

Splenektomi yapılmış hastalarda splenomegalinin nedeni Gaucher hastalığı olabilir mi? 271 splenektomili hastanın incelenmesi

Can Gaucher disease be the cause of splenomegaly in patients after splenectomy? Examination of 271 patients with splenectomy

Mustafa Zanyar AKKUZU¹, Orhan SEZGİN¹, Serkan YARAŞ¹, Osman ÖZDOĞAN¹, Enver ÜÇBİLEK¹, Engin ALTINTAŞ¹, Fehmi ATEŞ¹, Tuba KARA², Mustafa BERKEŞOĞLU³

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, ²Patoloji Anabilim Dalı, ³Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Mersin, İçel

Giriş ve Amaç: Gaucher hastalığı, hepatosplenomegaliye neden olabilen bir lipid depo hastalığıdır. Zamanında teşhis edilemeyen hastalarda şiddetli splenomegaliye neden olabilir ve teşhis edilmeyen hastalara gereksiz splenektomi yapılabilir. Bu amaçla splenektomi sonrası Gaucher hastalığı olup olmadığını araştırdık. **Gereç ve Yöntem:** 2010-2019 yılları arasında splenektomi yapılmış toplam 271 hastanın klinikopatolojik ve demografik verileri geriye dönük olarak incelendi. **Bulgular:** Splenektominin en sık görülen üç nedeni; travma (%26.5), solid organ tümörleri (%22.88) ve immün trombositopenik purpura (%12.18) idi. Hastaların hiçbirinde Gaucher hastalığından dolayı splenektomi yapılmamıştı. Ayrıca tanısız amaçlı splenektomi yapılmış olanların hiçbirinde Gaucher hastalığı saptanmamıştı. **Sonuç:** Gaucher hastalığında splenektomi, hematolojik ve mekanik problemler varken yapılabilmesine rağmen, artık selektif enzim replasman tedavisi tercih edilen tedavi şeklidir.

Anahtar kelimeler: Gaucher hastalığı, enzim replasman tedavisi, splenektomi

Background and Aims: Gaucher disease is a lipid storage disease that can cause hepatosplenomegaly. Undiagnosed patients may develop severe splenomegaly, as well as undergo unnecessary splenectomy. For this purpose, we investigated the presence of Gaucher disease after splenectomy. **Materials and Methods:** Clinicopathological and demographic data of 271 patients who underwent splenectomy between 2010 and 2019 were retrospectively analyzed. **Results:** The three most common reasons noted for splenectomy were trauma (26.5%), solid organ tumors (22.88%), and immune thrombocytopenic purpura (12.18%). **Conclusion:** None of the patients had splenectomy because of Gaucher disease. Moreover, none of the patients who underwent diagnostic splenectomy had Gaucher disease. Although Gaucher disease is associated with splenectomy and hematological and mechanical problems, the preferred treatment modality is selective enzyme replacement therapy.

Keywords: Gaucher disease, enzyme replacement therapy, splenectomy

GİRİŞ

Gaucher hastalığı 1882'de Dr. Phillipe J Gaucher tarafından; hepatosplenomegali, kilo kaybı ve dalağın tuhaf büyük hücre infiltrasyonu ile kendini gösteren bir klinik sendrom olarak tanımlandı. Bu hastalıkta yüksek düzeylerde beta-glukoserebrozid 1934'te Aghion tarafından keşfedilmiştir. 1965 yılında Brady ve diğerleri, Gaucher hastalığında spesifik enzimatik defekti beta-glukoserebrozidaz olarak tanımlamıştır (1). Beta-glukoserebrozidaz enzim eksikliği sonucu retiküloendotelial sistem hücrelerinde glukoserebrozid birikimi ile karakterize, otozomal resesif geçişli, insidansı 1/40000 ile 1/100000 arasında değişen bir lipid depo hastalığıdır (2,3). Semptomatik hastalık herhangi bir yaşta gelişebilir. Genellikle beş yaş altında semptom ve bulgular gelişir ve ilk 10 yılda genellikle tanı alırlar (3,4).

Nadir görülen hastalıklar içinde olan Gaucher'de splenektomi, tanı konmadığı durumlarda hematolojik ve mekanik komplikasyonları çözmeye kullanılmış ve halen kullanılmaktadır. Ancak enzim replasman tedavisiyle birlikte artık splenektomiye gerek kalmamıştır. Rekombinant enzimlerin düzenli intravenöz infüzyonlarının, hematolojik ve visseral (karaciğer / dalak) tutulumdan kaynaklanan patolojilerin tersine çevrilmesinde güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (5-7).

Günümüzde halen hastalığın bilinirliği az olup tanı erken dönemde nadiren konabilmektedir. Amacımız en fazla dalak ve karaciğer tutulumu ile karşımıza çıkan, nadir görülen ve rutin patolojik incelemede atlanabilecek olan Gaucher hastalığını, splenektomi materyallerinde detay-

İletişim: Mustafa Zanyar AKKUZU

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı,
Yenişehir, Mersin, İçel
E-mail: zanyarakkuzu@gmail.com

Akkuzu MZ, Sezgin O, Yaraş S, et al. Can Gaucher disease be the cause of splenomegaly in patients after splenectomy? Examination of 271 patients with splenectomy. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2019;18:109-111. DOI: 10.17941/agd.568934

Geliş Tarihi: 22.05.2019 • **Kabul Tarihi:** 22.12.2019

lı incelenmeyle olabilecek gözden kaçmış vakaların olup olmadığı tespitine yöneliktir. Bu nedenle hastanemizde yapılmış splenektomilerin içinde tanı almamış Gaucher hastaları olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

2010-2019 yılları arasında 18 yaşından büyük olup herhangi bir nedenle, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde splenektomi uygulanan bütün hastalar çalışmaya dâhil edildi. Splenektomi nedenleri gruplara ayrıldı. Travma, solid organ tümörleri gibi nedenlerden splenektomi yapılmış olanların materyalleri ayrıntılı incelemeye alınmadı. Hastalara ait klinikopatolojik özellikler (yaş, cinsiyet, splenektomi endikasyonu) hastanemiz veri kayıt sisteminden elde edildi. İncelenen bu verilerden seçilen cerrahi materyal örneklerinin sonuçları özellikle Gaucher hastalığı açısından değerlendirildi. Glukoserebrozid, sfingozin, yağ asidi ve glukozdan oluşur ve normal dokularda az miktarda bulunur. Enzim eksikliğinde glukoserebrozid yıkılmadığından retiküloendotelial sistem hücrelerinin lizozomlarında birikir. Lipid biriken bu hücrelerin buruşturulmuş ipek gibi tipik morfolojik ve histolojik görünümü olduğundan "Gaucher hücresi" adı verilir (8-10). Splenektomi materyalinde hematoksilen eozin boyası ile yağ birikintili Gaucher hücrelerinin görülmesi tanı koydurur. Gaucher hücreleri spesifik olup başka bir hastalıkta görülmemektedir. Ancak splenektomi materyallerinde de gözden kaçabilecek, atlanabilecek ve myelom hücresi gibi hücrelerle karıştırılabilecek Gaucher hücreleri özellikle tekrar araştırıldı. Operasyon öncesi hasta onamları alınmış olup incelememiz geriye dönük olarak gerçekleştirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken de tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma) kullanıldı.

BULGULAR

Toplam 271 splenektomili hasta incelendi. Çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 18-90 arasındaydı. Cinsiyet ve yaş ortalamalarına baktığımızda 144'ü (%53.1) erkek ve yaş ortalaması 45.6±18.5 yıl, 127'si de (%46.8) kadın ve yaş ortalamaları 47.9±18.6 yıl olarak tespit edildi.

Splenektomi yapılma sebepleri Tablo 1'de detaylı verilmiş olmakla birlikte en sık üç neden travmalardan dolayı (%26.5), solid organ tümörlerinin operasyonu esnasında (%22.88) ve immün trombositopenik purpura (%12.18) idi. Hastalardan 25'i (%9.22) tanısal amaçlı lenfomalar için, 18'i (%6.64) semptomatik dalak kistleri için, 9'u (%3.32) dalak apsesinden dolayı, 8'i (%2.95) dalak enfarktı dolayısıyla, 6'sı (%2.21) otoimmün hemolitik anemi (OHA) dolayısıyla, 6'sı (%2.21) kronik lenfositik lösemi (KLL) nedeniyle, 5'i (%1.84) splenik ve portal ven

Tablo 1. Splenektomili hastaların dağılımı

Travma	72 (%26.56)
Solid organ tümörleri	62 (%22.88)
İmmün trombositopeni	33 (%12.18)
Lenfoma	25 (%9.22)
Dalakta kist	18 (%6.64)
Dalakta apse	9 (%3.32)
Dalak enfarktı	8 (%2.95)
Otoimmün hemolitik anemi	6 (%2.21)
Kronik lenfositik lösemi	6 (%2.21)
Splenik ve portal ven trombozu	5 (%1.84)
Splenik arter anevrizması	4 (%1.48)
Hereditör sferositoz	3 (%1.1)
Orak hücreli anemi	3 (%1.1)
Miyelodisplastik sendrom	2 (%0.74)
Miyelofibrozis	2 (%0.74)
Akut miyeloid lösemi	2 (%0.74)
Dalak hemanjiomu	2 (%0.74)
Peptik ülser perforasyonu	2 (%0.74)
Trombositopeni etiyojisi (sonuç normal dalak)	2 (%0.74)
Spontan dalak rüptürü	1 (%0.37)
Dalakta kitle (sonuç tüberküloz)	1 (%0.37)
Multipl miyelom	1 (%0.37)
Kronik pankreatit	1 (%0.37)
Kronik miyeloid lösemi	1 (%0.37)

trombozundan ötürü, 4'ü (%1.48) splenik arter anevrizmasından, 3'ü (%1.1) hereditör sferositoz nedeniyle, 3'ü (%1.1) orak hücreli anemi nedeniyle, 2'si (%0.74) miyelodisplastik sendromdan dolayı, 2'si (%0.74) miyelofibrozisten dolayı, 2'si (%0.74) akut miyeloid lösemiden, 2'si (%0.74) semptomatik dalak hemanjiomundan, 2'si (%0.74) peptik ülser perforasyonundan dolayı, biri (%0.37) spontan dalak rüptüründen, biri (%0.37) multipl miyelom nedeniyle, biri (%0.37) kronik pankreatit dolayısıyla total pankreatektomi yapılırken, biri (%0.37) kronik miyeloid lösemiden dolayı yapılmış. Hastalardan 2'sinde (%0.74) trombositopeni etiyojisi nedeniyle splenektomi yapılmış ama sonuç normal olarak raporlanmıştı. Birinde (%0.37) de dalakta kitle nedeniyle splenektomi yapılmış ama sonuç tüberküloz çıkmıştı.

Hastaların hiçbirisi Gaucher hastalığından dolayı splenektomiye verilmemişti ve tanısal amaçlı splenektomi yapılmış olanların hiçbirinde Gaucher hastalığı saptanmamıştı.

TARTIŞMA

Gaucher hastalığı, otozomal resesif kalıtsaldır bir hastalıktır. Prevalansı 1/150000 kişidir. Hastalığın üç farklı tipi tanımlanmıştır; %88.3-91'i Tip 1, %6.7'si Tip 2 ve %5.0'i Tip 3'tür. En sık rastlanan tipi, 1:40000-60000 prevalansla nöropatik olmayan ve genellikle Aşkenazik Yahudilerinde görülen yetişkin şeklidir (Tip 1). En sık görülen klinik tablo splenomegalidir. Bu hastaların %50-60'ında, hipersplenizm, sitopeniler ve en sıklıkla trombositopeni görülür. Tip 1 hastaların yaklaşık %50'si radyolojik kemik tutulumu göstermektedir. Tip 2 ve 3, bebeklik döneminde ortaya çıkan ve nörolojik hasara neden olan nadir tiplerdir. Infantil form veya Tip 2 nöropatik tutulumu ya açan ölümcül tiptir. Tip 3 olanlarda üçüncü ya da dördüncü dekada kadar daha yavaş ilerleyen bir seyir izlenebilir (11,12).

Tanı süreci öncelikle splenomegali ve trombositopenisi olup başka sebep bulunmayanlarda şüphelenme ile başlar. Bebek veya erişkinlerden topuk veya parmak ucu kanından kurutma kağıdına alınan kanda beta-glukoserebrosidaz (DBS) enzim düzeyi ölçümü ilk basamak tarayıcı testi olarak değerlidir. Bunda düşüklük saptanırsa veya direkt olarak kanda enzim düzeyi tespiti ile eksikliği saptanarak tanı konabilir. Özgün genetik mutasyonların varlığının tespiti tanıyı sağlamlaştırır. Tanı ayrıca, organ veya doku biyopsilerinde patognomonik Gaucher hücrelerinin görülmesiyle de konabilir. Tüm bunlara rağmen

özellikle erişkinlerde sessiz, silik ve yavaş bir klinik seyre sahip olan Gaucher hastalığı tanısı konamayabilir veya ancak başka sebeple yapılan splenektomide saptanabilir.

Gaucher hastalığının hematolojik malignansiler ile karışabilme olasılığı nedeniyle splenektomi öncesinde Gaucher hastalığının araştırılmamış olması ve dolayısıyla tüm hematopoetik sistemin araştırılmamasının, Gaucher hastalığının tanısını geciktirebileceğini düşünmekteyiz. Gaucher hastalarında bile her zaman görülmesi mümkün olmayabilen Gaucher hücresinin her splenektomi materyalinde patoloğlar tarafından dikkatle incelenmesi gerekmektedir. Bizim incelediğimiz splenektomilerin hiçbirinde Gaucher hastalığı yoktu. Çalışmamızın kısıtlı tarafı nadir görülen bir hastalık olduğundan vaka sayısının az olmasıdır ve bu nedenle çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca geriye dönük incelenme olduğundan hipolipoproteinemi, kırık öyküsü gibi anamnez ve dosya verilerine ulaşamamamız da çalışmanın diğer kısıtlayıcı tarafıydı.

Sonuç olarak, Gaucher hastalığında splenektomi, hematolojik ve mekanik problemler varken yapılmış olmasına rağmen, artık selektif enzim replasmanı tercih edilen tedavi şeklidir. Bizim serimizde en sık splenektomi yapılma nedenleri travma, solid organ tümörleri ve İTP idi ve splenektomi yapılmış 271 hastanın hiçbirinde Gaucher hastalığı yoktu. Ancak yine de nadir görülmesine rağmen Gaucher hastalığının akılda tutulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides, II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1965;18:221-5.
2. Kolter T, Sandhoff K. Sphingolipid metabolism diseases. *Biochim Biophys Acta* 2006;1758:2057-79.
3. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric non-neuropathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004;163:58-66.
4. Kannai R, Chertok IR. Prenatal panel screening considerations for non-neuropathic Gaucher disease in the Ashkenazi Jewish population. *Isr Med Assoc J* 2006;8:347-50.
5. Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood* 2011;118:5767-73.
6. Ben Turkia H, Gonzalez DE, Barton NW, et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 2013;88:179-84.
7. Zimran A, Altarescu G, Philips M, et al. Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood* 2010;115:4651-6.
8. Beutler E. Gaucher disease: multiple lessons from a single gene disorder. *Acta Paediatr Suppl* 2006;95:103-9.
9. Mankin HJ, Rosenthal DJ, Xavier R. Gaucher disease. New approaches to an ancient disease. *Bone Joint Surg Am* 2001;83:748-62.
10. Reuser AJ, Drost MR. Lysosomal dysfunction, cellular pathology and clinical symptoms: basic principles. *Acta Paediatr Suppl* 2006;95:77-82.
11. Brady RO. Glucosyl ceramide lipidosis: Gaucher's disease. In Standbury JB, Wyngarten JB and Frederickson DS. (eds.) *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York, McGraw-Hill Co, 1978.
12. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern, et al. Gaucher's disease. *Lancet* 2001;358:324-7.