikler gözlemlendi. Ayrıntılı inceleme sonucunda Gaucher hücreleri görüldü (Şekil 1 - a, şekil 1 - b). Bu hücrelerin asit fosfataz ve PAS boyalarını kuvvetle aldığı belir-



Şekil 1 - a : Kemik iliği aspirasyon materyalinde Gaucher hücresi (oklarla işaretli) Wright boyası, x 400

lendi. Yapılan diğer incelemelerde iskelet grafileri normal bulundu, telekardiyografide kardiyomegali, bilateral hiler dolgunluk ve diaphragmaların yukarı itilmiş olduğu saptandı. Karaciğer-dalak sintigrafisinde portal hipertansiyonu ve karaciğer parankim hasarını gösteren bulgular yoktu. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal olarak tesbit edildi.



Şekil 1 - b : Aynı materyalde Gaucher hücresi (oklarla işaretli) x 1000

Hematolojik bulguların ön planda olması ve nörolojik bulguların da olmaması nedeniyle hastamıza Tip 1 Gaucher hastalığı tanısı konuldu.

Hastaya derin anemi nedeniyle oluşan kalp yetmezliği göz önüne alınarak acil kan transfüzyonu yapıldı; ancak bebek izlendiği sürece içerisinde hemoglobin düzeyini hızla düşürdü ve haftada bir kan transfüzyonu gereksinimi oldu. Hipersplenizme sekonder şiddetli pansitopeni ve sık kan transfüzyonu gereksinimi, kalp yetmezliği, ileri derecede büyümüş dalağa bağlı olarak gelişen abdominal gerginlik ve solunum sıkıntısı ile gelişme geriliği nedeniyle splenektomi yapılması planlandı. Operasyondan önce pnömokok aşısı yapıldı, splenik anjiyografi ile splenik arterlerin dallanması belirlendi. A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi kliniğinde parsiyel splenektomi operasyonu gerçekleştirildi. Operasyondan dört saat sonra kalan dalak dokusundan meydana gelen kanama nedeniyle total splenektomi uygulandı.

Hasta, operasyondan sonraki üç haftalık izlenimde hemoglobin ve hematokrit düzeylerini korudu. Trombosit sayısı postoperatif ikinci günde  $100.000/mm^3$  bulundu ve daha sonra yapılan periferik kan

yaymalarında trombositler büyük kümeler şeklinde görüldü. Hasta üç haftada bir Benzatin Penicillin-G ile profilaksiye alındı.

## TARTIŞMA

Tip 1 Gaucher hastalığında, hayatı tehdit eden pansitopeni, kalb yetmezliği, şiddetli mekanik bası ve şiddetli gelişme geriliği varsa splenektomi önerilmektedir. Splenektomi sonrası genellikle pansitopeni düzelmekte ancak bütün olgularda olmasa da ekstrasplenik bulgular şiddetlenebilmektedir. Bunun sebebi dalak çıkarıldıktan sonra lipid depolanmasının diğer organlara (karaciğer, kemik) yönelmesi olarak düşünülmektedir (1,3,5,8).

Son otuz yıla kadar splenektomi geniş bir endikasyon sahası olarak kullanılmaktaydı. Ancak, ilk olarak 1952'de King ve Shumacker'in splenektomize hastalarda enfeksiyon ve fatal sepsis insidansının arttığını göstermeleri ile dalağı mümkün olduğunca korumak için daha çok çaba harcanmaya başlanmıştır (1,4,7). Postsplenektomi enfeksiyonlar, sepsis ve genellikle eşlik eden menenjitlerle karakterize olup hastaların yaklaşık üçte ikisi kaybedilmektedir. Enfeksiyon indisansı yaş ne kadar küçükse o kadar artmaktadır. Eraklis ve arkadaşları 4 yaş altında enfeksiyon riskinin 4 yaş üstündekilere göre iki misli fazla olduğunu göstermişlerdir. Enfeksiyon hastaların üçte ikisinde splenektomiye izleyen iki yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır (4). Enfeksiyon sıklığını belirleyen ikinci önemli etkende splenektominin hangi hastalık nedeniyle yapıldığıdır. Splenik travma nedeniyle splenektomi yapılmışsa enfeksiyon mortalitesi % 0.01 iken Histiositozis, Hodgkin hastalığı, Talassemia veya Gaucher hastalığı gibi bir nedenle yapılmışsa % 10'dur yani 1000 misli daha yüksektir (1,4). Bu nedenlerden dolayı splenektomi; eğer faydası risklerinden çok değilse yapılmamalı, gerekli ise olabildiğince geç ideal olarak 6-7 yaştan sonra yapılmalıdır. Hasta mutlaka Penicillin ile profilaksiye alınmalı, operasyondan en az iki hafta önce pnömokok aşısı uygulanmalıdır (4).

Dalağın immünolojik defans mekanizmasındaki rolü iyice anlaşıldıktan sonra parsiyel splenektomi önce hayvan modellerinde sonra da splenektomi yapılması gerekli hastalarda denenmiştir. Splenik travmadan, Hodgkin hastalığında evreleme yapmak amacına kadar daha

önce total splenektomi yapılagelmiş hastalarda gerçekleştirilmiştir (1, 4,7). Parsiyel splenektomi yapılan hastalarda splenektomi sonrası immün yanıtların total splenektomiye göre daha iyi olduğu ve enfeksiyon insidansının oldukça az olduğu raporlanmıştır (1,7).

Gaucher hastalığında ilk parsiyel splenektomi 1980 yılında, İsrail'de, Yehudain ve Bar-Maor tarafından 11 yaşında bir erkek hastaya uygulanmıştır. Daha sonra aynı ekip üç hastada daha parsiyel splenektomiye uygulamışlardır (1). Rubin ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği yedi parsiyel splenektomi olgusunun (7) eklenmesi ile literatürde bildirilen toplam olgu sayısı onbire yükselmiştir. Olguların özelliklerini toplu halde değerlendirecek olursak; hastaların en küçüğü 3, en büyüğü 17 yaşında olup beş hastada; postoperatif masif hemoraji (iki hasta), kalan dalak dokusunda yaygın infarkt ve nekroz (üç hasta) sebebi ile hastalar reopere edilip total splenektomi gerçekleştirilmiştir (1,7). Parsiyel splenektomi operasyonu başarı ile gerçekleştirilen altı hastanın 1 ile 4 yıl arasında değişen izlemlerinde hiçbirisinde ciddi bir enfeksiyon gelişmemiş, karaciğer ve kemiklerde lipid depolanmasında artış gözlenmemiş olup yapılan radyonüklid incelemelerde kalan dalak dokusunun fonksiyone olduğu gösterilmiştir (1,7). Rubin ve arkadaşları hastalarının postoperatif humoral ve hücrel immünitelerini değerlendirmişler ve preoperatif döneme göre bozulma saptamamışlardır (7).

Bizim hastamız bugüne kadar bildirilen olgular içerisinde parsiyel splenektomi denenen en küçük (2 yaşında) hasta olma özelliğini taşımaktadır. Yaş küçüldükçe enfeksiyon riskinin artıyor olması ve parsiyel splenektominin yukarıda sayılan yararları göz önüne alınarak hastamıza parsiyel splenektomi yapılması planlanmış ve gerçekleştirilmiştir. Ayrıca hastamızda bulunmayan ve total splenektomi sonucu hızlanabildiği belirtilen (1,3,5,8) karaciğer fonksiyon bozukluğu ve iskelet deformitelerinin parsiyel splenektomi ile önlenileceği düşünülmüştür. Böylece yeni tedavi yöntemlerinin (enzim replasmanı, gen tedavisi?) uygulanabilirliği sağlanana kadar hastamızın yaşam kalitesinin yüksek tutulması planlanmıştır. Ancak literatürde de belirtilen hemoraji komplikasyonu nedeniyle sonunda total splenektomi yapılmak zorunda kalınmıştır.



Yeni cerrahi tekniklerin gelişmesi ile daha az komplikasyonla gerek Gaucher hastalığı gerekse splenektomi yapılması gereken diğer hastalıklarda postsplenektomi enfeksiyon morbidite ve mortalitesini azaltmak amacıyla parsiyel splenektomi ve kalan dalak dokusunun ototransplantasyonu gibi koruyucu yöntemlerin daha yaygın olarak denemesi yerinde olacaktır.

## ÖZET

Glukoserebrozidaz enziminin kalıtsal eksikliği sonucu oluşan Gaucher hastalığı, en sık görülen lipidozdur. Hastalık nörolojik bozuklukların varlığı ve ilerleme hızına göre üç tipe ayrılmaktadır. Tip 1, hastalığın en sık görülen formu olup klinik tabloya hematolojik bulgular egemendir.

Burada Tip 1 Gaucher hastalıklı bir çocuk sunulmaktadır. Hastaya parsiyel splenektomi yapılmış fakat sonradan, kalan dalak dokusunda oluşan kanama sebebiyle total splenektomiye gidilmiştir.

## SUMMARY

### Partial Splenectomy In Type 1 Gaucher's Disease

Gaucher's disease, the inherited deficiency of glucocerebrosidase, is the most frequently encountered lipidosis. Disease is conventionally classified into three types according to the presence and rate of progression of neurologic abnormalities. Type 1, is the most common form of the disease, hematologic findings dominate the clinical picture of patients in this category.

In this paper, we have reported a child with Type 1 Gaucher's disease. Partial splenectomy was performed to the patient but subsequently she underwent total splenectomy due to bleeding from the remnant of the spleen.

## KAYNAKLAR

1. Bar, Maor JA Yehudain JG : Partial splenectomy in children with Gaucher's disease, Pediatrics, 76 : 398, 1985.
2. Caffey's Pediatric X-Ray Diagnosis, Lipid Storage Diseases, Ed. Silverman FN : Year Book Medical Pub. Inc. : 699, 1985.
3. Goldblatt J : Type 1 Gaucher disease, J. Med. Genet., 25 : 415-418, 1988.

4. Kolodny EH Boustany RM : Storage diseases of the reticuloendothelial system, Hematology of Infancy and Childhood, Ed. Nathan DG, Oski FA : W.B. Saunders Company : 1212-1230, 1987.
5. Martin BM Sidransky E Ginns EI : Gaucher's disease : Advances and Challenges, Adv. Pediatr., 36 : 277-306, 1989.
6. Pearson HA : The spleen and disturbances of splenic function, Hematology of Infancy and Childhood, Ed. Nathan DG, Oski FA : W.B. Saunders Company : 900-917, 1987.
7. Rubin M ve ark. : Partial splenectomy in Gaucher's disease, J. Pediatr. Surg., 21 : 125-128, 1986.
8. Swaiman KF : Lysosomal Diseases-Gaucher's Disease, Pediatric Neurology Principles and Practice, Ed. Swaiman KF : C.V. Mosby Company : 1034-1036, 1989.
9. Zimran A ve ark : Prediction of severity of Gaucher's disease by identification of mutations at DNA level, Lancet, i : 349-352, 1989.