

KLİNİK MÜŞAHİDƏ

QARACİYƏR ÇATIŞMAZLIĞI İLƏ MÜŞAYİƏT OLUNAN GAUCHER XƏSTƏLİYİ

Tağıyev A.Y.¹, Tahirov O.F.¹, Məmmədova G.Ş.²

K.Y.Fərəcova adına Elmi Tədqiqat Pediatriya İnstitutu¹

Milli Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutu, Talassemiya bölməsi², Bakı, Azərbaycan

Pediatric Kəskin qaraciyər çatışmazlığı (KQÇ) bütün yaşlarda görülə bilən əvvəlcədən sağlam olan uşaqlarda baş verən və sürətli klinik pisləşməyə səbəb olan potensial bir xəstəlikdir. Təxminən 30% hallarda qaraciyər zədələnməsinin səbəbini müəyyən etmək mümkün olmur. Diaqnoz qoyulmamış uşaqlarda digər diaqnostik qruplara nisbətən daha aşağı spontan sağ qalma, transplantasiya və ölüm nisbətləri daha yüksəkdir. Gaucher xəstəliyi prototipik lizosomal depo xəstəliyidir. Qlükoserebrosidaza fermentinin çatışmazlığı səbəbindən sümük iliyinin, dalaqın və qaraciyərin retikuloendotelial sistemində parçalanmamış qlükosilseramidin toplanması nəticəsində yaranır. Bu, hematoloji, visseral və skelet təzahürləri ilə müşahidə olunur. Pasiyentimizdə həm kəskin qaraciyər çatışmazlığı, həm də Gaucher xəstəliyi bir yerdə rast gəldi. Nadir hal olduğu üçün burada təqdim olunur.

Açar sözlər: kəskin qaraciyər çatışmazlığı, gaucher xəstəliyi, depo xəstəliyi.

Giriş. Pediatric kəskin qaraciyər çatışmazlığı uşaqlarda çox zaman səbəbi dəqiq bilinməyən patogen faktorların təsirindən baş verən, qaraciyər funksiyasının sürətlə pozulması ilə xarakterizə olan kompleks bir orqan yetməzliyidir. Bütün yaş dövrləri üçün xəstəliyin görülmə tezliyi 17/100000-dir. Uşaqlarda dəqiq sıklığı bilinməməklə birlikdə qaraciyər transplantasiyasının 8%-ni təşkil edir [1]. Etiologiyasında infeksiya, metabolik, toksik, dərman, autoimmun və digər səbəblər rol oynayır [2]. Qaraciyər transplantasiyası icra edilmədikdə çox vaxt ölümlə nəticələnir. Təxminən 50% hallarda etiologiyası müəyyən oluna bilmir.

Gaucher xəstəliyi ən sıx görülən lizosomal depo xəstəliyidir. Əhali arasında görülmə sıklığı 0,4-5,8/100000 olsa da bəzi etnik qruplarda (Ashkenazi yəhudilərində) nisbətən daha sıx görülür [3]. Gaucher xəstəliyinin tip 1,2 və 3 olmaqla üç tipi məlumdur. Bütün tiplərin əsas səbəbi qlükoserebrosidaza fermentinin lizosomal çatışmazlığına səbəb olan 1q21 xromosomunda GBA 1 genindəki mutasiyalardır. Hal-hazırda insan gen mutasiyaları bazasında GBA genində 400-dən artıq xəstəliyə səbəb olan mutasiya mövcuddur [4]. Bu mutasiyalar zamanı ferment

çatışmazlığı olduğu üçün qaraciyər və digər orqanlarda qlükoseramid adlanan maddə toplanır. 90% hallarda tip1 variantına rast gəlinir və bu forma neyrogenik olmayan əsasən visseral orqanların zədələnməsi ilə gedən variant olaraq adlanır. Tip1 forması Ashkenazi yəhudiləri arasında 1/850, digər populyasiyalarda 1/40000-86000 civarında rast gəlinir [5-7]. Tip2 variantı kəskin neyropatik variant olaraq bilinir və rastgəlmə tezliyi 1/150000 arasındadır. Bu formada mərkəzi sinir sisteminin ağır zədələnməsi, inkişaf geriliyi, hərəkət pozğunluqları, qıcolmalar görülür və xəstələr 2 yaşına qədər xəstəlikdən tələf olurlar [8]. Tip3 forması xroniki neyropatik forma olaraq adlanır, xəstələrdə sinir sistemi zədələnməsi olur və böyük yaşlara qədər yaşayırlar. Bu formanın rastgəlmə tezliyi 1/25000 nisbətindədir [9].

Bizim bu klinik müşahidədə yüksək temperatur, sarılıq, hepatosplenomeqaliya, kəskin qaraciyər çatışmazlığı şikayətləri ilə müraciət edən 16 aylıq qız xəstədə xəstəliyin səbəbini tapmaq üçün elədiyimiz sümük iliği biopsiyasında depo hüceyrələri görüldü. Gaucher xəstəliyi üçün göndərdiyimiz genetik analizdə 1q21 genində 7-ci eqzonda 2

ədəd birləşik heteroziqot mutasiya aşkar edildi.

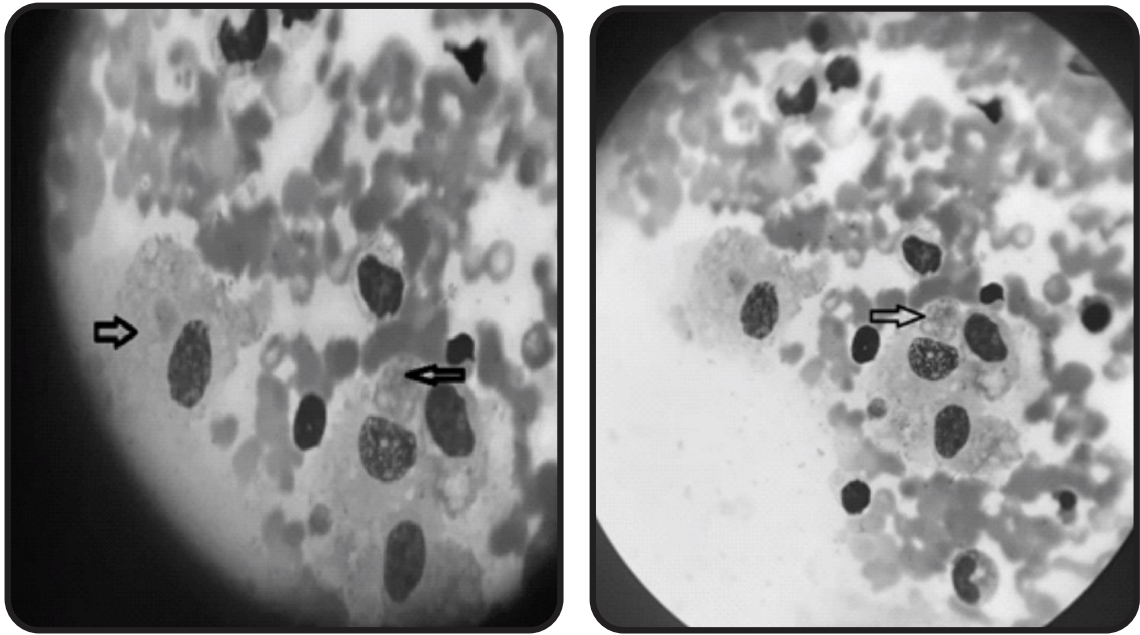
Klinik müşahidə. 16 aylıq qız xəstə xəstəxanamıza son 1 aydır davam edən yüksək hərarət, sarılıq, qarında şişlik, iştahsızlıq şikayətləri ilə daxil oldu. Anamnezində indiyə kimi bir dəfə hərarətsiz qıcolması olduğu və inkişafının yaşına görə bir qədər geri qalması xaric hər hansı bir şikayətinin olmadığı, valideynləri arasında qohumluq əlaqəsinin olmadığı öyrənilmişdir. Daxil olarkən vəziyyəti ağır, temperaturu

39°C, tənəffüs sayı 40/dəq, nəbzi 120/dəq, yüngül ensefalopatik, dəri və selikli qişaları kəskin ikterik, dalaq 7-8 sm, qaraciyər 2-3 sm əllənirdi. Qarında distansiyonu olan xəstənin nəzərə çarpan assiti vardı. Xəstənin transaminaza dəyərləri tabelo 1-də verilmişdir. Albumin: 2.6g/dL, ümumi bilirubin: 8,56 mq/dl, düz bilirubin: 5,29mg/dl, LDH: 3156 U/İ, Ferritin >1500 ng/ml idi. İnfeksiyaya aid baxılan analizlərində spesifik bir törədici aşkar olunmadı.

Tarix	Transaminazalar(U/L)	İNR
15.12.2021	ALT: 1250 AST: 2650	2.8
19.12.2021	ALT: 553 AST: 912 GGT: 120	2.77
25.12.2021	ALT: 195 AST: 297 GGT: 98	1.8
17.01.2022	ALT: 108 AST: 279 GGT: 65	

Xəstədə həm klinik, həm də laborator olaraq kəskin qaraciyər çatışmazlığı (KQÇ) əlamətləri olduğu üçün qaraciyər çatışmazlıq protokolu üzrə müalicə başlandı.

Xəstənin 1 aydır davam edən antibiotiklərə cavabsız qızdırmasının olması, ferritin dəyərinin yüksək, hemoqlobin və trombosit dəyərinin aşağı olması, splenomegaliyanın varlığı ilə əlaqədar hematoloq konsultasiyası istənilmişdir. Sümük iliği biopsiyası edildi və Gaucher xəstəliyi ilə oxşar depo hüceyrələri görüldü (Şəkil1).



Şəkil1. Sümük iliği biopsiyası. Gaucher xəstəliyi ilə oxşar depo hüceyrələri.

Xəstədən göndərilən genetik analizdə 1q21 genində ekzon 7də heteroziqot c.885 G >C (p.Gln295His, Q295H) və ekzon 10da heteroziqotc.1448T>C(p.Leu483Pro,L483P, rs421016, CM870010) variantları aşkarlandı. Bu variantlar daha əvvəl tibbi ədəbiyyatda təsvir edilməmiş (novel mutasyon) olub in silico proqramlarında “zərərli” olaraq göstərilmişdir. Ədəbiyyatda eyni kodonda baş verən missense mutasiya xəstəliklə əlaqələndirilmişdir (HGMD-p.Gln295Arg).

Müzakirə

KQÇ sürətlə irəliləyən və qaraciyər köçürülməzsə ölümlə nəticələnən bir kliniki haldır. Çox müxtəlif səbəblərdən əmələ gələn üçün klinisistlər çox ehtimal olunan səbəblər üzərində durmalı və etiologiyasını araşdırmaq üçün alqoritm qurmalıdır. Xəstəliyin idarə edilməsində bir çox mütəxəssis bir yerdə işləməlidir (uşaq qastroenteroloqu, uşaq reanimotoloqu, uşaq infeksiyisti və metabolizma mütəxəssisi). Xəstələrin təxminən 53%-i daxil olarkən ensefalopatiya, 15%-i isə irəliləyən 1 həftədə ensefalopatiya klinikasında müraciət edir [10]. Etiologiyasında təxminən 50% hallarda dəqiq səbəb tapılmasa da inkişaf etməmiş ölkələrdə əsas səbəbi infeksiya, xüsusən də Hepatit A virusudur [11]. KQÇ diaqnozunun qoyulması üçün konkret diaqnostik kriteriyalar işlənilib hazırlanılmışdır.

Uşaqlarda KQÇ-nın diaqnostik kriteriyaları:

- hər hansı bir xroniki qaraciyər xəstəliyi əlaməti olmayacaq
- kəskin qaraciyər zədələnməsini göstərən biokimyəvi göstəricilər olacaq
- K vitamininə cavab verməyən koagulopatiya olacaq
- Protrombin zamanı (PT) 15-19 san., INR 1.5 - 1.9 + ensefalopatiya və ya ensefalopatiya olmadan PT>20san., INR > 2 olacaq [12].

Bizim xəstəmizdə də müraciət etdiyi zaman İNR dəyərinin yüksək olması (2.8), K-vitamininə cavab verməməsi, xəstənin daha əvvəllər sağlam olması, transaminaza dəyərlərinin (alaninaminotransferaza-ALT, aspartaminotransferaza-AST,

qammaqlutamiltransferaza-QQT) yüksək olması, xəstədə 2-ci dərəcəli ensefalopatiya əlamətlərinin olması, sarılıq başlayandan qaraciyər funksiyalarının pozulmasına qədər keçən müddətin 3-4 həftə olması bizə KQÇ-nı düşündürdü. Etiologiyaya aid edilən analizlərdə spesifik bir səbəb aşkar edilmədi. Xəstədən göndərilən Covid-19, A, B, C hepatitləri, Epşteyn-Barr virusu (EBV), sitomeqalovirus (SMV), Herpes simpleks virusu (HSV), Bruselyoz, Leyşmaniyoz kimi infeksiyon səbəblər inkar edildi. Metabolik testlər etmək istəsək də, ailə göndərməkdən imtina etdi. Xəstəyə parasentez icra edildi, assit mayesindən göndərilən nümunələrdə mayenin sıxlığına, laktatdehidrogenaza, bilirubin, protein, albumin, tuberkuloz, amilaza, sitologiya, əkilmə, hüceyrə sayına baxıldı. Assit mayesi transudatla oxşar gəldi. Uzun müddət yüksək temperatur, qaraciyər və dalağın böyük olması səbəbi ilə qan xəstəliklərini inkar etmək üçün sümük iliği aspirasiya biopsiyası icra olundu. Aspirasiya materialının mikroskopik təsvirində sümük iliğinde depo hüceyrələri görüldüyü üçün Gaucher xəstəliyini inkar etmək üçün genetik analiz göndərildi və iki birləşik (compound) heteroziqot mutasiya aşkarlandı. Ədəbiyyatda Gaucher xəstəliyinin kəskin qaraciyər çatmamazlığına səbəb olmasını göstərən yazıya rast gəlmədik. Bu səbəbdən də Gaucher xəstəliyi olan uşaqda hər hansı bir infeksiyanın qoşulması nəticəsində KQÇ olduğunu düşündük.

Gaucher xəstəliyi (GX, OMIM #230800, ORPHA355) ən çox görülən sfinqolipidozudur. İlk dəfə 1882-ci ildə Philippe Gaucher tərəfindən leykemiyaşız massiv splenomeqaliyası olan bir xəstədə təsvir edilmişdir. 1-ci xromosomda (1q21) yerləşən GBA1 genindəki mutasiyalar nəticəsində yaranan nadir, autosom, resessiv genetik xəstəlikdir. Bu mutasiya zamanı ferment çatışmazlığı olduğu üçün qaraciyər və digər orqanlarda qlikoseramid adlanan maddə toplanır. Gaucher xəstəliyinin ən çox yayılmış forması (90%) 1-ci tiptir, erkən uşaqlıq simptomlarından ömür boyu simptomuz keçən formlarına qədər çox dəyişkən fenotipə malikdir. GX tip 1-də əlamətlər, xəstəliyin şiddəti, proqres-

sivləşməsi çox dəyişkəndir. Xəstəliyin klinik şəkli anemiya, trombositopeniya, hepatosplenomeqaliya, sümük iliği infiltrasiyası, sümük anomaliyaları, osteopeniya, osteoporozdan tutmuş müayinə zamanı heç bir hematoloji və skelet əlaməti olmayan və ya yüngül dərəcədə simptomatik olana qədər geniş diapazonda dəyişir [13]. Xəstəmizdə də pansitopeniya, splenomeqaliya vardı. Biz xəstəmizdə bu əlamətlərin daha əvvəlcədən olduğunu sadəcə daha əvvəl həkimə getmədikləri üçün diqqətdən kənar qaldığını düşündük. Xəstəliyin ilk diaqnoz yaşı 12-24 aydan yeniyetmə dövrünə qədər ola bilər. Bizim xəstəmizdə də diaqnoz 16 aylığında qoyuldu. Ən sıx görülən əlamət splenomeqaliyadır, hepatomeqaliya nisbətən az görülür. Xəstəmiz də məhz ilk splenomeqaliya aşkar edilərək bizə göndərilmişdi. Tip 2 mərkəzi sinir sisteminin zədələnməsi ilə gedir, ağır gedişə malikdir və xəstələr 2 yaşına kimi xəstəlikdən ölürlər [14]. Tip3-də də mərkəzi sinir sistemi zədələnir, amma xəstəlik ləng gedişə malik olduğu üçün xəstələr böyük yaşlara qədər yaşayırlar [15].

Maraqlı bir fakt da xəstəmizdə görülən genetik mutasiyanın məhz tip2 Gaucher xəstəliyinə səbəb olmasıdır. Ancaq xəstəmizdə

yaşına görə psixomotor inkişafdan bir qədər geri qalma və bir də anamnezində şübhəli bir qıcolma xaric ciddi, ağır nevroloji bir defisit aşkar etmədik.

Tibb ədəbiyyatına baxıldığında xəstələrdə hepatik fibrozis görülsə də kəskin qaraciyər çatmamazlığı görülür. Bizim xəstəmizdə spesifik bir törədici göstərilməsə də yüksək temperatur, C-reaktiv zülalın (CRZ) 69q/dl olması səbəbi ilə qaraciyər çatmamazlığının səbəbi infeksiya olaraq düşündük. Ədəbiyyatda da kəskin qaraciyər çatmamazlığının bəzən infeksiyanın nəticəsi olaraq II-li inkişaf etdiyi, amma infeksiyanın görünmədiyinə dair məlumatlar var. Xəstəmizdə antibiotik, dəstək müalicələri ilə klinik və laborator olaraq yaxşılaşma oldu. Xəstəmiz həkim nəzarətində evə yazıldı. Hal-hazırda ümumi vəziyyəti qənaətbəxşdir, yeni mutasiya olduğu üçün yaxından izlənilir.

Nəticə

Uşaqlar arasında infeksiya ilə əlaqədar ikincili KQÇ müchahidə edilə bilər. Bu hallarda xəstənin xroniki bir xəstəliyinin olub-olmaması araşdırılmalıdır. Xüsusən infeksiya ilə bağlı tam izah oluna bilməyən əlamətlər olduqda nadir görülən xəstəliklər də nəzərdən qaçırılmamalıdır.

ƏDƏBİYYAT:

1. Kwong, A., et al., *OPTN/SRTR 2020 annual data report: liver*. *American Journal of Transplantation*, 2022. 22: p. 204-309.
2. Squires, J.E., et al., *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition position paper on the diagnosis and management of pediatric acute liver failure*. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2022. 74(1): p. 138-158.
3. Stirnemann, J., et al., *A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments*. *International journal of molecular sciences*, 2017. 18(2): p. 441.
4. Hruska, K.S., et al., *Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA)*. *Human mutation*, 2008. 29(5): p. 567-583.
5. Hoops, S.L., T. Kolter, and K. Sandhoff, *Saposin C and other sphingolipid activator proteins*. GAUCHER, 2007.
6. Dionisi-Vici, C., et al., *Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey*. *The Journal of pediatrics*, 2002. 140(3): p. 321-329.
7. Poorthuis, B.J., et al., *The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands*. *Human genetics*, 1999. 105(1): p. 151-156.
8. Sidransky, E., *New perspectives in type 2 Gaucher disease*. *Advances in pediatrics*, 1997. 44: p. 73-107.
9. Tylki-Szymańska, A., et al., *Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological*

Outcomes Subregistry. Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, 2010. 33(4): p. 339-346.

10. Squires Jr, R.H., et al., *Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group*. The Journal of pediatrics, 2006. 148(5): p. 652-658. e2.

11. Narkewicz, M.R., et al., *A learning collaborative approach increases specificity of diagnosis of acute liver failure in pediatric patients*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2018. 16(11): p. 1801-1810. e3.

12. Alonso, E.M., et al., *Pediatric acute liver failure of undetermined cause: A research workshop*. Hepatology, 2017. 65(3): p. 1026-1037.

13. Sidransky, E., *Gaucher disease: insights from a rare Mendelian disorder*. Discovery medicine, 2012. 14(77): p. 273.

14. Simpson, W.L., G. Hermann, and M. Balwani, *Imaging of Gaucher disease*. World journal of radiology, 2014. 6(9): p. 657.

15. Pastores, G. and D. Hughes, *Gaucher disease: Synonyms: Glucocerebrosidase deficiency, glucosylceramidase deficiency*. GeneR-eviews®. Seattle, WA: University of Washington, Seattle, 2018.

SUMMARY

Gaucher disease presenting with liver failure. Clinical observation

Taghiyev A.Y.¹, Tairov O.F.¹, Mammedova G.Sh.²

*Scientific Research Institute of Pediatrics named after K. Y. Farajova*¹

*National institute of Hematology and Transfusion, Division of Thalassemia*²

Keywords: acute liver failure, Gaucher's disease, storage disease.

Pediatric Acute liver failure (PALF) is a potentially devastating condition, which occurs in previously healthy children of alleges and frequently leads to a rapid clinical deterioration. An identified cause for liver injury is lacking in approximately 30% of cases. Children with undetermined diagnosis have lower spontaneous survival and higher rates of transplantation and death than other diagnostic groups. Gaucher disease is the prototypically somal storage disease. It results from the accumulation of underrated glucosylceramide in the reticule endothelial system of the bone marrow, spleen and liver dueto deficiency of the enzyme glucocerebrosidase. This leads to hematologic, visceral and skeletal manifestations. In our patient, both acute liver failure and Gaucher's disease were found together. It is presented here because it is a rare case.

РЕЗЮМЕ

Болезнь Гоше с печеночной недостаточностью. Клиническое наблюдение.

Тагиев А.Ю.¹, Таиров О.Ф.¹, Мамедова Г.Ш.²

*Научно –Исследовательский Институт Педиатрии им. К. Я. Фараджевой*¹

*Национальный Институт Гематологии и Трансфузиологии, Отделение Талассемии*²

Ключевые слова: острая печеночная недостаточность, болезнь Гоше, болезнь накопления.

У детей острая печеночная недостаточность (ОПН) — потенциально опасное состояние, возникающее у ранее здоровых детей всех возрастов и часто приводящее к быстрому клиническому ухудшению. Выявленная причина поражения печени отсутствует примерно в 30% случаев. Дети с неустановленным диагнозом имеют более низкую спонтанную

выживаемость и более высокие показатели трансплантации и смертности, чем другие диагностические группы. Болезнь Гоше является прототипом лизосомной болезни накопления. Возникает в результате накопления нерасщепленного глюкозилцерамида в ретикулоэндотелиальной системе костного мозга, селезенки и печени вследствие дефицита фермента глюкоцереброзидазы. Это приводит к гематологическим, висцеральным и скелетным поражениям. У нашего больного одновременно обнаруживались как острая печеночная недостаточность, так и болезнь Гоше. Этот клинический случай представлен здесь, потому что он достаточно редкий.

Tagiyev Anar Yusif oğlu

K.Y.Fərəcova adına Elmi Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

E-mail: tagiyev.anar@gmail.com

Redaksiyaya daxil olub: 24.10.2022

Çapa tövsiyə olunub: 02.11.2022.