





Olgu Sunumu / Case Report

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2018.02

Gaucher Hastalığında Parkinsonizm Gelişimi: Olgu Sunumu

Development of Parkinsonism in Gaucher Disease: A Case Report

Cemre Çağan Polat , Selma Yücel , Tülay Tan , Handan Işın Özışın Karaman *Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye***ÖZ**

Gaucher hastalığı glikoserebrozidaz enzim eksikliğine bağlı, otozomal resesif geçişli bir lizozomal depo hastalığıdır. Gaucher hastalığında parkinsonizm gelişimine bazı ortak genlerin neden olduğu ileri sürülür. Nadir bir birliktelik olduğundan, bu yazıda parkinsonizm gelişen bir Gaucher hastası sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Gaucher; glukoserebrozidaz; parkinsonizm.

ABSTRACT

Gaucher disease is an autosomal recessive lysosomal deposition disease due to the deficiency of the enzyme glucocerebrosidase. It is claimed that the development of parkinsonism in Gaucher disease is caused by some common genes. Due to the rarity of the association, in this article, we present a Gaucher patient who developed parkinsonism.

Keywords: Gaucher; glucocerebrosidase; parkinsonism.

Gaucher hastalığı en sık görülen lizozomal depo hastalığıdır. Genel toplumdaki görülme sıklığı 1:50.000 iken Askenazi Yahudilerinde 1:850 olarak bildirilmiştir.^[1] Otozomal resesif olarak geçen glukoserebrozidaz (GBA) gen mutasyonu nedeniyle GBA enzim eksikliğine bağlı gelişir.^[2] Yıkılamayan glukoserebrozidler makrofajlar tarafından fagosite edilir. Bu makrofajların organizmada birikmesi hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni,

kemik anomalileri ve bazı olgularda akciğer anomalileri gibi klinik bulguları oluşturur.^[3]

Gaucher hastalığı başlangıç yaşı, kemik ve organ tutulumlarının ağırlık derecesi ve nörolojik tutulum olup olmamasına göre üç alt tipe ayrılmıştır. Tip 1 Gaucher (GD1) primer olarak santral sinir sistemi tutulumunun olmadığı tip olarak bilinir fakat birçok GD1 hastasında nörolojik semptomların ortaya çıktığı bildirilmiştir.^[4,5] Yapılan bir kohort çalışmasında

İletişim adresi / Correspondence: Dr. Cemre Çağan Polat. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 17020, Kepez, Çanakkale, Türkiye.

Tel: 0534 - 336 01 28 **e-posta** / *e-mail:* caganpolat@comu.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 30 Nisan 2018 **Kabul tarihi / Accepted:** 21 Mayıs 2018

Atıf:

Çağan Polat C, Yücel S, Tan T, Işın Özışın Karaman H. Gaucher Hastalığında Parkinsonizm Gelişimi: Olgu Sunumu. Parkinson Hast Harek Boz Derg 2018;21(1-2):5-7.

GD1 hastalarının %36'sında en az bir nörolojik semptom saptanmıştır.^[5] Başka bir çalışmada hastaların %93'ünde nörolojik muayenede bir anormallik vardır.^[6] Glukoserebrozidaz gen mutasyonu Parkinsonizm için keşfedilmiş en önemli risk faktörlerinden biridir. Aynı genin homozigot mutasyonu Gaucher hastalığına neden olmaktadır. Glukoserebrozidaz gen mutasyonu Parkinson hastalığı riskini 20 kat artırırken birçok çalışmada Parkinson hastalarında GBA mutasyonu %5-10 arasında bulunmuştur.^[7,8] Bu gen Gaucher ve Parkinson hastalıkları arasındaki ilişkinin en önemli kanıtı olarak gösterilmektedir.

OLGU SUNUMU

On beş yaşından beri Gaucher hastalığı tanısı ile izlenen ve enzim replasman tedavisi gören 48 yaşındaki erkek hastaya, yaklaşık üç yıldır devam eden hareketlerde yavaşlama ve unutkanlık şikayeti ile gittiği nöroloji uzmanı tarafından parkinsonizm tanısı ile L-Dopa + *Benserazid* başlanmıştır. Doz artışları sonrası halüsinasyonları gelişen ve psikiyatri tarafından antipsikotik ilaç başlanan hasta polikliniğimize başvurdu. Yapılan nörolojik muayenesinde bradikinezi, bradimimi, iki taraflı rijidite ve dişli çark bulguları ile birlikte postüral instabilite saptandı. Mini mental test skoru 22/30 idi. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'sinde minimal kortikal atrofisi ve elektroensefalografi (EEG)'sinde zemin ritminde yavaşlaması vardı. Tedavisi yeniden düzenlenen hastada 600 mg/gün L-Dopa tedavisinde optimum yanıt alındı ve 200 mg/gün amantadin tedaviye eklendi. Amantadin sonrası motor semptomlarında minimal düzelme görülen hastanın tedavisine bu kombinasyonla devam edildi.

TARTIŞMA

Parkinsonizm-Gaucher hastalığı ilişkisi ile ilgili çalışmalarda GBA gen mutasyonunun her iki hastalığın da ortaya çıkışına katkı sağladığı bulunmuştur.^[9] Risk erkeklerde daha fazladır ve yaşla birlikte artar. Hastalığın ortaya çıkış yaşı ortalama 55±8 yıl olarak bildirilmiştir.^[9] Özellikle tip 1 (non-nöronopatik) Gaucher hastalarında parkinsonizm tablosu gelişmekte olup antiparkinson tedavilere minimal yanıt verir.^[10-12]

Gaucher hastalığında gelişen parkinsonizmin kognitif semptomlarının daha ağır olduğu ve daha hızlı ilerlediği, özellikle depresyon gibi psikiyatrik ve davranışsal bozuklukların daha sık görüldüğü; semptomlarda dalgalanma ve diskinezilerin de daha erken dönemde ortaya çıktığı bildirilmiştir.^[13,14]

Bildirilen olgularda oral L-Dopa'ya yanıt değişken olmakla birlikte herhangi bir antiparkinson tedavi ile yüz güldürücü sonuçlar alınamamıştır.^[10,13] Olgumuzda 600 mg/gün L-Dopa ve amantadin ile optimum yanıt alındı.

Gaucher hastalığında tedavi yöntemi olarak enzim replasman tedavisi ve substrat redüksiyon tedavisi kullanılmaktadır. Enzim replasman tedavisinde kullanılan rekombinant GBA kan beyin bariyerini geçemez. Substrat redüksiyon tedavisi ise glukoserebrozid birikimini engeller ve kan beyin bariyerini geçebilir. Fakat her iki tedavinin de parkinsonizm gelişimine ve nörolojik semptomların progresyonuna bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.^[15] Derin beyin stimülasyonu iki Gaucher'li parkinsonizm hastasında denenmiş, özellikle dalgalanmalar konusunda olumlu sonuçlar bildirilmiştir ancak az sayıda hastada çalışıldığı için verinin güvenilirliği kısıtlıdır.^[16] İntensinal L-dopa jel ve apomorfin ile ilgili bir veri bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, Gaucher hastalarında parkinsonizm gelişimini engellemek elimizdeki tedavi seçenekleri ile mümkün değildir. Parkinson gelişimi sonrası L-dopa, dopamin agonistleri, amantadin gibi ajanlar tedavide monoterapi veya kombine olarak kullanılabilir. Fakat yanıt genellikle minimaldir ve progresyon hızlıdır. Derin beyin stimülasyonu faydalı olabilmekle birlikte daha çok veriye ihtiyaç vardır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Beutler E, Nguyen NJ, Henneberger MW, Smolec JM, McPherson RA, West C, et al. Gaucher disease: gene frequencies in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet* 1993;52:85-8.
2. Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014;12:72-81.
3. Hruska KS, Goker-Alpan O, Sidransky E. Gaucher disease and the synucleinopathies. *J Biomed Biotechnol* 2006;2006:78549.
4. Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014;12:72-81.
5. Biegstraaten M, van Schaik IN, Aerts JM, Hollak CE. 'Non-neuronopathic' Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and a systematic review of the literature. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:337-49.
6. Capablo JL, Saenz de Cabezón A, Fraile J, Alfonso P, Pocovi M, Giraldo P. Neurological evaluation of patients with Gaucher disease diagnosed as type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:219-22.
7. Halperin A, Elstein D, Zimran A. Increased incidence of Parkinson disease among relatives of patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2006;36:426-8.
8. Schapira AH. Glucocerebrosidase and Parkinson disease: Recent advances. *Mol Cell Neurosci* 2015;66:37-42.
9. Bultron G, Kacena K, Pearson D, Boxer M, Yang R, Sathe S, et al. The risk of Parkinson's disease in type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:167-73.
10. Várkonyi J, Rosenbaum H, Baumann N, MacKenzie JJ, Simon Z, Aharon-Peretz J, et al. Gaucher disease associated with parkinsonism: four further case reports. *Am J Med Genet A* 2003;116:348-51.
11. Barkhuizen M, Anderson DG, Grobler AF. Advances in GBA-associated Parkinson's disease--Pathology, presentation and therapies. *Neurochem Int* 2016;93:6-25.
12. Rodriguez-Porcel F, Espay AJ, Carecchio M. Parkinson disease in Gaucher disease. *J Clin Mov Disord* 2017;4:7.
13. Lopez G, Kim J, Wiggs E, Cintron D, Groden C, Tayebi N, et al. Clinical course and prognosis in patients with Gaucher disease and parkinsonism. *Neurol Genet* 2016;2:57.
14. Winder-Rhodes SE, Evans JR, Ban M, Mason SL, Williams-Gray CH, Foltynie T, et al. Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based incident cohort. *Brain* 2013;136:392-9.
15. Elstein D, Alcalay R, Zimran A. The emergence of Parkinson disease among patients with Gaucher disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:249-59.
16. Chetrit EB, Alcalay RN, Steiner-Birmanns B, Altarescu G, Phillips M, Elstein D, et al. Phenotype in patients with Gaucher disease and Parkinson disease. *Blood Cells Mol Dis* 2013;50:218-21.