

# BÖLÜM 71

## LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARI

Mustafa KILIÇ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Lizozom, ilk kez 1955 yılında Christian de Duve tarafından tanımlandı ve bu tanımlama kendisine 20 yıl sonra Nobel ödülünü kazandı. Günümüze kadar yaklaşık 60 kadar lizozomal depo hastalığı tanımlanmıştır. Nadir ve genetik geçişli hastalıklar olup, çoğunluğu otozomal resesif kalıtım gösterir (Fabry, Hunter, Danon hastalığı ise X'e bağlı kalıtım). Ortalama insidansı 1/5000 olarak tahmin edilmektedir. Kronik, ilerleyici ve çoklu sistem tutulumu ile karakterize olup, oldukça geniş bir spektrumda klinik bulgu verebilir. Hastalığın başlangıç yaşı doğumdan erişkin yaşa kadar değişkenlik gösterebilir. Genel olarak biriken materyale göre sınıflandırılırlar: Mukopolisakkaridozlar (mukopolisakkaritler veya glikozaminoglikanlar), sfingolipidozlar (sfingolipidler) ve oligosakkaridozlar (glikoproteinler) olarak üç ana grupta incelenir. Mukopolisakkaridoz ve lipidozların ortak özelliklerini taşıyan hastalar mukopolisakkaridozlar olarak ayrı bir grupta incelenmiştir. Lizozomal lipid depo hastalıkları ise sfingolipidozlar, Niemann-Pick Tip C hastalığı ve Wolman hastalığı (hafif formu kolesterol ester depo hastalığı) olarak üç alt grupta incelenir. Son zamanlarda altta ya-

tan genetik bozuklukların tespiti ile moleküler sınıflama (örnek: enzim eksiklikleri, transport defektleri) yapılmaktadır. Tanı da klinik ve radyolojik bulgular, periferik yayma, kemik iliği incelemesi yardımcı olup, kesin tanı için enzim analizi ve moleküler genetik analiz gerekir. Ayrıca bazı hastalıklar için 'biyomarker' (biyobelirteç) (örnek: Gaucher hastalığı için kitotriosidaz ve lizosfingolipidler; Niemann-Pick tip C için oksisteroller ve lizosfingolipidler) mevcut olup, tanı ve tedavi izleminde yardımcıdır. Lizozomal depo hastalıklarının tedavisi zor olup öncelikli amaç semptomatik tedavi ile hayat kalitesini arttırmaktır. Bununla beraber hematopoietik kök hücre transplantasyonu; globoid hücre lökodistrofisi (Krabbe hastalığı), metakromatik lökodistrofi, Farber hastalığı, mannosidoz, fukosidoz, aspartilglikozaminüri, mukopolisakkaridoz tip I, VI, VII ve gaucher tip 1 (tercihen enzim tedavisi), 2, 3'de kullanılmaktadır. Ancak günümüzde bunlardan sadece mukopolisakkaridoz tip I, metakromatik lökodistrofi, Krabbe hastalığı ve mannosidoz'da kesin endikasyon ile yapılmaktadır. Gaucher hastalığı, Fabry hastalığı, Pompe hastalığı, Wolman hastalığı, mannosidoz ve mukopolisakkaridoz tip I, II, IV, VI, VII'de

<sup>1</sup> Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, kilickorkmaz@yahoo.com.tr

sülfat) vardır. Tanı birden fazla sülfataz enzim eksikliğinin gösterilmesi veya moleküler genetik analiz ile konulur. Henüz kesin bir tedavisi yoktur. Destek tedavisi verilir.

### Piknodizostoz

Piknodizostoz otozomal resesif geçişli bir kemik hastalığı olup, osteoklast disfonksiyonu sonucu gelişir. İnsidansı 1/1.7 milyon olarak bildirilmiştir. Katepsin K (lizozomal sistein proteaz) kemiğin rezorbsiyon ve yeniden yapılmasında rol alan osteoklastlarda sık görülür. Bu enzimin eksikliğinde iskelet displazisi oluşur. Boy kısalığı (150-160 cm), kemik yoğunluğunda artma, açık fontaneler, kısmi distal falanks yokluğu, kırılğan kemik ve diş anormallikleri gözlenir. Katepsin K'yı kodlayan gen CTSK olup, 1q21'e lokalizedir. Kesin tedavisi yoktur, semptomatik tedavi önerilir.

### Sistinozis

İnfantil, adolesan ve erişkin olmak üzere üç klinik formu bulunmaktadır. Klasik form olan infantil ya da nefropatik sistinozis, hastaların % 95'ini oluşturmaktadır. Otozomal resesif geçişli bir hastalık olup, insidansı yaklaşık 1/100000-1/200000'dir. Ana bozukluk, lizozomal sistin taşıyıcısının (sistinozin) kalıtsal bozukluğuna bağlı olarak serbest sistinin hücre içerisinde birikimidir. Tanı lökositlerde ya da kültüre fibroblastlarda sistin düzeyi ölçümü ile konulur. Bu hastalarda sistinin böbreklerde birikimi sonucunda proksimal tübül fonksiyon bozukluğu (renal Fankoni sendromu) görülür. Bu durum rikets ve asidoza neden olur. Renal Fankoni sendromu (glukozüri, fosfatüri, jeneralize aminoasidüri) genellikle hayatın ilk yılı içerisinde oluşur. Büyüme-gelişme geriliği, açık ten, saç ve iris rengi, poliüri, polidipsi ilk dekad içerisinde böbrek yetmezliği, gözde sistin kristallerinin birikimine bağlı olarak fotofobi, korneal erezyonlar, yine sistin birikimine bağlı endokrin bezlerde disfonksiyon gözlenir. Böbrek tutulumunun daha geç olduğu ara form (adolesan form) ve sadece korneal tutu-

lumunun olup, böbrek tutulumunun olmadığı erişkin formu vardır. CTSN geni sistin taşıyıcı transmembran protein olan ATP bağımlı sistinozini kodlamaktadır. Tedavide amaç lizozomlarda biriken sistinin uzaklaştırılmasıdır. Sisteamin'in oral (sistemik tedavi için) ve damla (göz için) formları bulunmaktadır. Tedavide faydalı bulunmuştur. Destek tedavisi önemlidir (sodyum bikarbonat, vitamin D, karnitin).

### KAYNAKLAR

1. Bilgin Yüksel. Sfgolipidozlar ve Oligosakkaridozlar. In: Enver Hasanoğlu, Ruhan Düşünsel, Aysun Bideci (eds). Temel Pediatri, 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010:573-576.
2. Fatih Süheyl Ezgü. Mukopolisakkaridozlar, Lizozomal Transport Bozuklukları. In: Enver Hasanoğlu, Ruhan Düşünsel, Aysun Bideci (eds). Temel Pediatri, 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010:576-580.
3. Jones S, Wijburg F. Mucopolysaccharidoses, Oligosaccharidoses and Sialic Acid Disorders. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (eds). Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment, 6th ed, Berlin, Heidelberg: Springer, 2016:577-591.
4. Karaca M, Kılıç M, Karaca Ş, Özgül RK. Mukopolisakkaridozların Kliniği ve Moleküler Genetiği. J LSD. 2012;4:18-31.
5. Kılıç M, Aydın HI. Doğumsal Metabolik Hastalıklarda Hücresel Tedavi Yaklaşımı. Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics. 2014;7:46-57.
6. Krivit W, Peters C, Shapiro EG. Bone marrow transplantation as effective treatment of central nervous system disease in globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, mannosidosis, fucosidosis, aspartylglucosaminuria, Hurler, Maroteaux-Lamy, and Sly syndromes, and Gaucher disease type III. Curr Opin Neurol. 1999;12:167-176.
7. McGovern MM, Desnick RJ. Lipidoses (Lysosomal Storage Disorders)/Mucopolisidoses. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St Geme JW, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed, Philadelphia: Elsevier Inc, 2016:705-715.
8. McGovern MM, Desnick RJ. Disorders of Glycoprotein Degradation and Structure. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St Geme JW, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed, Philadelphia: Elsevier Inc, 2016:734-735.
9. Mustafa Kılıç. Mukopolisakkaridoz Tip VI hastalarında enzim replasman tedavisi sonuçları. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Yandal Uzmanlık Tezi, Tez danışmanı: Prof. Dr. H. Serap Sivri, Ankara, 2011.

10. Mustafa Kılıç. Enzim Tedavisi. In: Turgay Coşkun, Murat Yurdakök (eds). *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*, 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2014:473-483.
11. Mustafa Kılıç. Lizozomal Depo Hastalıkları. In: Murat Yurdakök (ed). *Yurdakök Pediatri*, 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2017:1791-1813.
12. Niaudet P. Cystinosis. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (eds). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, 6th ed, Berlin, Heidelberg: Springer, 2016:623-630.
13. Nyhan WL, Barshop BA, Al-Aqeel AI. Mucopolysaccharidoses. In: Nyhan WL, Barshop BA, Al-Aqeel AI (eds). *Atlas of Inherited Metabolic diseases*, 2nd ed, New York: Oxford University Press, 2011:501-551.
14. Nyhan WL, Barshop BA, Al-Aqeel AI. Mucopolipidoses. In: Nyhan WL, Barshop BA, Al-Aqeel AI (eds). *Atlas of Inherited Metabolic diseases*, 2nd ed, New York: Oxford University Press, 2011:553-566.
15. Nyhan WL, Barshop BA, Al-Aqeel AI. Lipid Storage Disorders. In: Nyhan WL, Barshop BA, Al-Aqeel AI (eds). *Atlas of Inherited Metabolic diseases*, 2nd ed, New York: Oxford University Press, 2011:593-699.
16. Pastores GM, Hughes DA. Non-neuronopathic lysosomal storage disorders: Disease spectrum and treatments. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29:173-182.
17. Pastores GM, Maegawa GHB. Neuropathic Lysosomal Storage Disorders. *Neurol Clin*. 2013 (31):1051-1071.
18. Spranger JW. Mucopolysaccharidoses. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St Geme JW, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th ed, Philadelphia: Elsevier Inc, 2016:737-744.
19. Tolunay Baykal, Güliden Hüner. Lizozomal Depo Hastalıkları. In: Olcay Neyzi, Türkan Ertuğrul (eds). *Pediatri*, 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:720-730.
20. Vanier MT, Caillaud C, Levade T. Disorders of Sphingolipid Synthesis, Sphingolipidoses, Niemann-Pick Disease Type C and Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (eds). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, 6th ed, Berlin, Heidelberg: Springer, 2016:551-577.
21. Winchester B. Lysosomal diseases: diagnostic update. *J Inher Metab Dis*. 2014 (37):599-608.