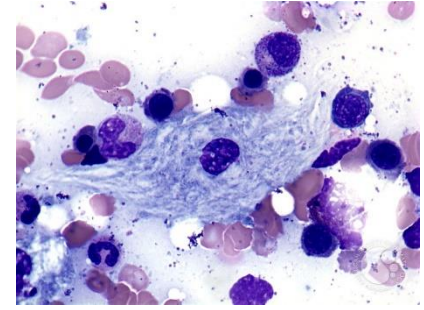




Türk Hematoloji Derneği



Sfingolipid Biyokimyasının Hematoloji Pratiğindeki Yeri

Prof. Dr. Ahmet Muzaffer Demir

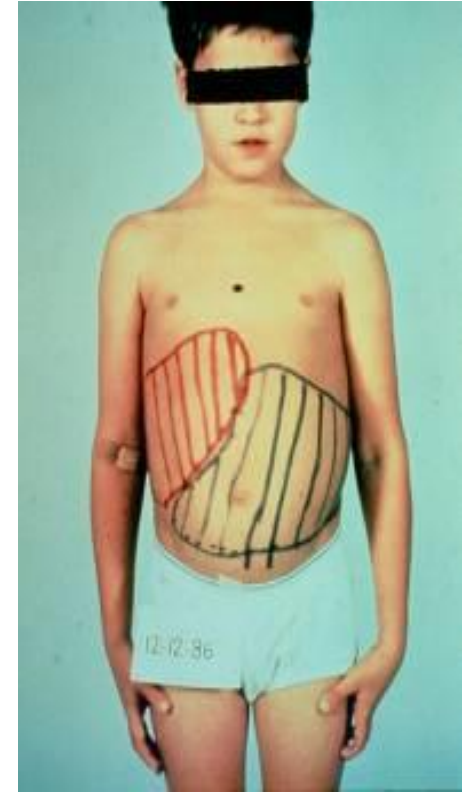
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD

mdemir@trakya.edu.tr



Sunum Akışı

- Sfingolipid biyokimyası
- Neden Hematoloji/Hematolog
- Tedavi seçenekleri
- Etkililik ve güvenlilik
- Eşlik eden klinik tablolar



Sfingolipid Biyokimyası

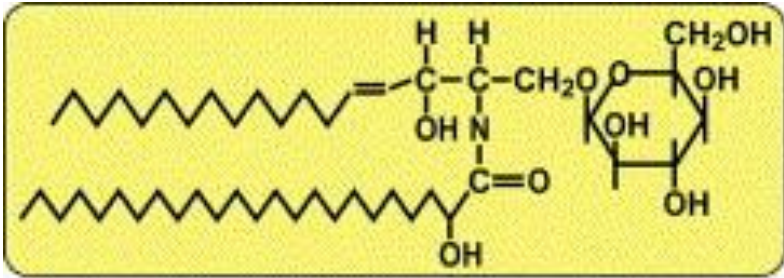
- Geniş bir lipid ailesi
- Sfingoid ana yapısında 2-karbon pozisyonunda nitrojen bağı (Futerman AH, Trends Cell Biol. 2005)
- Aminoasit bağlanması-genellikle serin
- Hücre membran bileşeni-hücre içi iletişim yolları (Eyster KM. Adv Physiol Educ. 2007)
- Hücresel Homeostasis de rol almakta



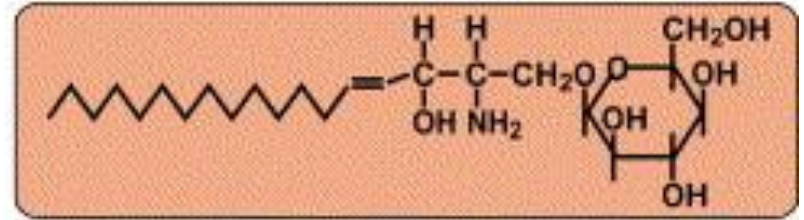
Ceramide-S1P

- Ceramide
 - Hücresel stres düzenleyicisi-oksidatif stres
 - Apoptoz- kaspaz aktivasyonu ve mitokondrial membran potansiyel deęiřtiricisi
 - Kinaz ve fosfatazlarla sinyal iletimi
 - PKC ζ direkt seramide bağlanır pro-survival ve mitojenik sinyallerin blokajı (Akt/PKB aracılığı ile)
- Sfingozin 1 fosfat
 - Hücre gelişimi, büyümesi, yaşamın uzaması, hareketlilik, inflamasyon, termotolerans, anjiogenez, tümorogenez
 - G-protein (coupled) reseptörü- S1P reseptörü olarak bilinir (Payne SG, FEBS Lett. 2002)
- Ceramide/S1P dengesi hücrenin kaderi
 - Ceramide azalması-S1p artması hücrenin yaşamını uzatmakta





**Glucosylceramide
(Glucocerebroside)**



Glucosylsphingosine

**Glucocerebroside
syntase**

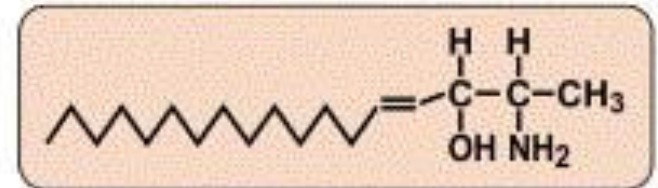
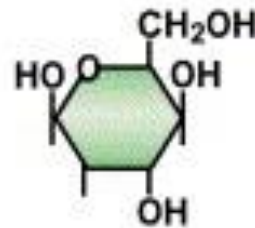
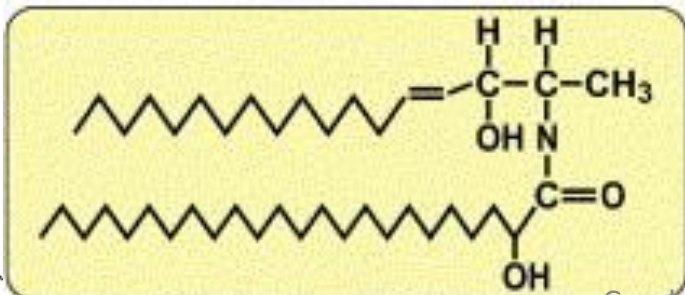
Glucocerebrosidase

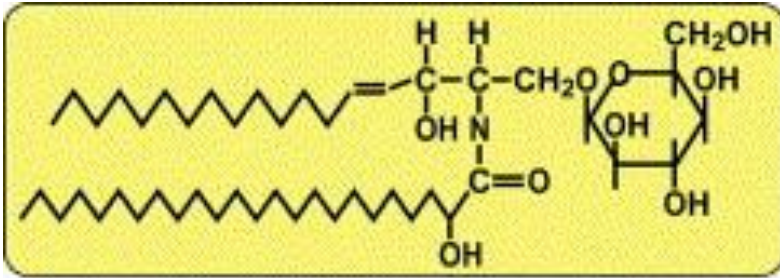
**Glucocerebroside
syntase**

Ceramide

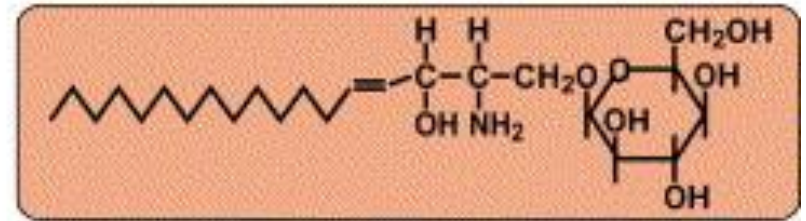
Glucose

Sphingosine

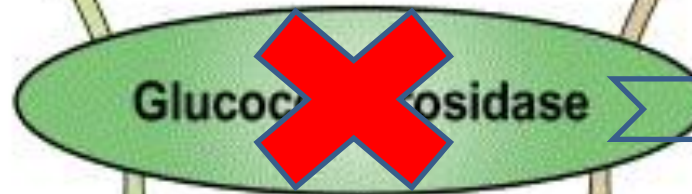




**Glucosylceramide
(Glucocerebroside)**

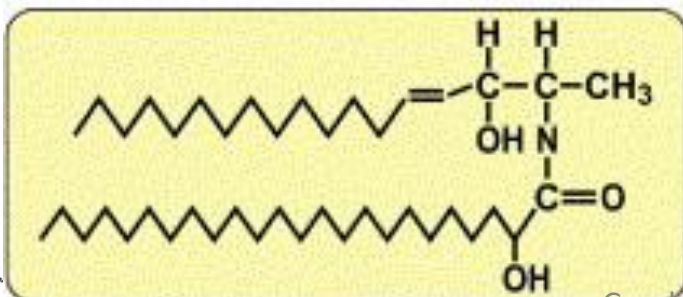


Glucosylsphingosine

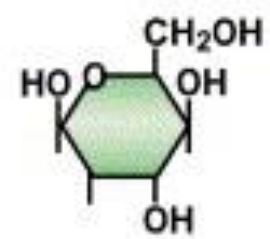


Kromozom
1'de gen
bozukluğu
Heterozigot-
Homozigot

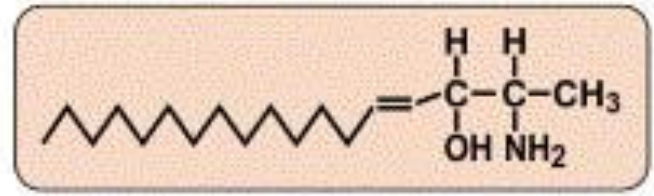
Ceramide



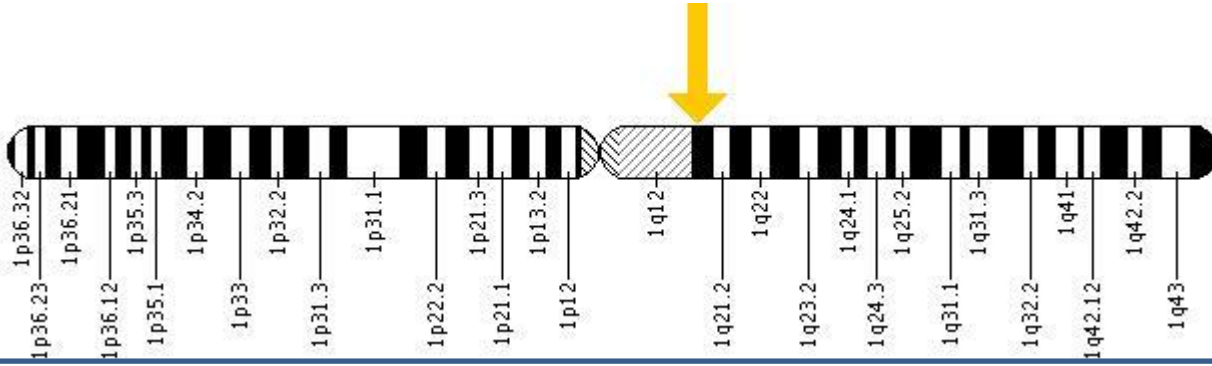
Glucose



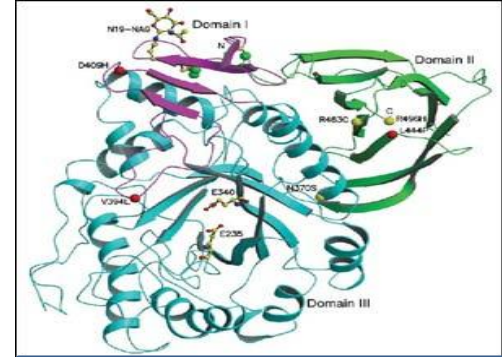
Sphingosine



Genetik Bozukluk ve Kalıtım



**GBA gene ("glucosidase, beta, acid") Chromosome 1
(MIM#606463)**



**Beta Glukozidaz
EC3.2.1.45**

Otozomal resesif kalıtım

http://www.innovations-report.de/bilder_neu/18850_sussman1.jpg

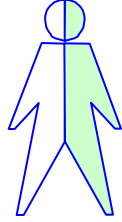
<http://ghr.nlm.nih.gov/dynamicImages/chromomap/gba.jpeg>

<http://www.investmentguide.co.uk/gaucher/living.htm>



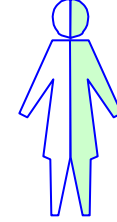
Gaucher Hastalığı: Otozomal Resesif Geçiş

Taşıyıcı Baba

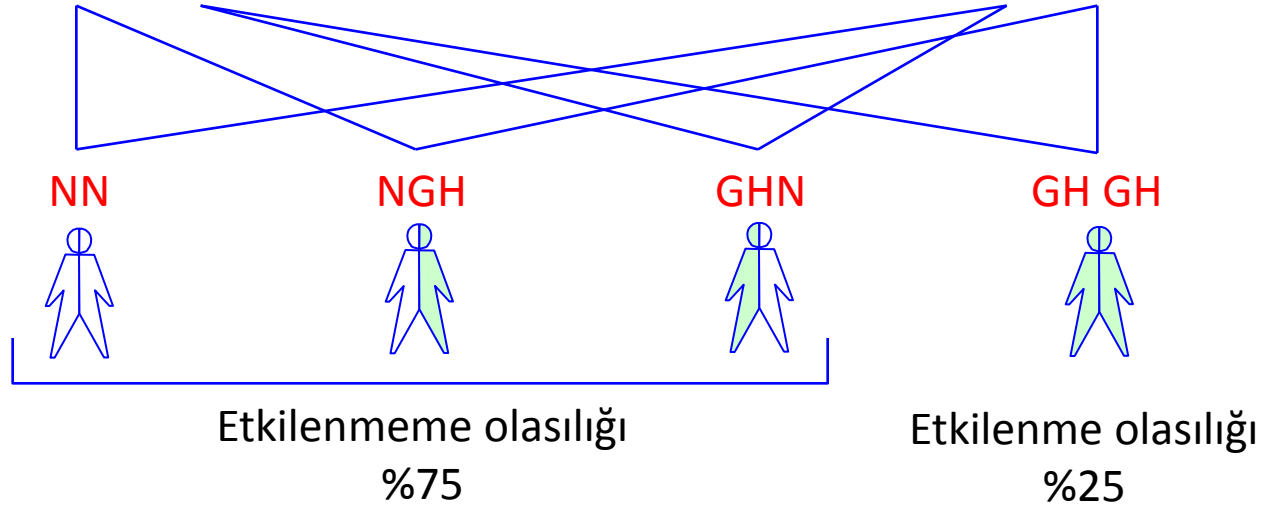


GH

Taşıyıcı Anne



GH

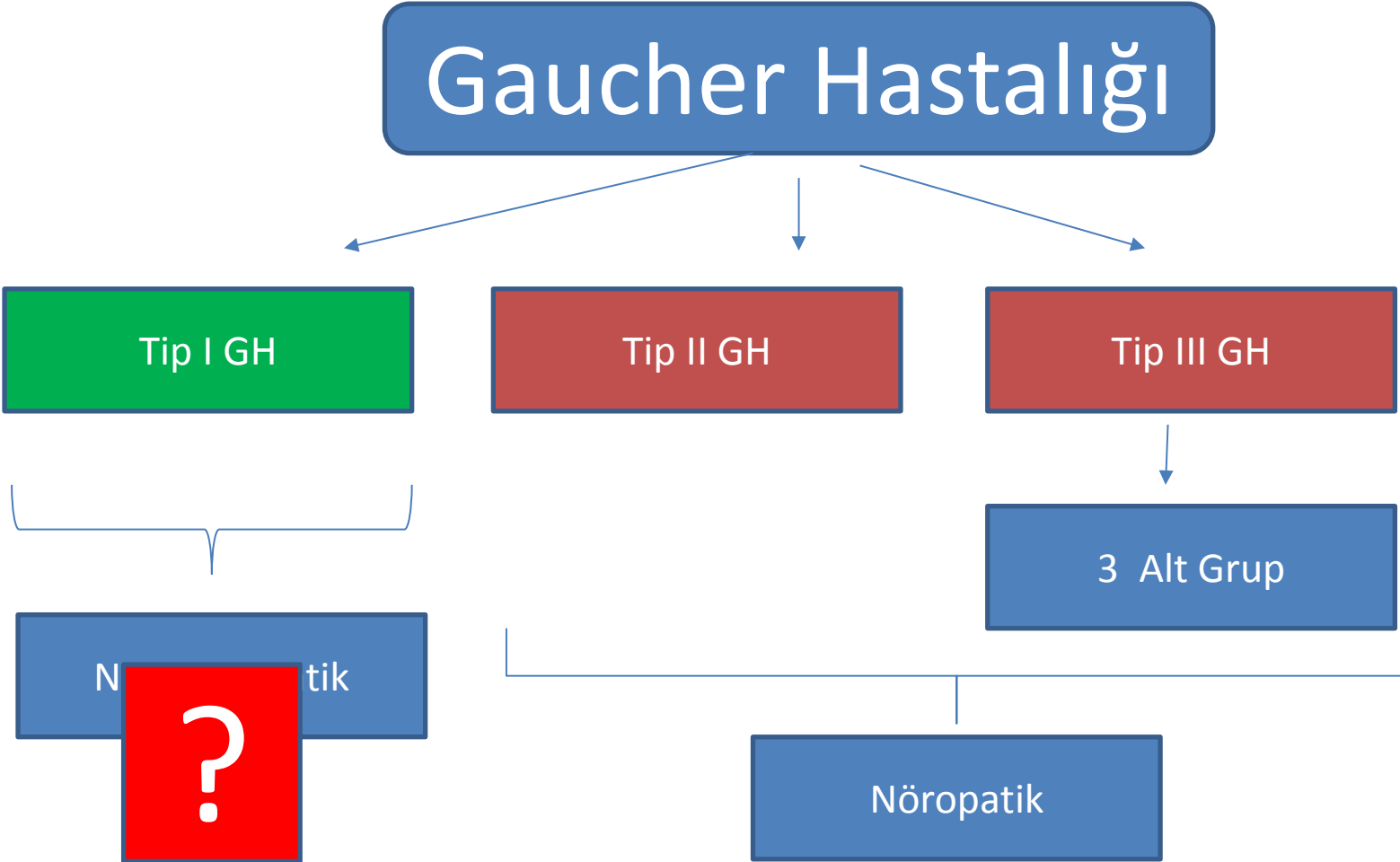


N = normal

GH = Gaucher Hastalığı geni



Gaucher Hastalığı Sınıflaması



Epidemiyoloji ve Kalıtım

- Tip 1 Gaucher hastalığının toplumdaki prevalansı
 - ~ 1:40.000-60.000
 - Gaucher hastalığı pan-etnik'tir
 - Aşkenazi Yahudi toplumunda
~ 1:450-1:2,500
- GBA genindeki en sık mutasyon (tüm olguların ~%95)
- **N370S, L444P, 84GG, IVS2**



Genotip-Fenotip İlişkisi

- Fenotip-genotip ilişkisi
 - N370S nöronopatik Gaucher hastalığını dışlar
 - N370S/N370S ≠ hafif hastalık
 - Gaucher hastalarının %75'i en az 1 allelde N370S taşır
 - Kronik nöronopatik hastalığının (Tip 3) tahmini genotipi L444P/L444P'dir



Neden Hematoloji/Hematolog-1

- GH1 olguların büyük çoğunluğu erişkin yaşta
 - Organomegali?
 - Anemi?
 - Trombositopeni?
 - Kemik ağrısı?
 - Düşmeyen ateş-konstitüsyonel sorunlar
- Hematolojiye müracaat
- Hematolog-Kemik iliği incelemesi?



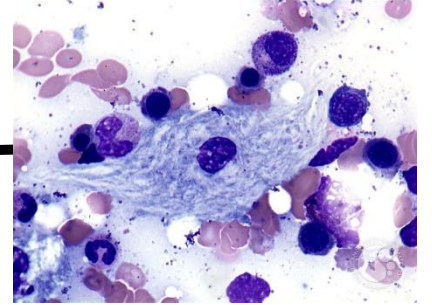
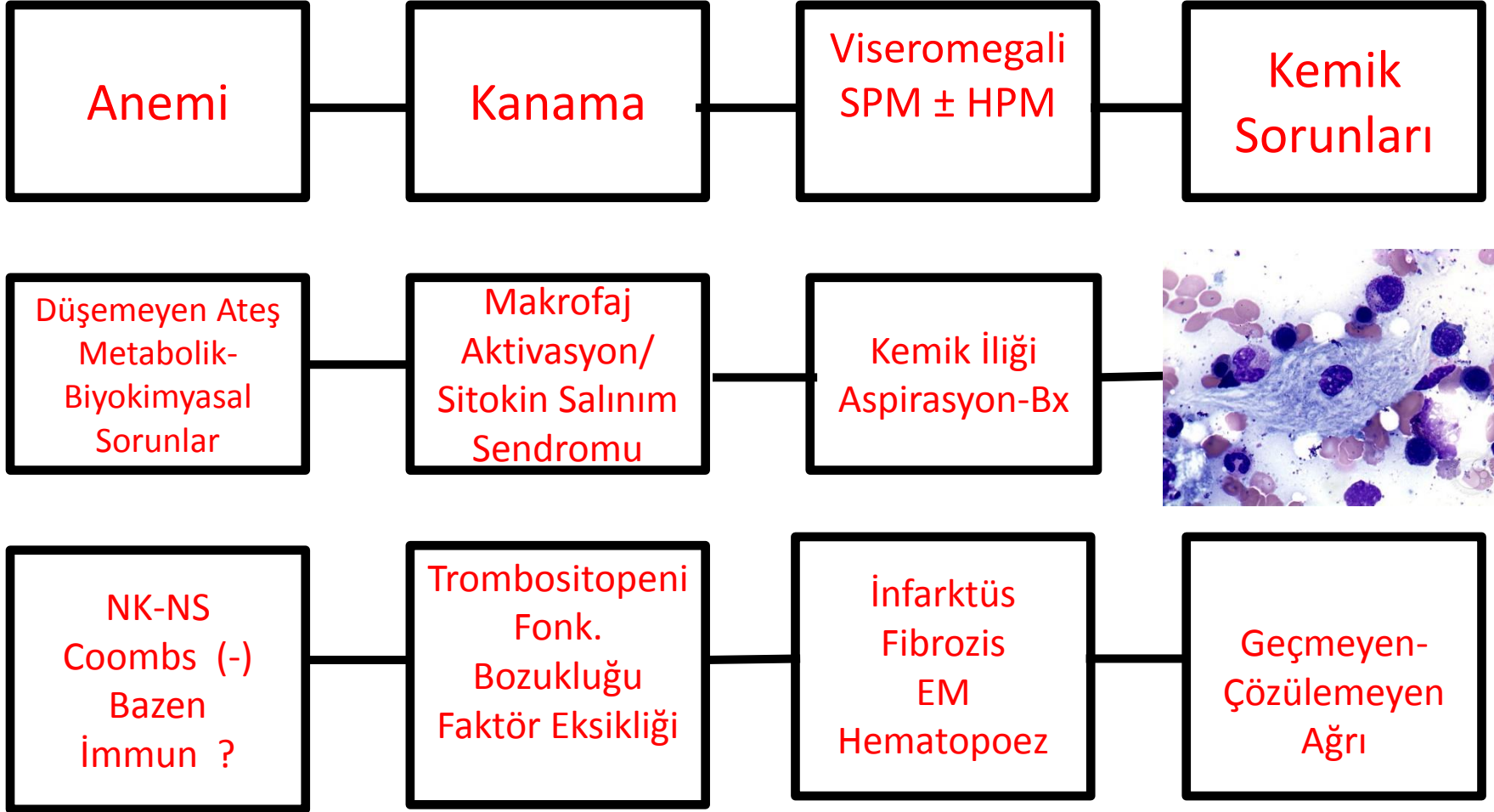
Neden Hematolog-2

- Semptomların ortaya çıktığı medyan yaş
- 26 yıl (0-76)
- 16 yaşından önce tanı alan hasta %30
- %70 olgu????
- Kime gidecek?

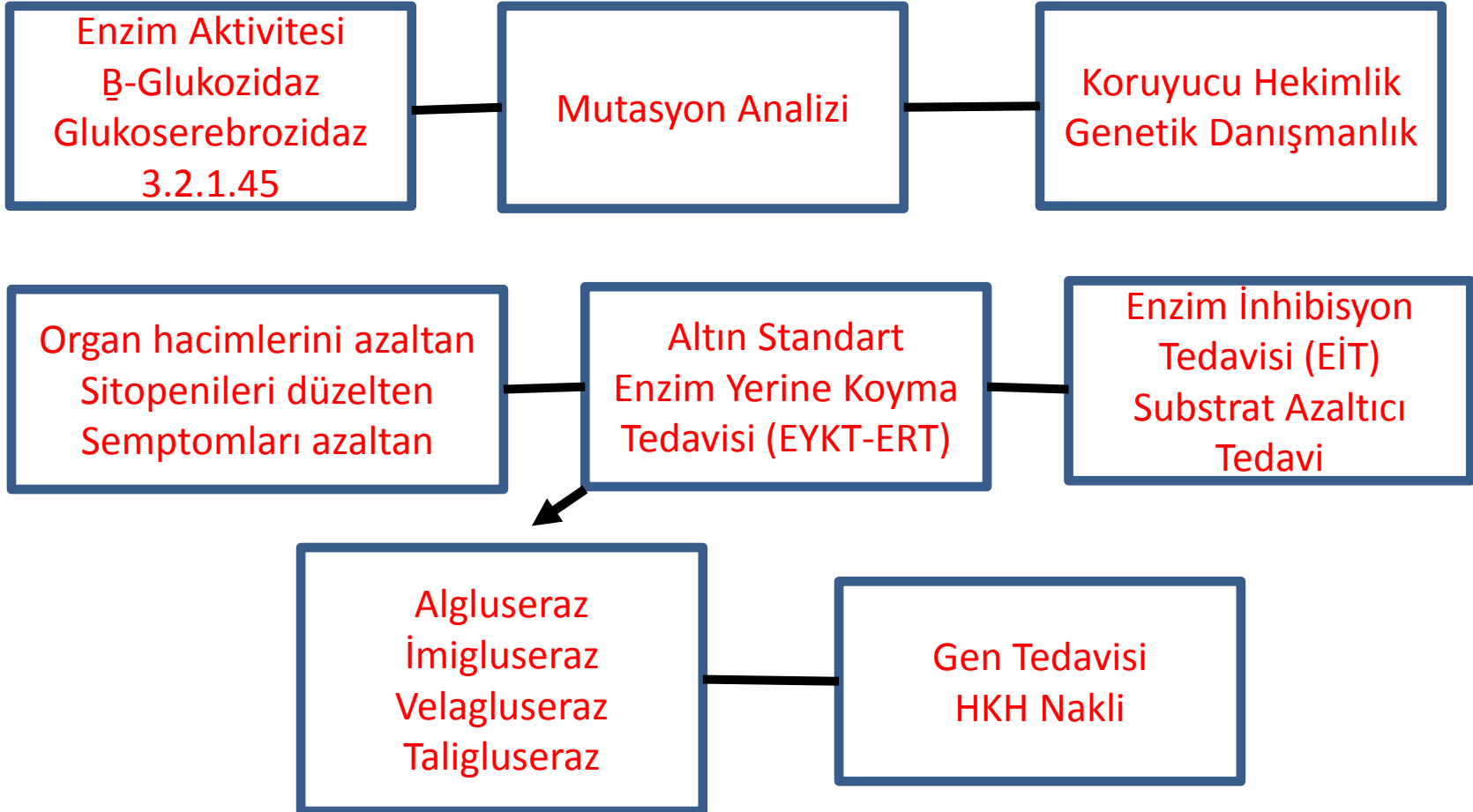
Thomas AS, Blood Cells Molecules Diseases 2013



Neden Hematolog-3

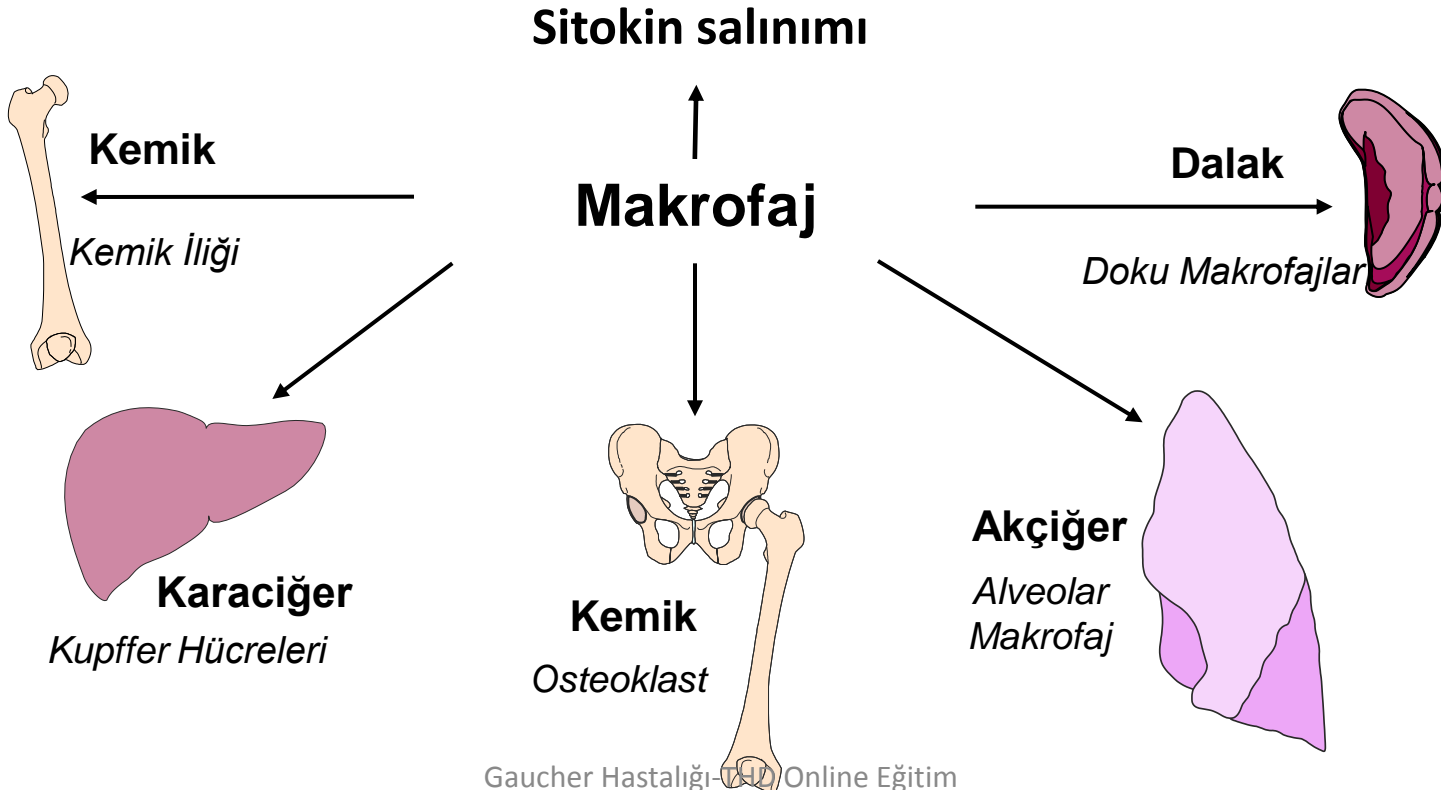


Neden Hematolog-4



Gaucher Hastalığının Fizyopatolojisi

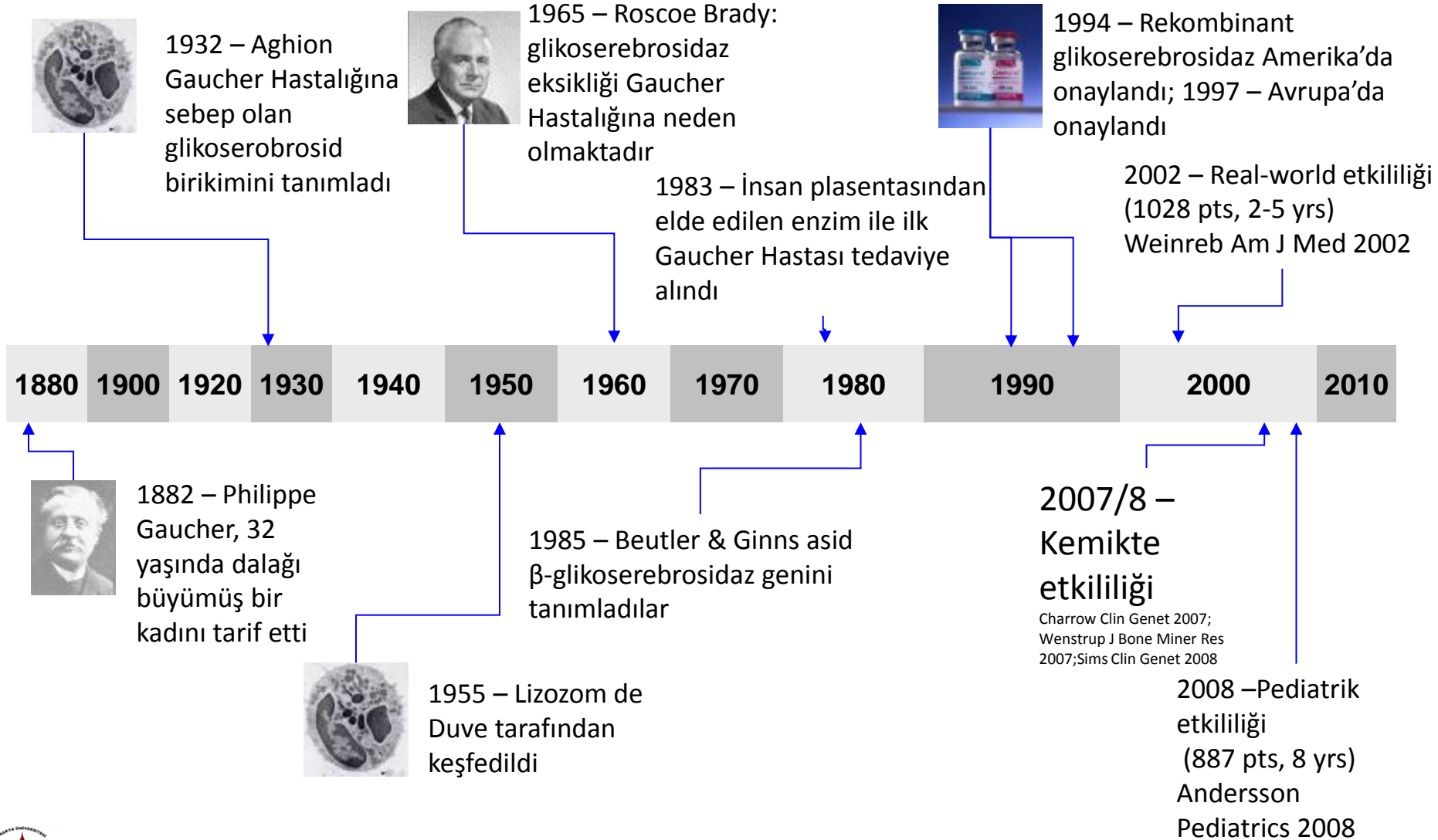
- Asid β -glikosidaz genindeki mutasyon, glikoseramidi yıkan asid β -glikosidaz (glukoserebrosidaz) enzimin eksikliğine neden olur.
- Glikoseramid öncelikle doku makrofajlarının lizozomlarında birikir.



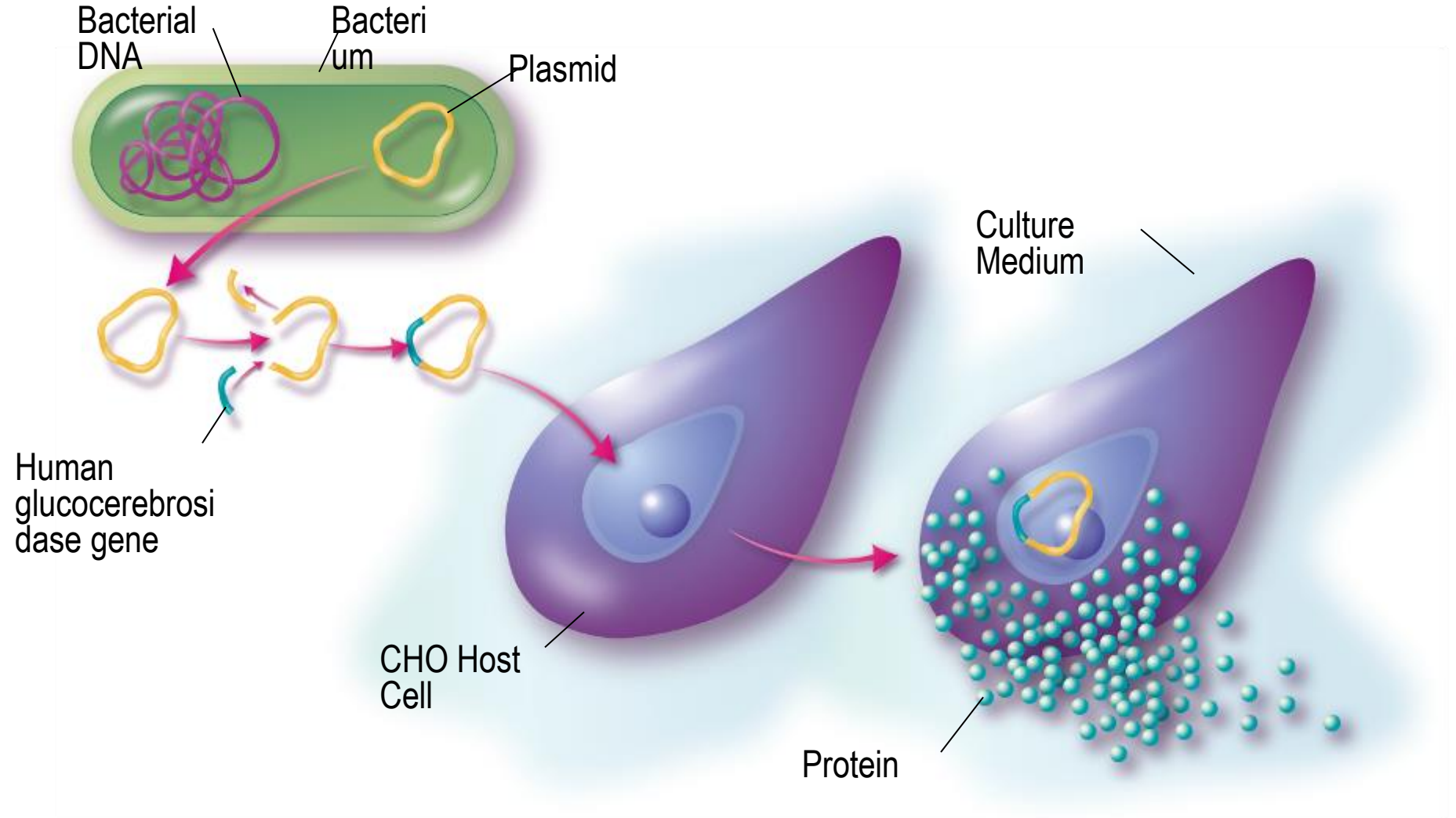
Sorunlar

- Asemptomatik hastaların tedaviye ihtiyacı?
- Enzim yerine koyma Tedavisi (ERT)
- Substrat Azaltma Tedavisi (SRT) için etkili doz?
- Tedavi yaşam boyu mu?
- GH ile diğer hastalıklar arasında olası ilişki?
- GH ile kanser gelişimi?
- GH kardiyovasküler hastalık ilişkisi?
- GH' de yaşam beklentisi

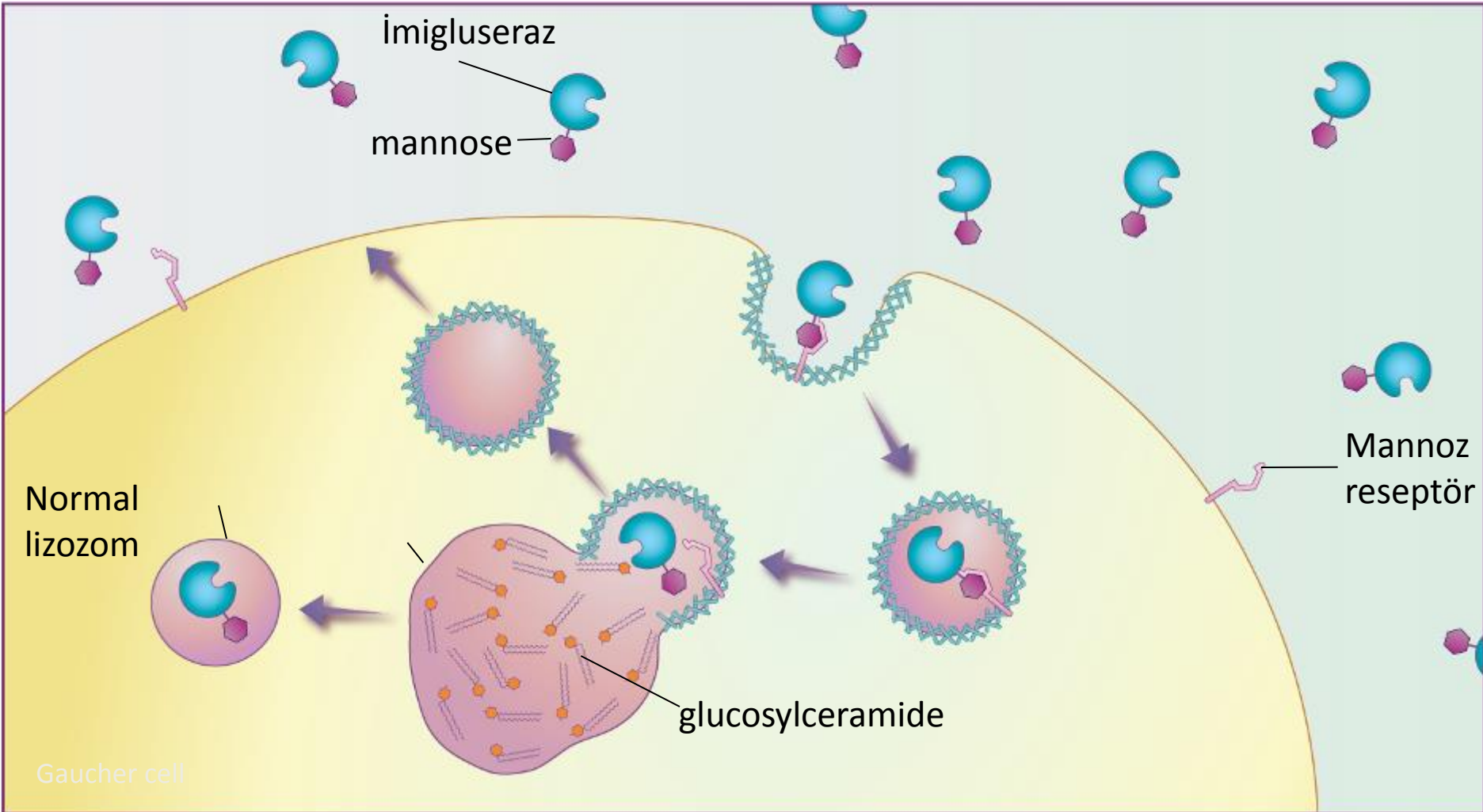
Gaucher ve ERT'sinin Kilometre taşları



Rekombinant Glikoserebrosidaz'ın Üretimi: İmigluseraz



İmigluseraz: Mannoze Reseptörlerine Bağlanarak Makrofaj Lizozomlarına Giriş



ERT'de Seçenekler-1

Algluseraz	1991 (Ceredase, Genzyme Corp)	Plasental kaynaklı
İmigluseraz (farklı aa kompozisyonu)	1994 (Cerezyme, Genzyme Corp)	Chinise Hamster Ovary Cells
Velagluseraz alfa (insan B-glukosidaz aa dizisi ile aynı)	2010 (VPRIV, Shire Human Genetics Therapies Inc)	İnsan Fibroblast Hücreleri
Taligluseraz (farklı aa kompozisyonu)	2012 (ELELYSO, Pfizer Inc, or, outside the United States, Protalix BioTherapeutics)	Bitkisel kökenli genetik olarak modifiye havuç hücreleri

Bütün moleküllerin X-ray görünümü-yapısı aynı

Bennet LL, Ann Pharmacotherapy 47(9) 1182–1193



ERT'de Seçenekler-2

- Aminoasid dizilimleri farklı
- Şeker ekleri glukolizasyon farklılıkları
- Taligluseraz (α -(1,2)-xylose and α -(1,3)-fucose)
- Velagluseraz (longer-chain high mannose-type glycans)
- Makrofajlara girmede farklılık



İmugluseraz

- *Doz:* 15 Ü/kg 1 kez/2hafta - 60 Ünite/kg 1 kez/2hafta iv
- *Farmakokinetik:* Plazma yarı ömrü 3-11 dakika;
- *Hamilelik:* C
- *Ambalaj:* toz halinde sol hazırlama, 400 Ü/vial
- *Verilme:* %0.9 steril NaCl ile 100-200 mL olacak şekilde 1-2 saatlik infüzyon (filtreli 0.2 µm)

Velaglucerase alfa

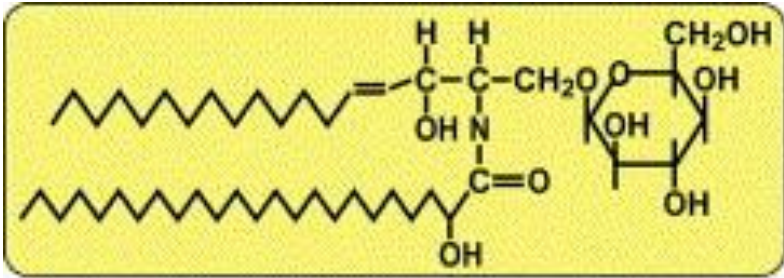
- *Doz:* 15 Ü/kg-60 Ü/kg iki haftada bir iv
- *Farmakokinetik:* Plazma yarı ömrü 11-12 dak;
- *Hamilelik:* B
- *Veriliş:* Steril su ile sulandırılır
- 100 ml hacimde serum fizyolojik ile sulandırılır
- 1 saatlik infüzyon ile verilir



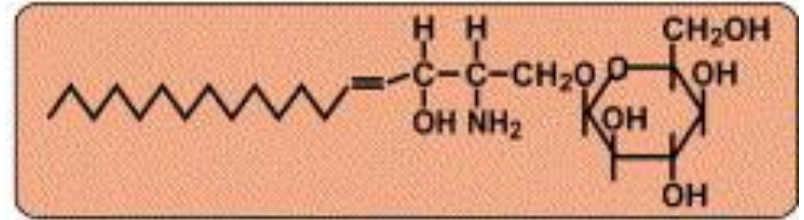
Taliglucerase alfa

- *Doz:* 11 Ü/kg - 73 Ü/kg iki haftada bir iv
- *Farmakokinetik:* Plazma yarı ömrü, 18.9-28.7 dak;
- *Hamilelik:* B
- *Verilmesi:* 200 Ü/vial liyofilize toz, steril su ile sulandırılır
- Serum fizyolojik ile 100-200 ml'ye tamamlanıp 1-2 saatte infüze edilir

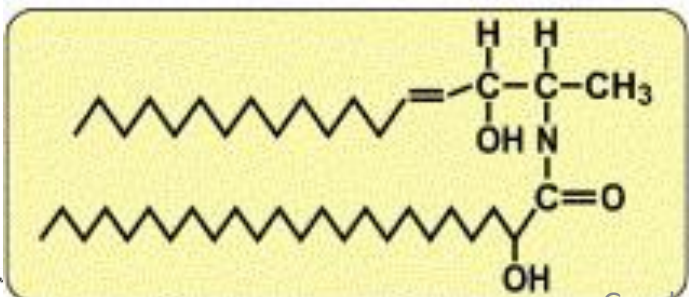
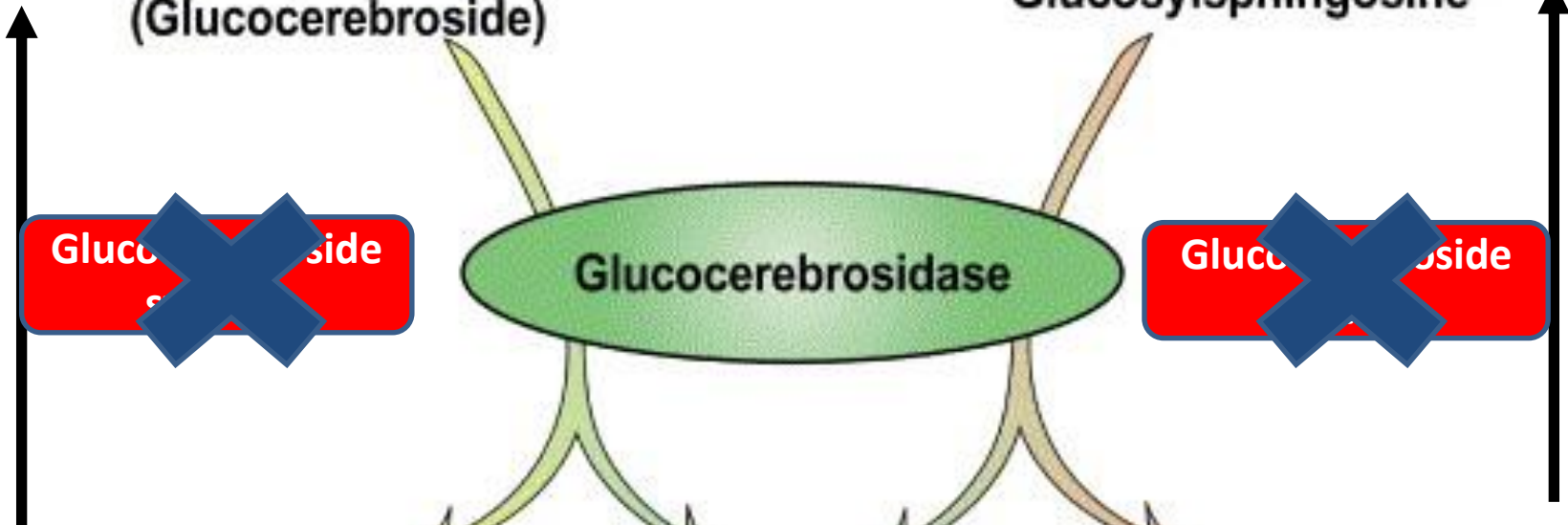




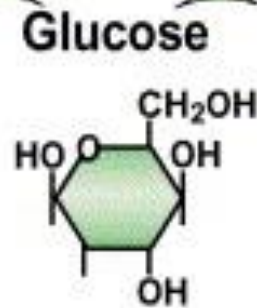
**Glucosylceramide
(Glucocerebroside)**



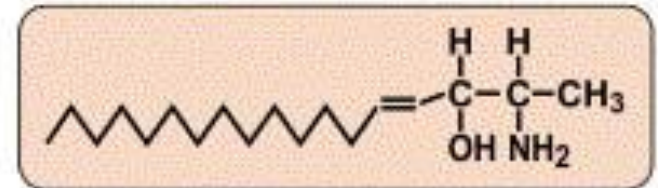
Glucosylsphingosine



Ceramide



Glucose



Sphingosine



Substrat Azaltıcı Tedavi

Miglustat-1

- Sentetik *D*-glucose analogu
- GLC-synthase inhibitörü
- GLC miktarını ve lizozomlara geçişi inhibe
- 2002-EMA; 2003 FDA onayı
- Hafif ve orta GD3 tedavisi
- 100 mg/günde 3 kez oral
- Kan-beyin bariyerini geçer
- KrKl 30-50 mL/dak 1 cap/gün KrKl <30 mL/dak önerilmez
- *Hamilelik: X*



Miglustat-2

- *Farmakokinetik*: Yarı ömrü, 6-7 saat; biyoyararlanımı %97
- Böbrek yolu ile değişmede atılır
- Tremor (%30), diarrhea (%85), kilo kaybı (%65), trombositopeni, el ve ayaklarda yanma hissi
- Sadece ERT'ne bağlı allerjik reaksiyon nedeniyle kullanamayanlarda endike

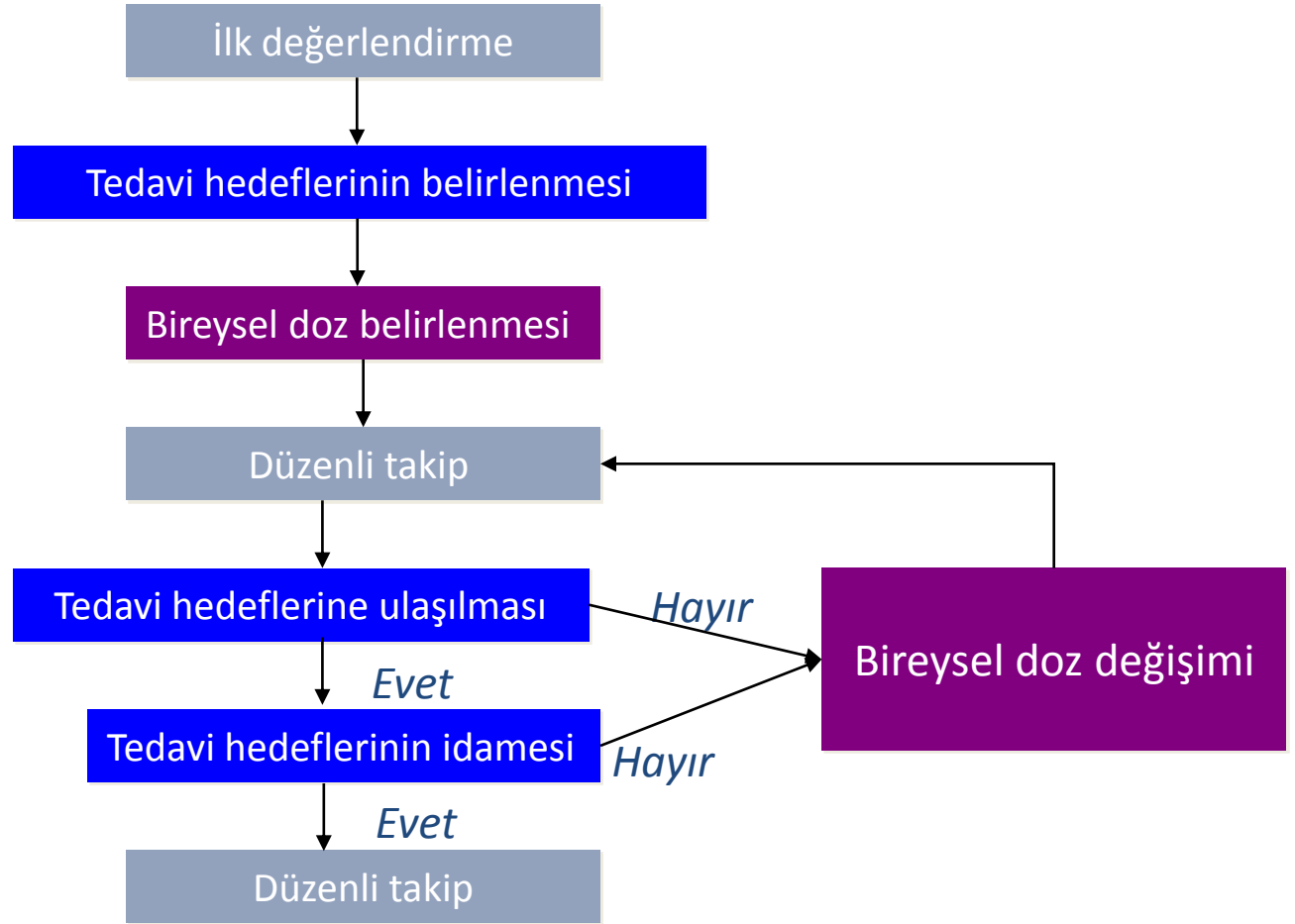


Destek Tedavileri

- Kemik hastalığı; hepato- splenomegali, kanama, pulmoner hipertansiyon, epilepsi, ve Parkinsonizm
- Kemik hastalığı (kırıklar, osteopeni, osteonekroz)
 - oral bisfosfanatlar
 - alendronate disodium 40 mg/gün, kalsiyum 1500 mg/gün, vitamin D 400 IU/gün, 24 ay



GH'lığının İzlem ve Yönetim Algoritması



Gaucher Hastalığı-Tanı ve İzlem

İlk Değerlendirme

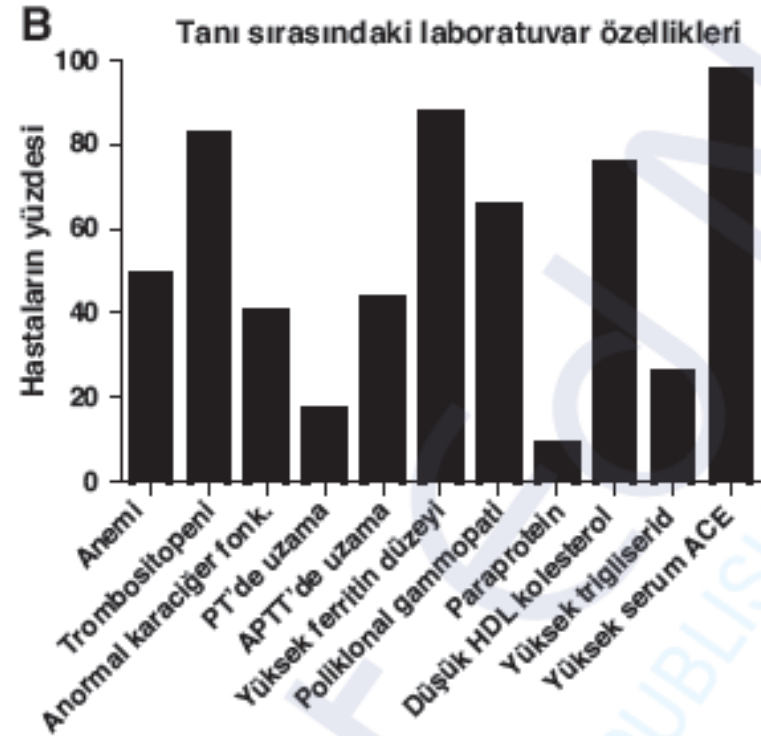
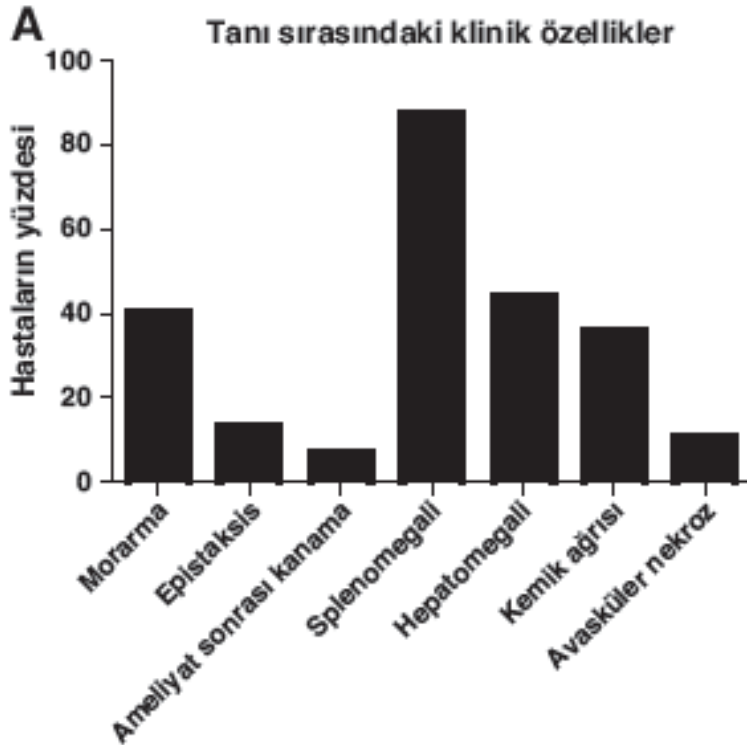
Kan Testleri		
Primer Testler	Ek Testler	
Hemoglobin	AST ve/veya ALT	Albumin
Trombosit sayısı	Alkaleen fosfataz	Total protein
Biyokimyasal markerler	Kalsiyum	Serum immunoelectrophoresis
<ul style="list-style-type: none"> Kitotriosidaz ACE Asit fosfataz, tartrate resistansı (TRAP) 	Fosfor	Demir
Mutasyon Analizi	PT	Demir bağlama kapasitesi
Antibody Örneği	PTT	Ferritin
	WBC	Vitamin B12
	Total ve direct bilirubin	
Visseral		
Dalak hacmi (hacimsel MRI veya CT)		
Karaciğer hacmi (hacimsel MRI veya CT)		
İskelet		
MRI (koronal; T1- & T2-ağırlıklı) tüm kalça kemikleri		
X-ray: Kalça kemiklerin AP görünüşü ve omurganın lateral görüntüsü		
DEXA: lomber omurga ve femur boynu		
Kemik yaşı (yaşı 14 ve küçük olan hastalar)		
Pulmoner		
EKG; Göğüs X-ray ve Doppler ekokardiogram (sağ ventrikül sistolik basıncı) > 18 yaşından büyük hastalar		
Yaşam kalitesi		
Hastalar tarafından bildirilen fonksiyonel sağlık ve iyilik hali (SF-36 Sağlık anketi)		

Devam Eden İzleme

	Enzim tedavisi almayan hastalar	Enzyme Tedavisi alan hastalar			
		Not Achieved Therapeutic Goals		Achieved Therapeutic Goals	At Time of Dose Change or Significant Clinical Complication
		Every 12 months	Every 12-24 months	Every 3 months	
Kan Testleri					
Hemoglobin	X		X	X	X
Trombosit sayısı	X		X	X	X
Biyokimyasal marker					
<ul style="list-style-type: none"> Kitotriosidaz ACE TRAP 	X		X	X	X
Visseral					
Dalak Volümü (volumetric MRI or CT)		X		X	X
Karaciğer Volümü (volumetric MRI or CT)		X		X	X
İskelet					
MRI (coronal; T1- & T2-weighted) of entire femora		X		X	X
X-ray: AP view of entire femora and lateral view of spine		X		X	X
DEXA: lumbar spine and femoral neck		X		X	X
Yaşam Kalitesi					
Patient-reported functional health and well-being (SF-36 Health Survey)	X		X	X	X



Tanı Sırasında Klinik Özellikler



SPENOMEGALİ VE TROMBOSİTOPENİ

Thomas et al. Diagnosing Gaucher disease: an on-going need for increased awareness amongst haematologists. Blood Cells Mol Dis. 2013 Mar;50(3):212-7.

Gaucher Hastalığı Ortaya Çıkış Belirtileri

- En sık splenomegali ve kanamayla ilgili semptomlar
- Tanı koyan;
 - Hematoloji
 - Gastroenteroloji

Belirti	%
Karın ağrısı/karında şişkinlik	18.6
Morarma/kanama	18.6
Kemik ağrısı	14.0
Patolojik kırık	1.2
Yorgunluk	5.8
Büyüme bozukluğu	2.3
Sarılık	2.3
Gebelikte trombositopeni/ splenomegali	4.6 7.0
TKS'de insidental anormal bulgu	5.8
Insidental splenomegali	1.2
KFT'de insidental anormal bulgu	11.6
Tarama	7.0

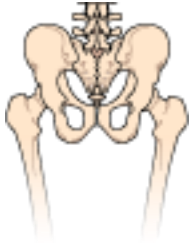


Teşhisteki gecikmenin sonuçları

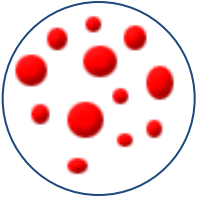
- Gecikme sırasındaki sık komplikasyonlar:
 - Patolojik kemik kırıkları, avasküler nekroz
 - İlerleyici karaciğer hastalıkları
 - Gammopatiler / multipl myelom
 - Pulmoner hipertansiyon
 - Hayatı tehdit edici kanama
 - Şiddetli sepsis
- Bilinirliğinin artışı ve erken teşhis ile uygun tedaviye Morbiditede azalma
 - Geri dönüşümsüz komplikasyonların gelişimini engelleme



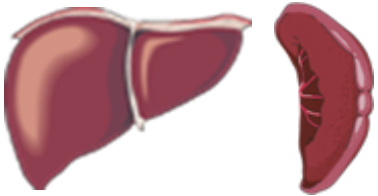
ERT Sonrası Tedavi Hedefleri (12-24 Ay)



- İskelet
 - Kemik krizi yok
 - Kemik ağrısı yok ya da çok hafif



- Hematoloji
 - Hemoglobin
 - ≥ 11 g/dL (kadın & çocuk)
 - ≥ 12 g/dL (erkek)
 - Trombosit
 - $> 120,000/\text{mm}^3$



- Visseral
 - Dalak hacmi ≤ 8 kat
 - Karaciğer hacmi ≤ 1.5 kat

Pastores et al., Semin Hematol
2004; Weinreb et al 2009

- QoL: Yaşam kalite skorlarında 2-3 yıl içinde artış

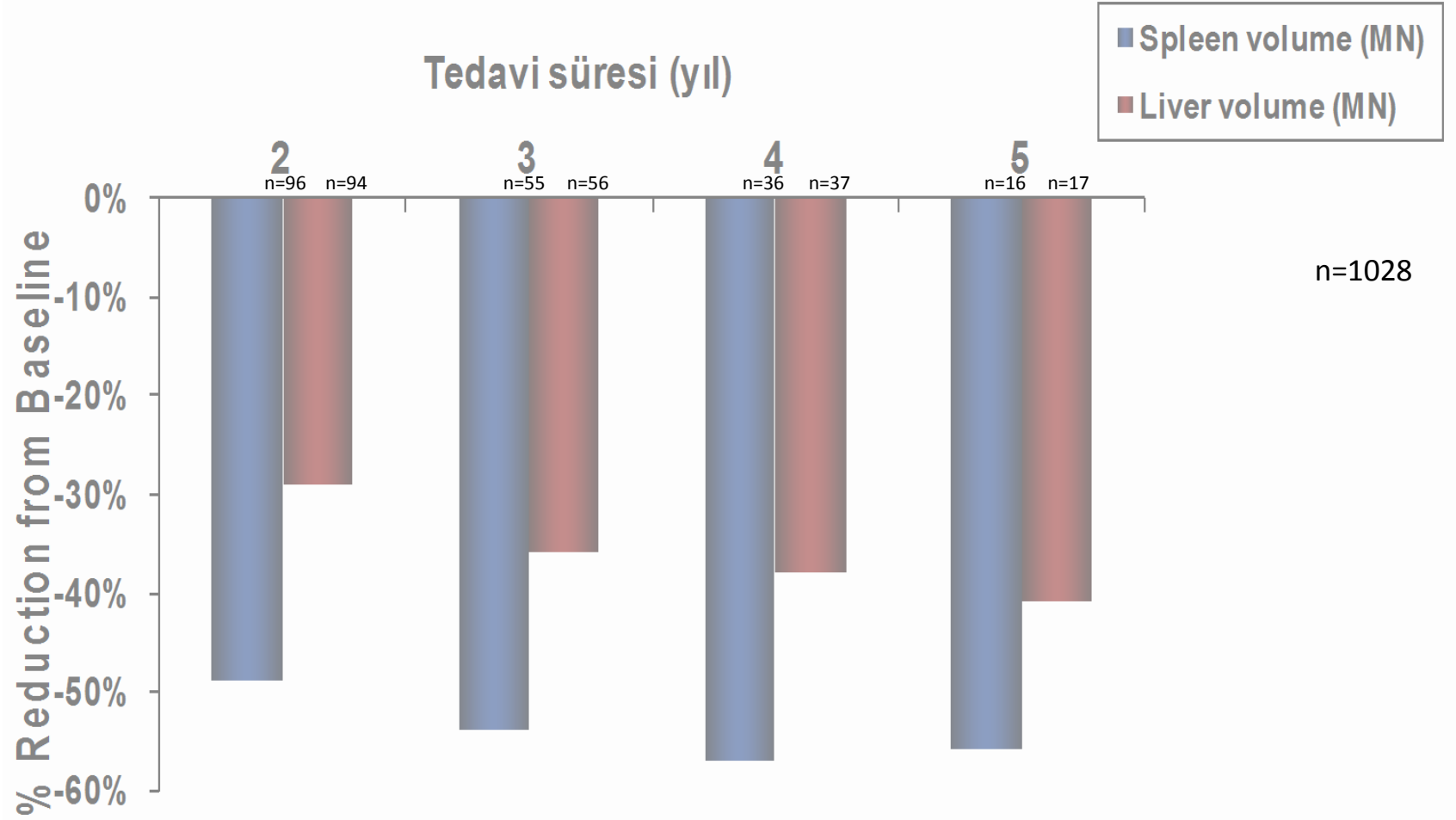
Tedavi Deęerlendirmesi

- Tedavinin ilk yılında
- Farklı rekombinant glukoserebrozidazlar biobenzerler
- Biyolojik yanıt göstergelerinde etkililik ve güvenlilik açısından non-inferior
- Enzim yerine koyma tedavisi
- 30-45 ünite/kg; her 2-4 haftada bir
- En az 60 ünite/kg kadar etkili

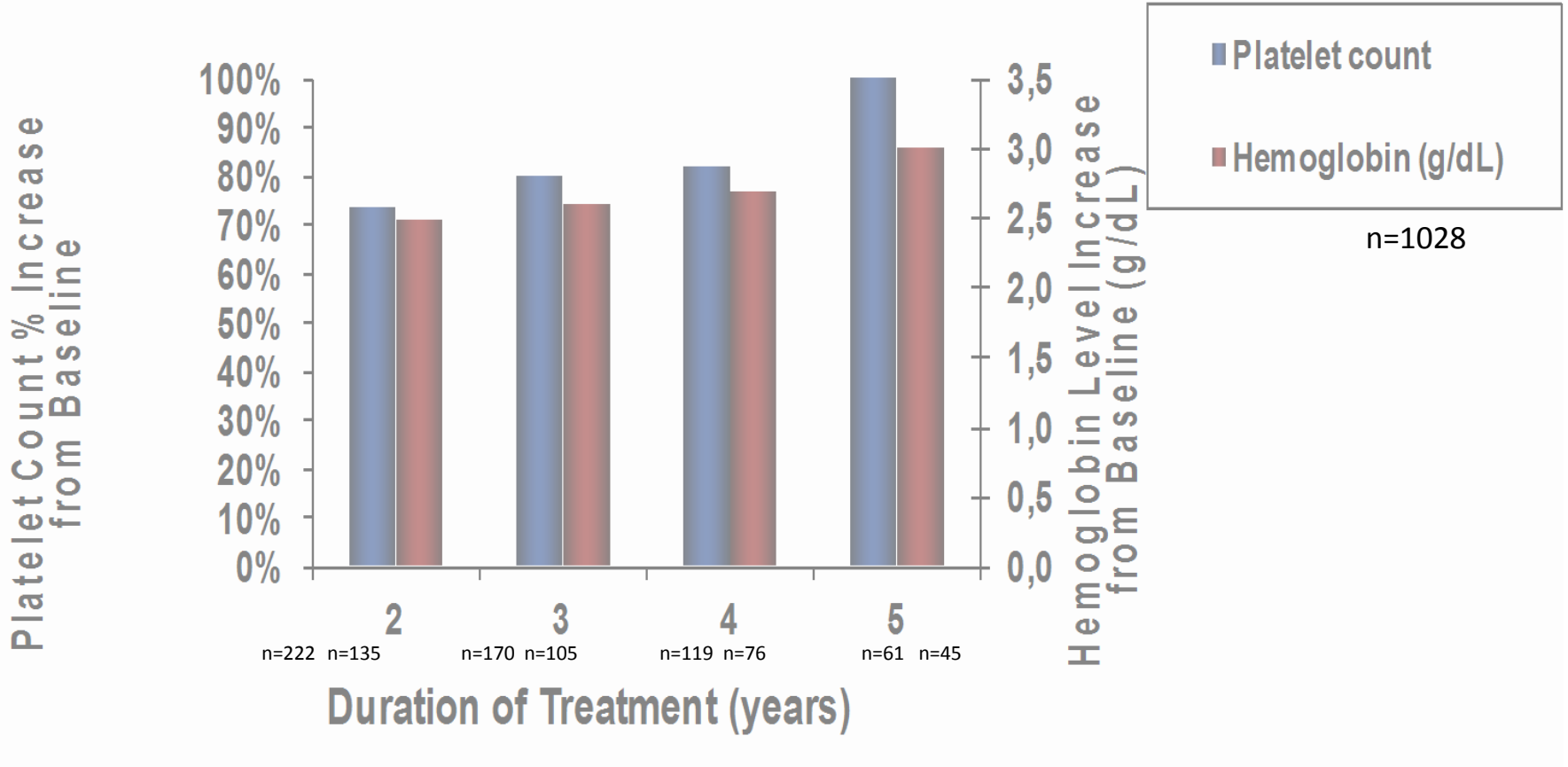
Shemesh E, Cochrane Database Syst Rev 2015 Mar 27;



ERT'de Karaciğer ve Dalak Hacminde Saptanan Değişimler

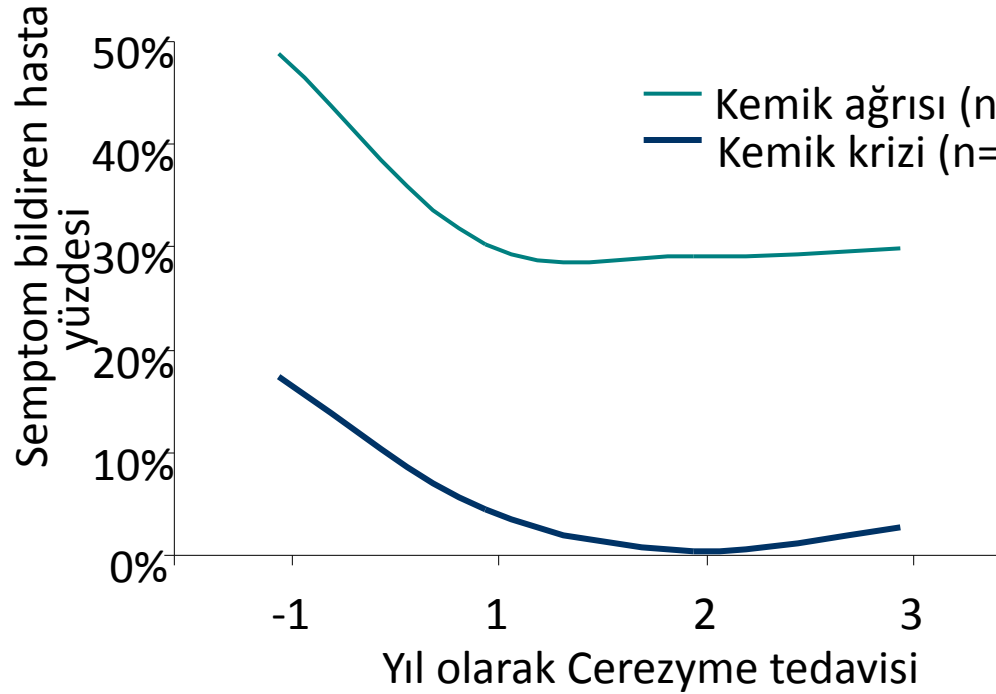


ERT'de Trombosit Sayısı ve Hemogloblin Düzeyindeki Değişimler



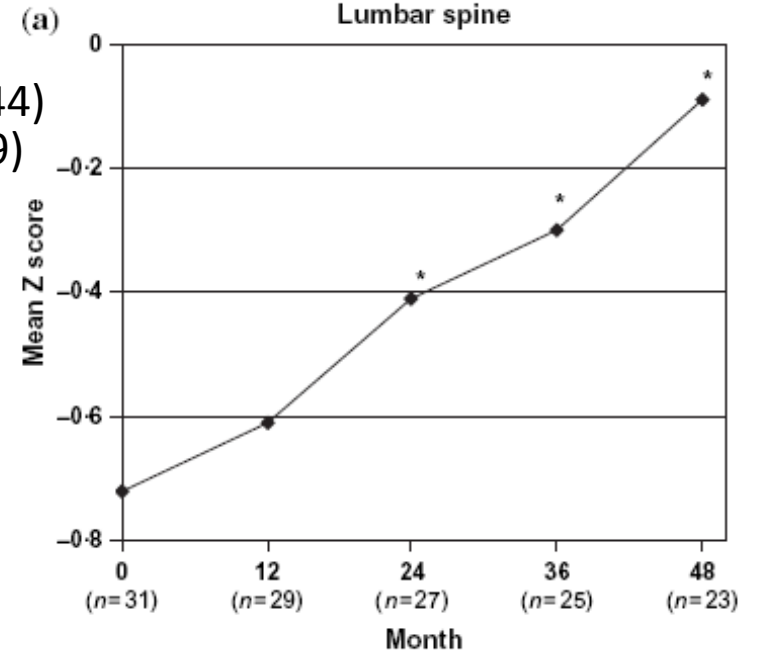
ERT'de Kemik Semptomlarındaki Değişimler

Kemik Ağrısı ve Kemik Krizi



Charrow et al 2007

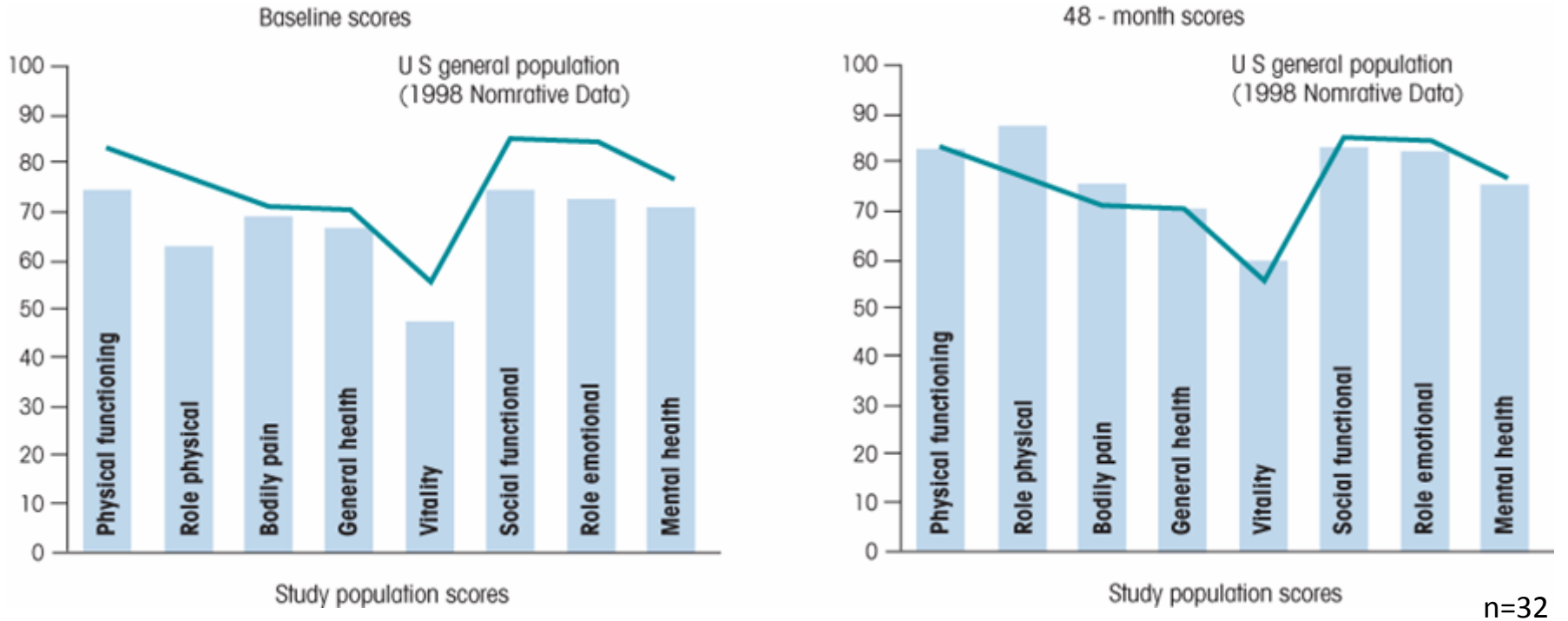
Kemik Mineral Yoğunluğu



n=33
Sims et al 2008



Kemik Hastalığı bulunan GH1'de Yaşam Kalitesi



SF 36 skor sonuçlarına göre iyileşmeleri anlamlı bulunmuştur.

GH1 Yaşam Süresini Kısaltır

Brief Research Report

Life expectancy in Gaucher disease type 1

Neal J. Weinreb,^{1*} Patrick Deegan,² Katherine A. Kacena,³ Pramod Mistry,⁴ Gregory M. Pastres,⁵ Priscilla Valentgas,³ and Stephan vom Dahl⁶

We estimated life expectancy at birth for Gaucher disease type 1 (GD1) patients by comparing survival data from GD1 patients enrolled in ICGG Gaucher Registry to the U.S. population using standard life table methods. 2,876 GD1 patients had 102 reported deaths in 13,509 person-years of follow-up. Estimated life expectancy at birth was 68 y, compared with 77 y in reference population; splenectomized patients, 64 y; non-splenectomized, 72 y. Causes of death for 89/102 patients were malignancy (17/63), cardiovascular (11/63), and cerebrovascular (8/63). Estimated life expectancy at birth for GD1 patients was ~9 y less than reference population. Malignancies did not contribute to shortened life expectancy. Am. J. Hematol. 00:000-000, 2008. © 2008 Wiley-Liss, Inc.

Introduction

Gaucher disease type 1 (GD1) is an autosomal recessive lysosomal storage disease with highly variable penetrance and expressivity [1]. Although some patients from childhood to late adulthood are asymptomatic due to combinations of hepatomegaly, splenomegaly, thrombocytopenia, anemia, skeletal pathology, growth retardation, and rarely, pulmonary disease, others have minimal evidence of disease with few to no symptoms throughout their lives [1]. Many physicians believe that even without specific treatment, predicted life expectancy in newly diagnosed patients should be no different than in nonaffected, healthy individuals. However, the chronic, usually progressive disease in symptomatic individuals and evidence for increased risk of eventual multiple myeloma, lymphoproliferative malignancies, hepatocellular carcinoma, and, less certainly, other solid tumors [1-4] suggest that for some phenotypes, the natural course of disease may include shortened life expectancy as well. This study, using data from the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry, [5] estimated life expectancy for GD1 patients who are phenotypically similar to the Registry population of more than 5,000 patients worldwide. Although 75-80% of the Registry patients are currently treated with enzyme therapy for Gaucher disease, most have been untreated for the greater part of their lives. The ICGG Gaucher Registry is supported by Genzyme Corporation, Cambridge, MA, and supervised by the ICGG scientific board of international physician experts in GD. Enrollment of individuals is contingent on informed patient consent subject to Institutional Review Board/Ethics Committee oversight.

Results

As of September 2008, 4,441 patients were enrolled in the Gaucher Registry of whom 3,879 were reported as having GD1. One thousand three (1,008) patients were excluded from this analysis because of a lack of at least one recorded assessment (i.e. no follow-up information) after their date of enrollment. Of the 2,876 remaining eligible patients, 102 have died since enrollment (Table 1). Proportions of men and women were similar for all patients: alive and deceased. Compared to all patients, deceased patients were older at the time of diagnosis (35 y vs. 20 y) and were more likely to have had either total or partial splenectomy (48% vs. 27%). The majority of patients were from the United States (US), Europe, and Israel, 64% of the total and 32% of the deceased patients were Ashkenazi Jews.

© 2008 Wiley-Liss, Inc.

American Journal of Hematology

Patients were followed for a total of 13,509 person-years. The median age at death was 61 y; 75% of the deaths occurred after age 44 (Table 1). Among the 102 deceased patients, 92 (90%) received enzyme therapy with either eliglustat or imiglucerase for a median 5.4 years. Among the other 2,448 patients in the study in whom the median age at last follow-up is 35 y and 25% are younger than age 20 y, 2,256 (92%) received enzyme therapy for a median 6.1 y. Table 1 shows the age categories of deceased patients and the number of person-years. Fifty-three deaths (52%) occurred in patients older than age 60 y. However, 39 deaths (38%) were reported in patients between 20 and 59 years of age who may have had clinically more severe phenotypes. Although no patient died during the first year of life, 10 patients died before age 20 y. Among those, 6/8A

¹University Research Foundation for Lysosomal Storage Disease, Coral Springs, Florida; ²Addenbrooke's Hospital, Cambridge, United Kingdom; ³Genesist, Genzyme Corporation, Cambridge, Massachusetts; ⁴Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; ⁵Departments of Neurology and Pediatrics, New York University School of Medicine, New York, New York; ⁶St. Praxedis-Hospital, Cologne, Academic Teaching Hospital, University of Cologne, Germany

Katherine A. Kacena is currently at Molecular Insight Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA.

Priscilla Valentgas is currently at Department of Ambulatory Care and Prevention, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care, Boston, MA.

Conflict of interest: Financial and logistical support for this work was provided by Genzyme Corporation (Cambridge, MA). The database for the ICGG Gaucher Registry is housed at Genzyme Corporation and supported by Genzyme employees. The biostatistical and epidemiologic authors of this manuscript (K. Kacena and P. Valentgas) were employed by Genzyme Corporation during the data analysis phase of the study. However, at the present time, both are employed elsewhere, but have continued to participate in the development of the manuscript. Other author disclosures: Neal Weinreb and Gregory Pastres receive educational grants from Genzyme Corporation. Pramod Mistry receives a research grant from Genzyme Corporation. Stephan vom Dahl received consulting fees from Genzyme Corporation. Patrick Deegan, Pramod Mistry, Stephan vom Dahl and Neal Weinreb have received speaking fees from Genzyme Corporation.

Contract grant sponsor: Genzyme Corporation (Cambridge, MA).

*Correspondence to: Neal J. Weinreb, University Research Foundation for Lysosomal Storage Disease, Inc., Northwest Oncology Hematology Associates, 18, 6170 Royal Palm Boulevard, Coral Springs, FL 33065.

E-mail: neal@weinreb.com

Received for publication on 3 September 2008; Revised 22 September 2008; Accepted 27 September 2008

Am. J. Hematol. 00:000-000, 2008.

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

DOI: 10.1002/ajh.21937

1

<http://www.interscience.wiley.com/jpages/0885-0666>

- Düşünülen-Varsayılan
 - GH1 yaşam kalitesini etkiler fakat yaşam süresini etkilemez
- Çalışma Sonuçları – yaşam beklentisi
 - Referans populasyon: 77.1 yıl
 - Gaucher hastaları: 68.2 yıl
- Doğumdan itibaren GH1 yaşam beklentisi 9 yıl daha az

Weinreb NJ et al., Am J Hematol 2008;83:896.

Tip 1 Gaucher Hastalığı ile İlişkili Ek Semptomlar ve Ko-morbiditeler

- Gammopatiler / multipl miyelom
- Parkinson hastalığı (Heterozigot GBA mutasyonu)
 - Alfa synnuclen artışı
- Pulmoner hipertansiyon (Hastalık? ERT?)
- Portal HT-Siroz
- Hipermetabolik tablo/ düşük tartı
- Enflamatuvar belirteçler- Makrofaj aktivasyonu ve sitokin fırtınası



GH ve Kanser İlişkisi

- Glucosylceramide ve/veya glycosphingolipids birikimi
- P-glycoprotein ifadesinde artış
- Çoklu ilaç direnç gelişimi (Gouaze-Andersson V, Biochim Biophys Acta. 2007)
- Kanser tedavisine direnç ve hastalık yayılması
- NADPH oxidase 2- aracılıklı redoz sinyalleri ve redox-sensitive transcription factor beta-catenin artışı (Lui YY, Mol Cancer. 2010)



GH ve Kanser-2

- International Gaucher Registry (2005) 2742
 - Genel kanser riski MM hariç artmadığı görülmüş
 - MM ERT'den bağımsız olarak RR 5.9 (Rosenbloom BE, Blood. 2005)
- 15 kohort/kesitsel çalimalar ve 65 olgu sunum/serisi
 - Genel kanser riski 1.7 kat (genel nüfusa göre)
 - Multiple myeloma ve hematolojik habis hastalık 25.0-51.1 (Arendes M, Br J Haematol 2013)
 - Hepatosellüler karsinoma ve renal hücreli karsinoma
- Splenektomi, immun disregülasyon, endoplazmik retikulum stresi, genetik değişimler, demir metabolizmasının değişimi ve insülin direnci



GH ve Kanser-3

- Lenfoproliferatif Hastalıklar
 - KLL
 - MGUS, Multipl Miyeloma
 - Hodgkin Dışı Lenfoma
- Kemik Tümörleri



SRT-Eliglustat Tartrate

- Yeni bir SRT
- (Genz-112638, Genzyme Corp)
- Ceramide analogu
- GLC synthase inhibitörü ,
- Endojen GLC yapımını azaltır
- Esas olarak CYP2D6 ile metabolize
- Kan-beyin bariyerini geçmez
- GD1 tedavisine yeni bir şey eklemiyor

Peterschmitt MJ. *J Clin Pharmacol.* 2011;51:695-705.



Gelecek Tedaviler

- Gen tedavisi
- Chaperone ile tedavi



Yeni Tedavi Ajanları

- Histone deacetylase inhibitörleri
 - GH'da fibroblastlarda glukoserebrozidaz aktvitesini yeniden düzenleme ve yıkılmasını engellemekte
(Lu J, Proc Natl Acad Sci U S A. 2011)
 - Mezankimal hücrelerde glukoserebrozidaz inhibisyonu GH'a benzer bulgular oluşturmakta
(Campeau PM, Blood. 2009)



Özet

- GH, güvenli ve etkili tedavisi olan ilerleyici ve engelleyici bir genetik hastalık
- 16 yılı aşan klinik veriler, ERT ile organ büyüklüğünü azaltabileceği ve hematoloji parametrelerini, kemik hastalıklarını ve yaşam kalitesini iyileştirebileceğini göstermiş
- Geri dönüşümsüz değişikliklerden önce başlanan erken tedavi, en iyi sonuçların elde edilmesine yönelik şansını arttırmakta



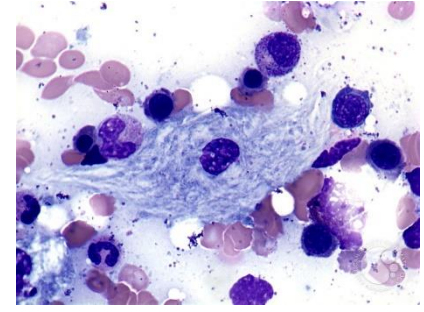
Sorular - Yanıtlar





**Sabrınız için teşekkürler
Soru ve katkılarınız.....**





Gaucher Hastalık Yönetimi

Prof. Dr. Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD

mdemir@trakya.edu.tr

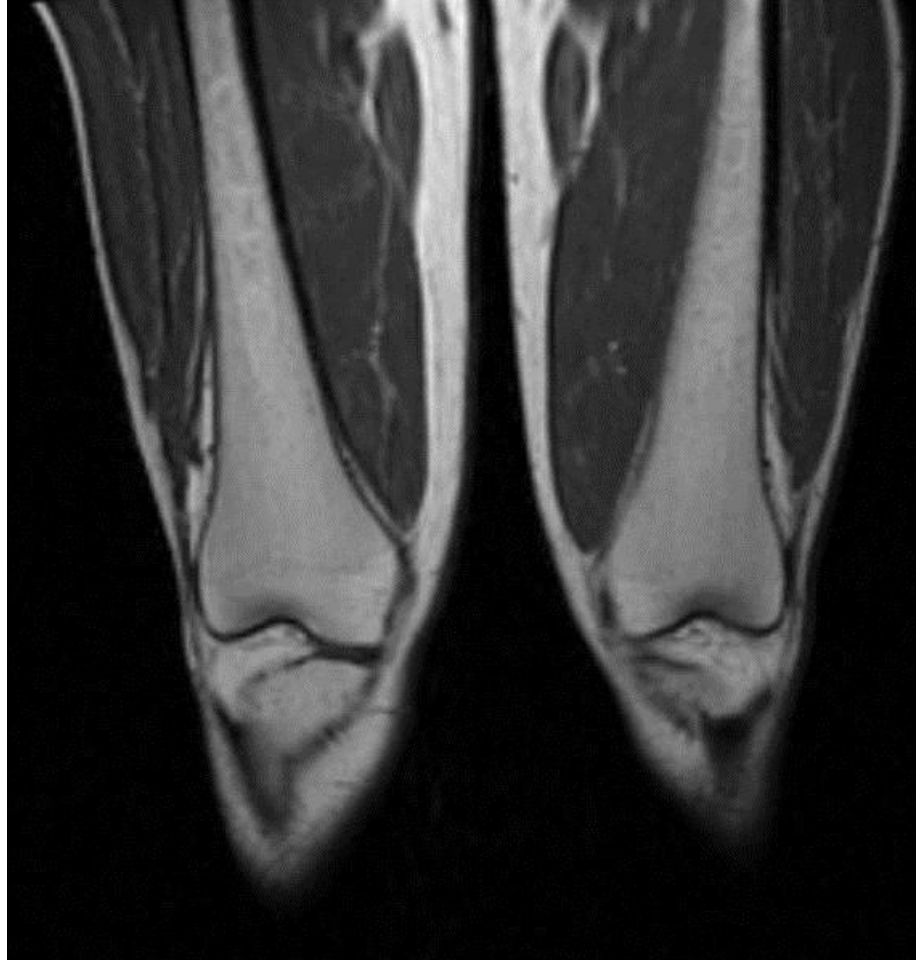
Olgu 1

- 40 yaşında kadın kolay çürük oluşumu ve kanama
- Öyküsünde kanama yok, ilaç-katkı ürünü yok
- İştah azalması ve tokluk hissi
- FM ve Lab:
 - Dalak kot kavsini 12 cm geçiyor
 - Karaciğer kot kavsini 4 cm geçiyor
 - Hb: 11g/dL;
 - Trombosit: $65 \times 10^9/L$
- Dizindeki ağrı nedeniyle tempolu-yavaş koşu yapamıyor



Olgu 1

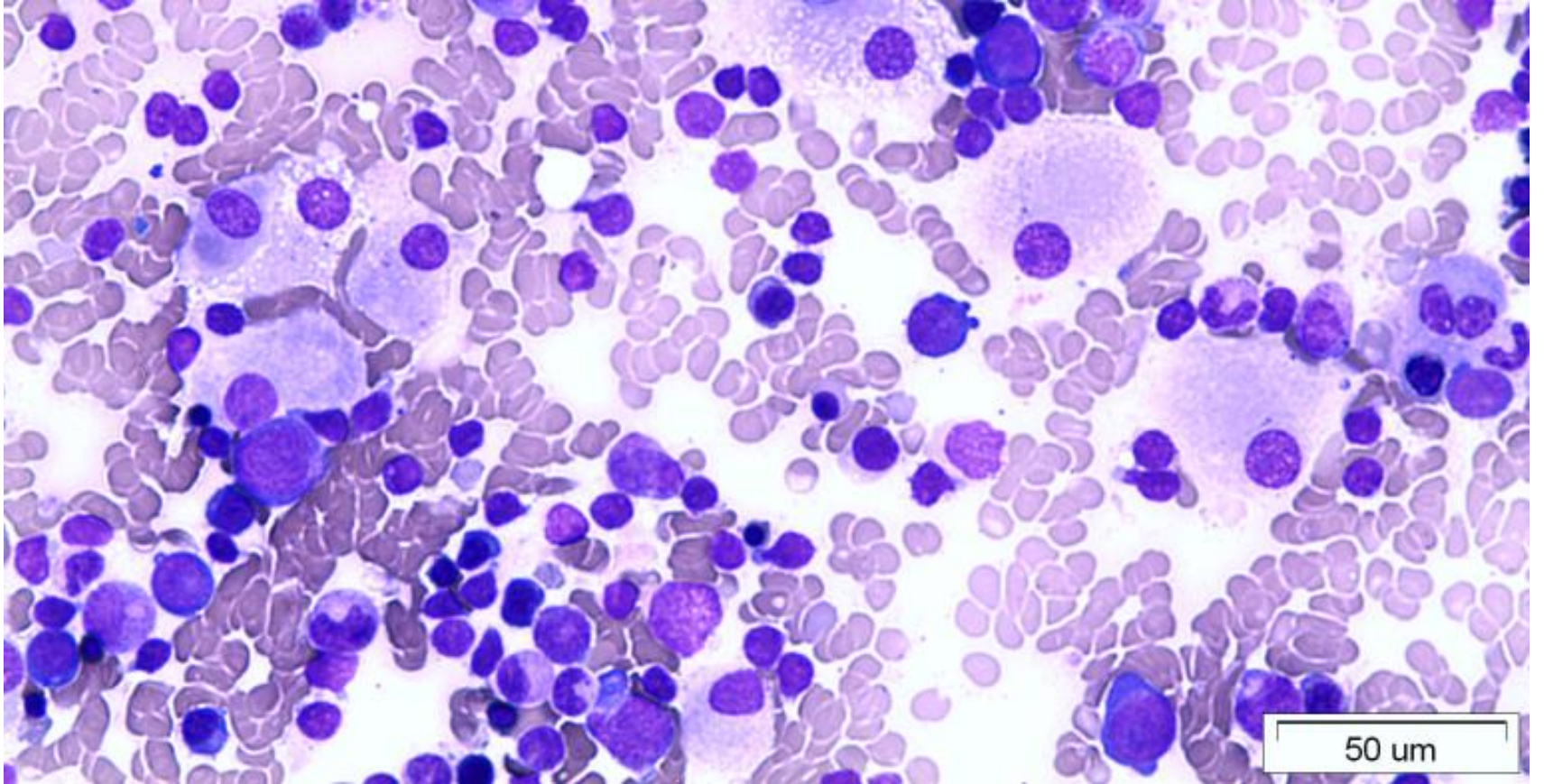
- Distal femurda Erlenmeyer flask Deformitesi



Gaucher Hastalığı-THD Hafta Sonu Kursu



Kemik İliği Aspirasyonu



Hangi Hastalarda Gaucher Düşünülmeli?

- Splenomegali ve/veya
- Trombositopeni
- Ayırıcı tanı?
- Splenomegali yapan nedenler
- Hematolojik habis hastalıklar
- Hemolitik anemiler
- Portal hipertansiyon
- İnfeksiyonlar
- Açıklanamayan kanamalar
- Hiperferritinemi (normal saturasyonlu)

Gaucher için test ?



Tanı Testleri

- Ki Biyopsisi önerilmez-güvenilmez
- Lökosit içi enzim tayini (acid- β -glucosidase)-
- Altın standart
- GBA-1 (acid- β -glucosidase) gen mutasyon analizi

Kuru kan örneği

Whitman 800®
W071 XXXXXXX
Do not touch sample area
Do not use if damaged
0800001

Initials and Family Name¹

Date of Birth²

Sex³ M F

Date of Collection⁴

Patient Identification Number⁵

Requesting Physician⁶

Hospital Name⁷

Contact Details⁸

Telephone

E-mail

Country⁹

Test Requested: Fabry Disease Pompe Disease Gaucher Disease MPS I

Bottom Copy: Diagnostic Laboratory™

Mistry PK, et al. *Am J Hematol.* 2007;
Machaczka M, et al. *Pol Arch Ped Wewn.* 2014.

Olgu 2 – 31 Yaş Kadın

31 yaş, Kadın hasta

- 24 haftalık gebe, şikayeti yok
- Hepatosplenomegali ayırıcı tanısı için hematolojiye sevk
- USG: **KC 19.5 cm**; sağ lob posterior segmentte 16x13 mm çok sayıda hiperekojen solid nodül (?)
- **Dalak 25 cm**

2009 da HPM/SPM ayırıcı tanısı

Pelvikalisiyel obstrüksiyon ayırıcı tanısı sırasında hepatosplenomegali, tetkiklerini yaptırmamış

11 yaşında oğlu

Hb. 11.8 gr/dl

Lökosit 3800/mm³

Tr: 119.000/mm³

USG: **KC 14 cm; Dalak 18.5 cm**



Olgu 2 – 31 Yaş Kadın

- Hb: 11,4 gr/dl
- Hct: %33,8
- MCV: 82,8 flt
- Lök: 3600/mm³
- Nötrofil 2910/mm³
- Tr: 100.000/mm³
- Biyokimya normal
- ACE, Chiotriodaz YOK
- Eko: Pulmoner basınç 30 mmHg (15-25)
- Vit D 15,34 (24-50 ng/ml)
- Kemik ağrısı yok
- Gebelik nedeniyle radyolojik inceleme yok
- MR aseptik nekroz ve kolumna vertebralis incelemesi yapıldı
- Enzimler istendi
- B-glukosidaz: 0.6 µmol/l/h (>2.5)
- Genetik incelemesi devam



24 haftalık gebe (2. Gebelik)

- 24. hafta gebe ilk tanı (?)
- Anemi <10 gr değil
- Ağır trombositopeni yok
- Kemik krizleri yok
- Kanama bulgusu yok
- Dev spleno-hepatomegali ve Gaucheroma
- Asemptomatik ve enzim tedavisi almayan hasta
- Düşük risk (Gaucher Disease Severity Score Index, Type I); Zimran skoru



Gaucher Disease Severity Scoring Index

GauSSI-I (DiRocco M, Haematologica 2008)

- İskelet sistemi
 - Kemik iliği, kemik mineralizasyonu; osteonekroz; patolojik fraktür
- Hematolojik
 - Hb; Lökosit; trombosit; kanama zamanı
- Biyomarker
 - CT, CCL8, MR lezyonu, splenektomi, KC hacmi
- Akciğer tutulumu
- Nörolojik bulgular



Gaucher Hastası Gebede Tedavi ?



Plasental Geçiş-1

- Plasentadan ilaçların transferi birkaç temel mekanizma ile gerçekleşmektedir.

1- Difüzyon

Düşük moleköl ağırlığına sahip (600 daltondan daha küçük moleköl ağırlığı), noniyonize ve lipidte çözünürlüğü iyi olan ilaçlar



Pasental Geçiş-2

2- Kolaylaştırılmış Difüzyon

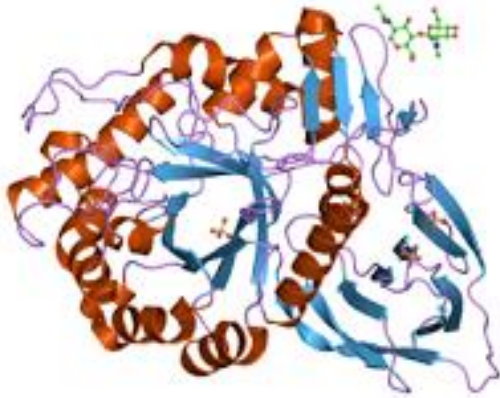
Bileřimin plasentadan transferini yapan bir taşıyıcı vardır (reseptörler)

3- Aktif Transport

4- Fagositoz yada Pinositoz



İmugluseraz



Glucocerebrosidase Enzimi

Kimyasal Veri	
Formula	C ₂₅₃₂ H ₃₈₄₅ N ₆₇₂ O ₇₁₁ S ₁₆
Molar mass	60,430 g/mol (MS)

Gebelik ve Laktasyon

- Gebelik kategorisi: C
- Gebelik döneminde İmugluseraz kullanımının yararlı olduğunu gösteren 150 hamileden elde edilen sınırlı sayıda deneyim



İmigluseraz'ın Gebelik ve Doğumdaki Kullanımı

- 247 kadındaki 416 gebeliği
- Hematolojik hastalık, organomegali ve kemik tutulumu, gebeliklerde komplike olabilir
 - Cerezyme kullanımı **spontan abortus ve Gaucher ile ilişkili peri/postpartum komplikasyonları azaltır.**
 - Alguserazın ve/veya İmigluserazın fetüs üzerinde istenmeyen bir etkisi olduğuna dair kanıt yok



Zimran A et al.
Blood Cells Mol Dis.
2009;43(3):264-288.

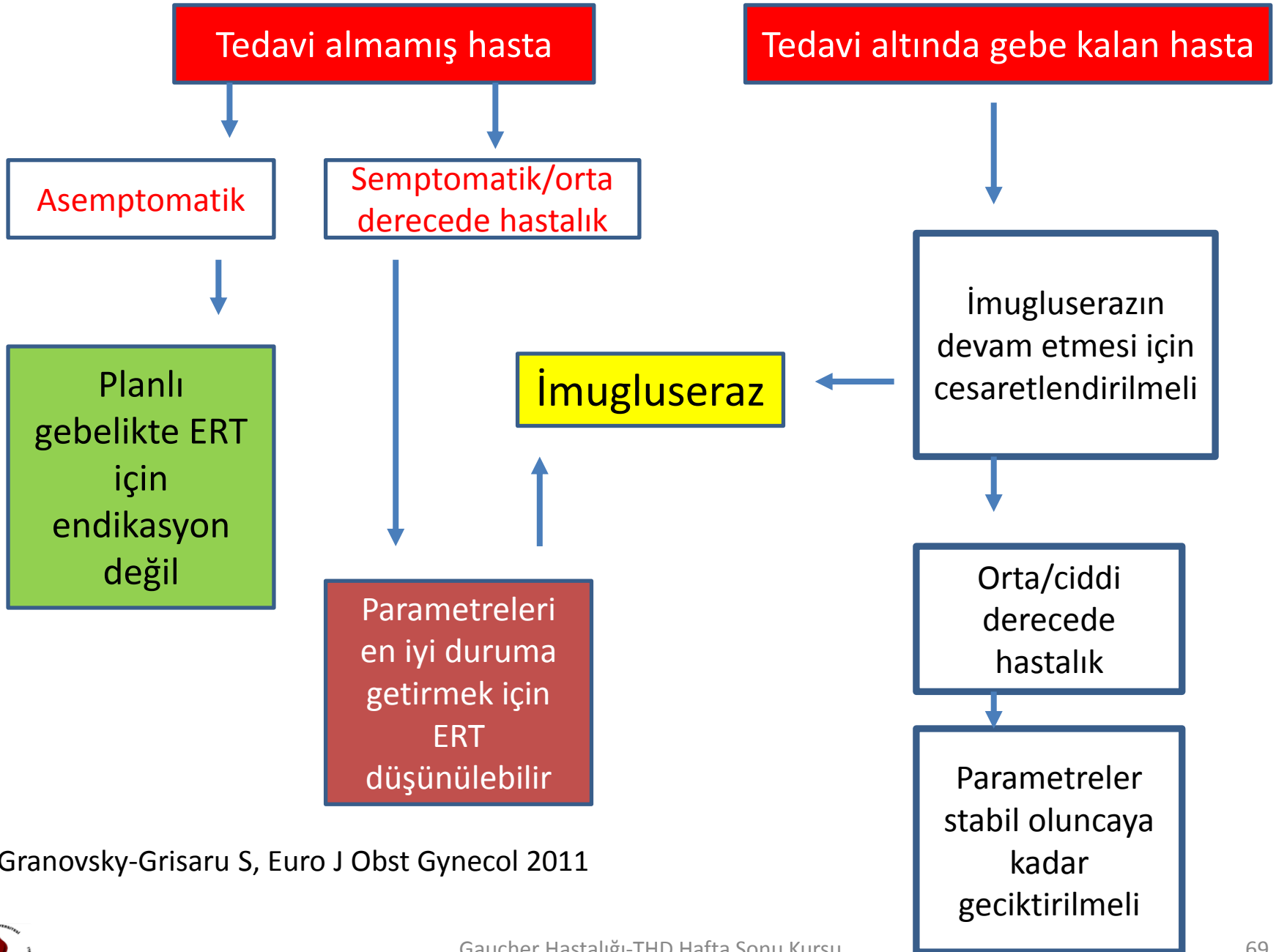


Gebelik & Gaucher Hastalığı

- 2011de yeni bir çalışma;
- 928 bildirilmiş olgu üzerinden yapılmış
- Bu olguların; 130'u ERT almış, 798 Tedavi almamış,
- Algoritma

S. Granovsky-Grisaru et al. / European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 156 (2011) 3–8





Granovsky-Grisaru S, Euro J Obst Gynecol 2011



Gebelik ve Laktasyon

- İmugluseraz gebelik, embriyonal/fötal gelişim, doğum ve postnatal gelişim üzerine etkilerini değerlendirmek için hayvan çalışmaları yürütülmemiş
- Düşük istatistiksel kanıt bulunmasına rağmen,
- İmugluseraz fötus üzerinde malformasyon yapıcı toksisiteye yol açmadığını göstermekte
- İmugluseraz kullanımı veya altta yatan Gaucher hastalığıyla ilişkisi net olarak bilinmemekle birlikte nadir fötal ölümler bildirilmiş
- İmugluseraz plasenta yoluyla gelişmekte olan fötusa geçip geçmediği bilinmemekte



Olgu 3 – 40 Yaş Kadın

- 40 yaşında kadın hasta 28 yıl önce büyüme geriliği, halsizlik, karında şişlik
- hepatomegali, splenomegali ve trombositopeni
- kemik iliği biopsisinde patoloji saptanamamış
- trombositopenisinin derinleşmesi üzerine splenektomi yapılmış.
- Splenektomi sonrası başlangıç dönemde halsizliği gerilemiş
- Hastanın karında şişlik ,halsizlik şikayetlerinin artması üzerine 35 yaşında polikliniğimize müracaat



Olgu 3 – 40 Yaş Kadın

- FM: Boy: 146 cm Ağırlık: 52 kg. Soluk görünümde, karaciğer sağ midklavikuler hatta arcus kosta altında 6 cm palpable, karın sol üst kadrada operasyon skarı mevcuttu
- Hb: 7.8 gr/dl, Lökosit: 16400 /mm³; Trombosit: 189000/mm³.
- Periferik yaymada lökoeritroblastik kan tablosu



Olgu 3 – 40 Yaş Kadın

- Ki Asp/Bx; Gaucher hücreleri
- Enzim tetkiklerinde
 - Glukosylceramidase: 0,35 nanoU (normal: 2,4-3,8) ,
 - B-galaktosidase: 128 nmol/s/mgpr (normal: 85-145) ,
 - Chitotriosidase: 2950 nmol/hr/ml (normal:<40)
- Üst batın MR 'da;
 - KC kraniokaudal 285 mm, KC volümü 5370 cm³(ml) (normal: 1500-2500)



Olgu 3 – 40 Yaş Kadın

- Tüm vücut kemik sintigrafisinde ;
 - Üst ve alt ekstremitre eklemlerinde periartiküler artmış aktivite tutulumu
 - Kemik mineral yoğunluğu ölçümünde L1-L4 total T skoru: -3.3 , Z skoru: -3.2 osteoporotik
- Ekokardiografide
 - Ejeksiyon fraksiyonu : %67 (normal: >%55), hafif triküspit yetmezliği, hafif mitral yetmezlik , pulmoner basınç: 45 mmHg (normal: 15-25)
- Zimran skoru başlangıçta 20 iken 4 yıllık ERT sonrası zimran skoru 17



Olgu 4 – 36 Yaş Kadın

- 36 yaşında kadın hasta
- 20 yıl önce büyüme geriliği ,halsizlik,karında ağrısı
- Hepatomegali, splenomegali ve trombositopeni
- Kemik iliği biopsisinde patoloji saptanamaması
- Trombositopenisinin derinleşmesi üzerine splenektomi
- Splenektomi sonrası karın ağrısı ,halsizlik şikayetlerinin devam etmesi üzerine
- 32 yaşında mevcut şikayetleriyle polikliniğimize baş vurdu.



Olgu 4 – 36 Yaş Kadın

- FM: Boy: 143 cm Ağırlık: 51.5 kg. Soluk görünümde , karaciğer sağ midklavikuler hatta arkus kosta altında 5 cm palpabl,
- Hb: 8.5 gr/dl, lökosit: 34300 /mm³, trombosit: 67000/mm³
- Batın USG'de KC 280 mm, dalak görülmedi (opere).
- Periferik yaymada % 60 lenfosit hakimiyeti mevcut, trombosit 70000 civarında
- Ki Asp/Bx Gaucher hücresi yok.



Olgu 4 – 36 Yaş Kadın

- Aile öyküsü var
- Enzim tetkiklerinde
 - Glukosyl ceramidase: 0,38 nanoU (normal: 2,4-3,8) ,
 - B-galaktosidase: 188 nmol/s/mgpr (normal: 85-145) ,
 - Chitotriosidase: 3580 nmol/hr/ml (normal:<40)
- Üst Batın MR 'da ;
 - Karaciğer boyutu kraniokaudal 285 mm ,karaciğer volümü 4110 cm³(ml) (normal: 1500-2500) artmıştı



Olgu 4 – 36 Yaş Kadın

- Tüm vücut kemik sintigrafisinde ;
 - üst ve alt ekstremitre eklemlerinde periartiküler artmış aktivite tutulumu
- Kemik mineral yoğunluğu ölçümünde
 - L1-L4 total T skoru: -2.7 , Z skoru: -2.7 osteoporotik
- Ekokardiografide ;
 - Ejeksiyon fraksiyonu : %64 (normal: >%55) ,hafif Triküspit yetmezliği , pulmoner basınç: 40 mmHg (normal: 15-25)
- Olguda başlangıçta zimran skoru 17 iken 4 yıllık ERT sonrası zimran skoru 12



Tedavi Hedefleri (Anemi)

Hastalar	Hedef	Zaman (süre)
Yetişkin kadın ve çocuklar	Hemoglobin \geq 11.0 g/dL	1-2 Yıl
Erkek hasta >12 yaş	Hemoglobin \geq 12.0 g/dL	1-2 Yıl
Tüm hastalar	<ul style="list-style-type: none">• Kan transfüzyon ihtiyacını ortadan kaldır• Yorgunluğu azalt• Artmış hemoglobin düzeyini koru	

Tedaviye yanıt değişebilir.

Dalağı aşırı büyük olan hastalarda anemi hafif olarak seyredebilir.



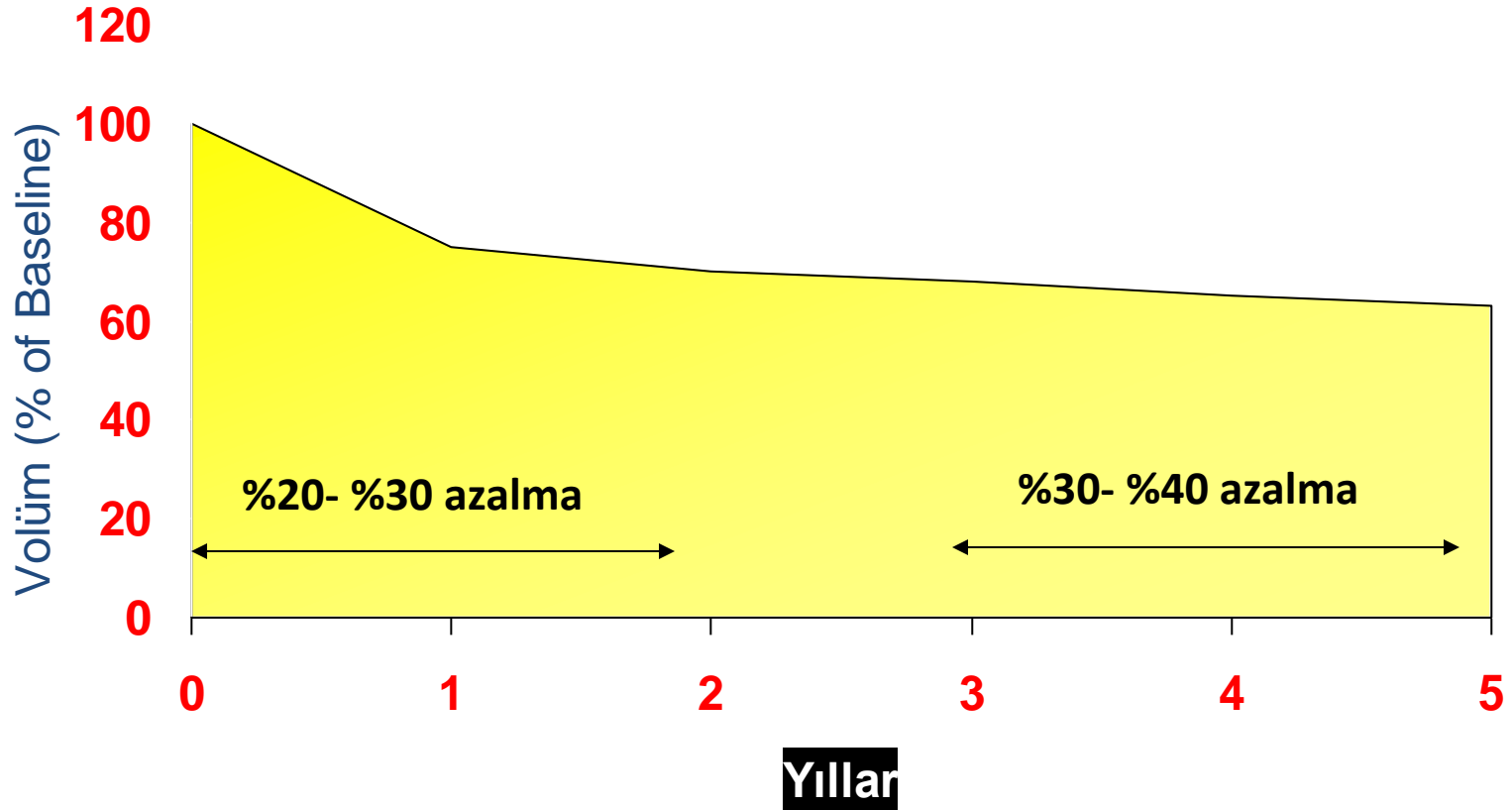
Tedavi Hedefleri (Trombositopeni)

Hastalar	Hedef	Zaman (süre)
Tüm hastalar	Kanamayı azaltmak için yeteri sayıda trombosit	1 Yıl
Dalağı alınmış hastalar	Trombosit sayısının normal seviyeye ulaşması	1 Yıl
Dalağı olan hastalar		
<ul style="list-style-type: none">Orta seviyede trombositopeni (>60,000-<120,000 mm³)Şiddetli seviyede trombositopeni (<60,000 mm³)	<ul style="list-style-type: none">Düşük – normal trombosit sayısı (İlk yıl içinde 1.5 -2 kat artış)Devamlı artan ancak normalize olmayan (İlk yıl içinde 1.5 kat artış)	<p>2 Yıl</p> <p>2 Yıl</p>

Tedaviye yanıt değişebilir.



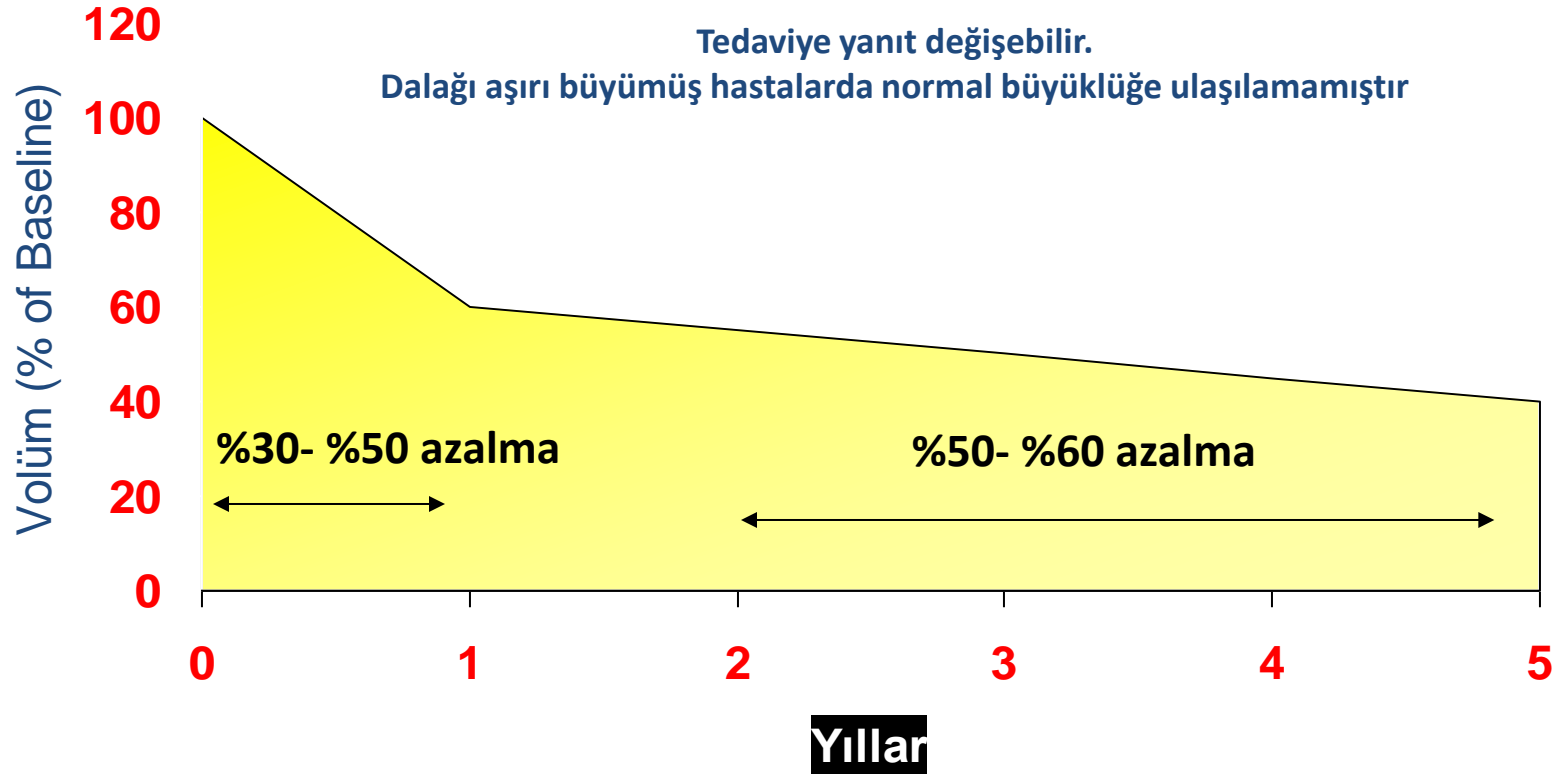
Tedavi Hedefleri (Hepatomegali)



Tedaviye yanıt değişebilir.
Karaciğeri aşırı büyümüş hastalarda normal büyüklüğe ulaşamamıştır.



Tedavi Hedefleri (Splenomegali)



1-Weinreb N et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1,028 patients with type 1 Gaucher disease after 2-5 years of treatment Am J Med.2002;113:112-119.

2-Charrow J et al. The Gaucher registry: Demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. Arch Intern Med. 2000;160:2835-2843.

3-Hill SC et al. Gaucher disease: sonographic appearance of the spleen. Radiology. 1986;160:631-634.

4-Pastores GM et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. Semin Hematol. 2004;41(Suppl 5)4-14

Tedavi Hedefleri (İskelet Patolojisi)

Hastalar	Hedef	Zaman (süre)
Tüm hastalar*	<ul style="list-style-type: none">Kemik ağrısını azaltmak veya ortadan kaldırmakKemik krizlerini önlemek	1 ile 2 yıl arası
Yetişkin**	<ul style="list-style-type: none">Kemik Mineral Yoğunluğunu arttırmak ve normalize etmek	+8 yıl

*Pastores et al, *Semin Hematol*, 2004

**Wenstrup et al, *J of Bone and Miners* 2007; 22 (1):119-26.

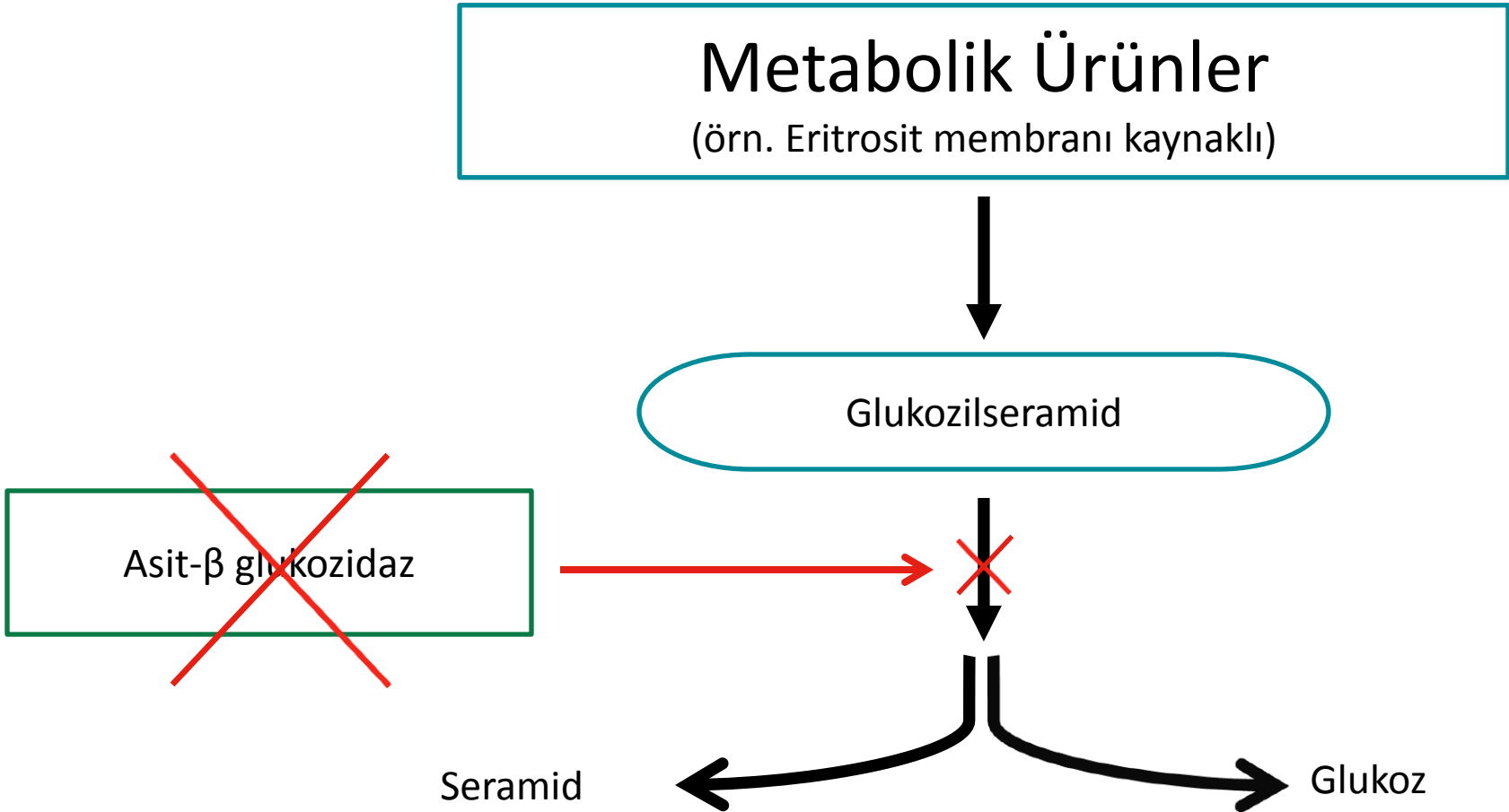




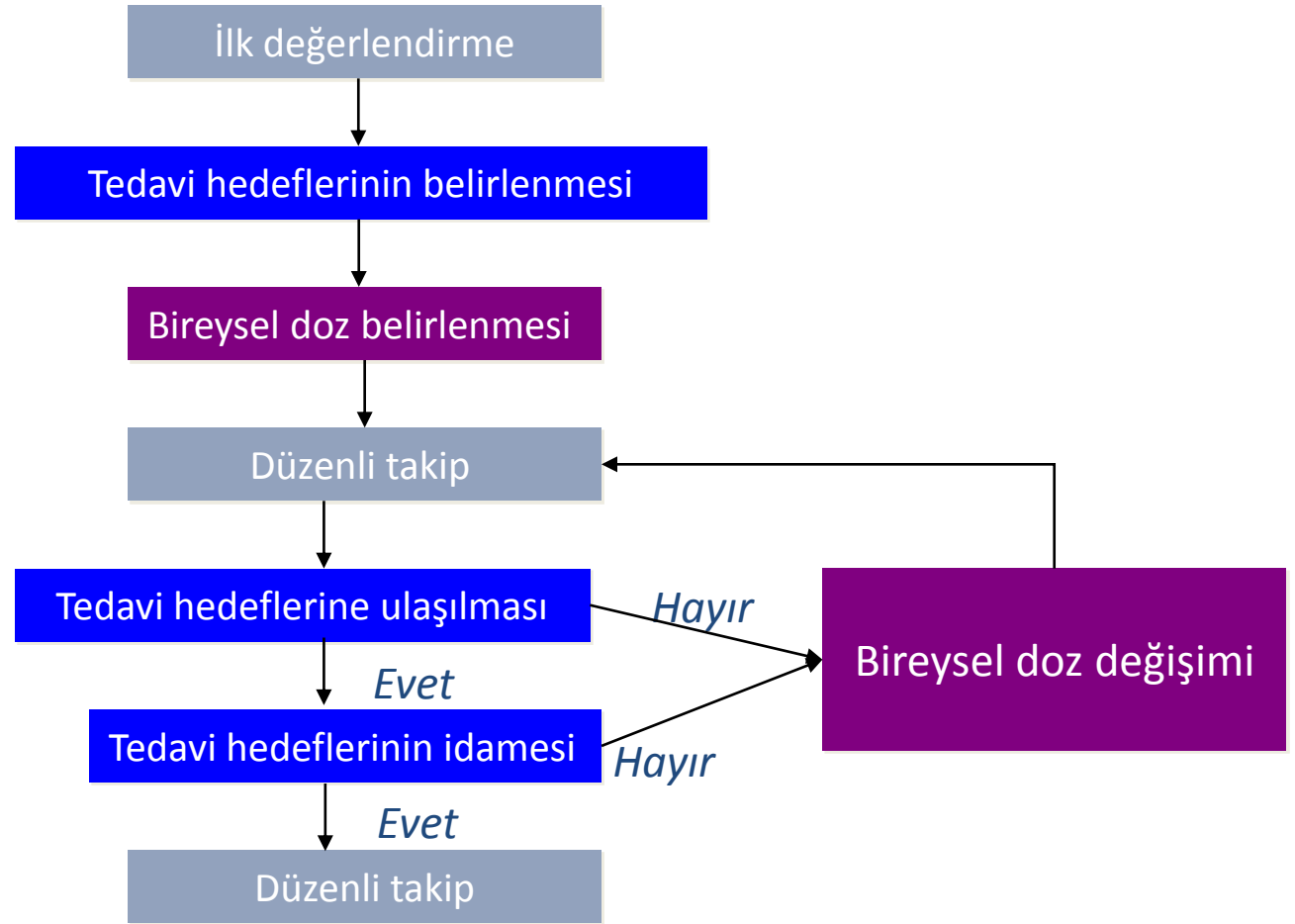
**Sabrınız için teşekkürler
Soru ve katkılarınız.....**



Genetik kusura bağlı olarak asit- β glukozidaz enzim aktivitesinde azalma



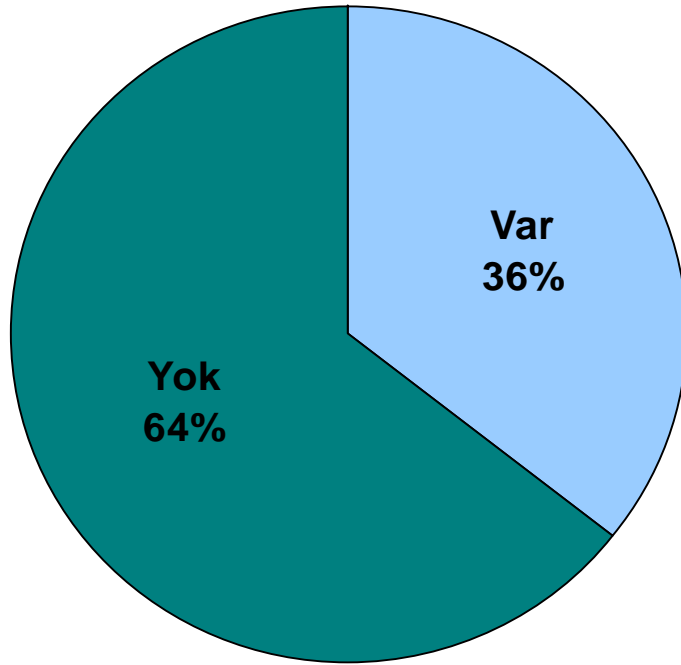
Gaucher Hastalığının İzlem ve Yönetim Algoritması



Tip 1 Gaucher Hastalığının Klinik Semptomları

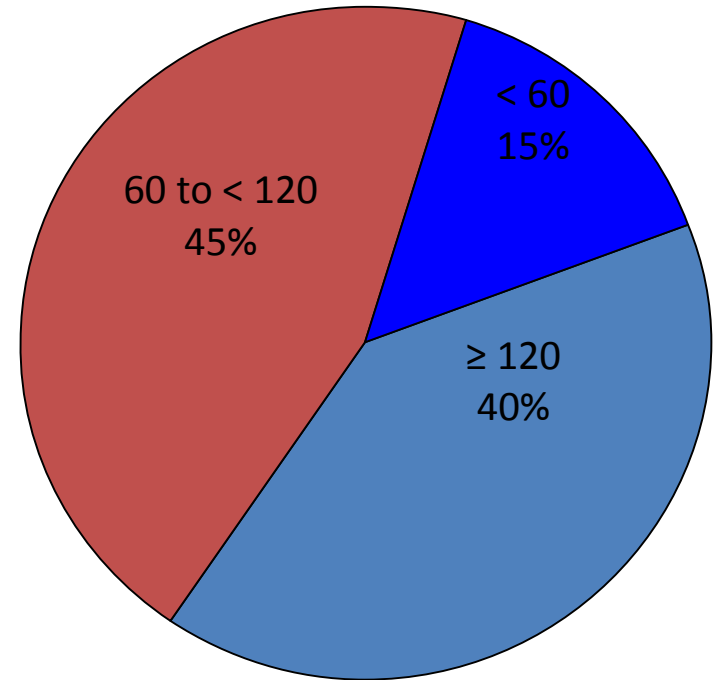
Tanı Sırasında Hematolojik Semptomlar

Anemi



Thrombositopeni

(trombosit sayısı $\times 10^3/\text{mm}^3$)
[splenektomi geçirmemiş hastalar]



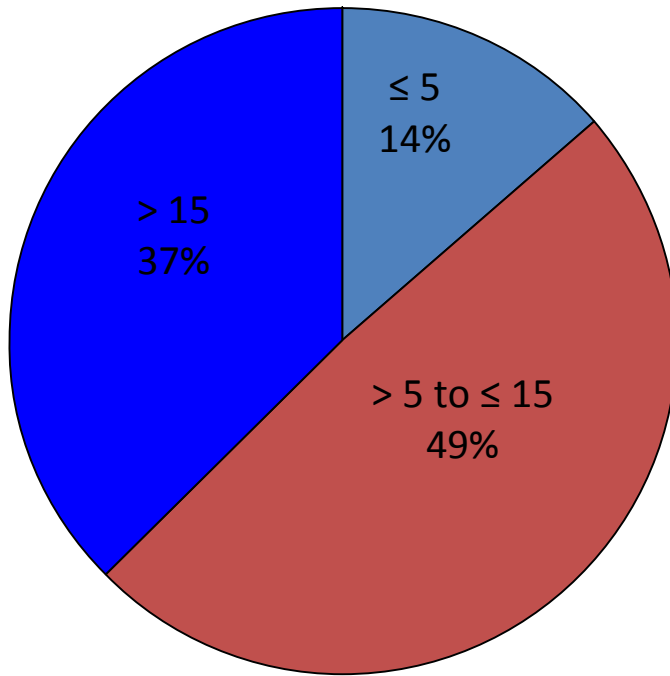
Gaucher Registry, 2005 Annual Report



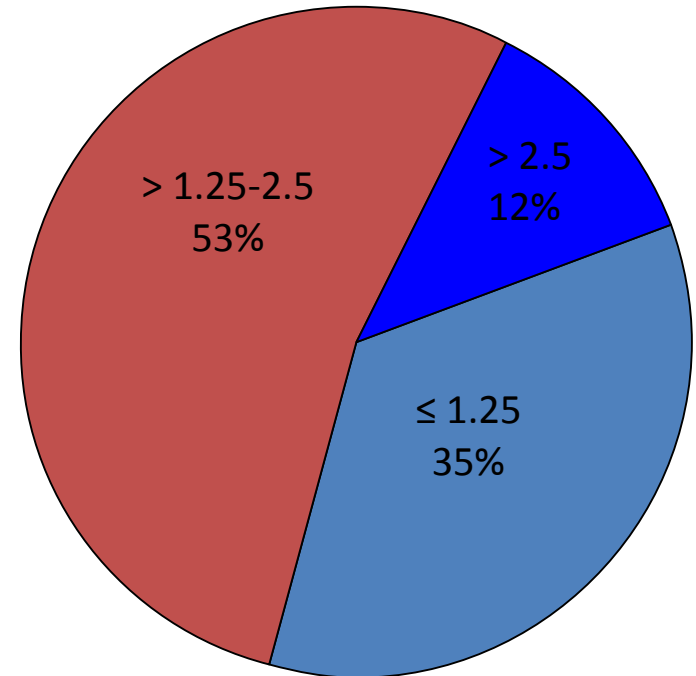
Tip 1 Gaucher Hastalığının Klinik Semptomları

Organ Tutulumu

Splenomegali



Hepatomegali



Gaucher Registry, 2005 Annual Report



58 Yaşında Bayan Hasta

Yaş 20

Hepato-splenomegali bulgusu ve yüksek karaciğer enzimleri
Yapılan testler negatif bulunmuş: splenektomi yapılmış.
Çocukluk döneminde kronik kemik ağrısı
Osteomyelit tanısı

Yaş 26

Kriptojenik siroz tanısı

Yaş 58

Ciddi anemi ve trombositopeniye bağlı hemorajik ataklar
Kemik iliği incelemesi: Gaucher hücreleriyle tamamıyla infiltrasyon
Glukoserebrosidaz enzim aktivite analizi ile Tip 1 Gaucher hastalığı tanısı
Kronik kolestatik karaciğer hastalığı ve başlangıç safhasında kemik iliği yetersizliği



İlerleyici kemik hastalığı, karaciğer hastalığı ve sonuçta kemik iliği yetmezliği ile birlikte 38 yıl boyunca hastaya tanı konamadı.

35 Yaşında Bayan Hasta

Yaş 11 Bel ağrısı şikayetleri + birkaç hafta süre ile ortopedik alçı

Yaş 26 Kız kardeşte Gaucher hastalığı tanısı.
Aile taraması vasıtasıyla 26 yaşında Gaucher tanısı konmuş.
Hafif splenomegali
Hemoglobin 13.0 g/dL
Trombosit 135.000/ μ L
İskelet tutulumu değerlendirilmemiş.
Hafif asemptomatik Tip 1 Gaucher olduğu ve daha ileri takip gerektirmediği söylenmiş.



Yaş 30 Sol femurda ciddi kemik krizi akut olarak başlamış (Şekil 1)
Hemoglobin 10.3 g/dL
Trombosit 121.000/ μ L
Karaciğer hacmi $1.4 \times N$ + Dalak hacmi $7.5 \times N$
T7 vertebrada eski avasküler nekroz ve kompresyon kırığı (çocukluktaki bel ağrısının kaynaklandığı bölge).
MR : sol femur ve kalça boyunca akut avasküler nekroz
DEXA T skoru -2.8: Osteoporoz
ERT başlandı !!!

Yaş 30 Sol kalça replasmanı

Çocukluk döneminde avasküler nekroza bağlı bel ağrısı araştırılmamıştır. Erişkinlik döneminde aile taraması sonucunda Gaucher hastalığı tanısı konduğunda, sadece hafif hastalığa işaret eden dalak/karaciğer ve hematolojik parametreler üzerinde odaklanma nedeni ile altta yatan ciddi kemik hastalığı tanımlanmamıştır.

56 Yaşında Erkek Hasta



Yaş 56

Akut hepatit A'ya bağlı üst gastrointestinal semptomlarla gastroenteroloğa başvuruyor. Akut hepatit A ile uyşmayan hepatosplenomegali saptanıyor.

İleri değerlendirmede : belirgin splenomegali + 85.000 trombosit sayısı . (L, yüksek kitotriosidaz, normal hemoglobin düzeyleri ve osteopeni).

Kanda düşük asid β -glukosidaz aktivitesi ile Gaucher tanısı.

Gaucher hastalığı gastrointestinal semptomlarla birlikte olabilir. Akut hepatit A ve rastlantısal hepatosplenomegalisi olan 56 yaşındaki bu hastada, başlangıçta abdominal muayene ve uygun tetkiklerle Gaucher hastalığı olasılığı ortaya çıkarılabilir.

72 Yaşında Erkek Hasta



Yaş 60

Ciddi trombositopeni (immün trombositopeni (ITP) tanısı) nedeni ile takip ediliyordu.
Steroid tedavisine yanıt (-)

Daha önce diz yaralanması ve kalça ağrısı (kalça ağrısının diz yaralanmasına bağlı olduğu düşünülüyor)
Gastrointestinal kanama nedeni ile hospitalizasyon.

Yaş 72

İleri değerlendirmede : splenomegali + kalçada ilerlemiş avasküler nekroz + osteoporoz

Yanlış ITP tanısı gereksiz kronik kortikosteroid tedavisine ve sonuçta avasküler nekroz ve osteoporozu yol açmıştır.

Olgu 4 – 37 Yaş Kadın

- 37 yaşında kadın hasta
- Bel ve sırt ağrısı, sağ bacakta ağrı ve yürüme gücünü yakınmalarıyla polikliniğe başvuruyor
- Hastanın öz ve soy geçmişinde herhangi bir özellik yok

Osteoporoz Dünyasından (2005) 11 (3): 127-131



Hastalık Geçmişi;

- 5-6 yaşına kadar gelişim normal
- Yorgunluk yakınması – 7 yaşında tanı
- 20 yaşında splenomegali nedeniyle splenektomi uygulanmış
- 24 yaşında sol ayak bileğinde patolojik kırık
- 25 yaşında sırt ağrılarının başlamış, bir ay süreyle yürüme gücünü, torakal vertebralarda kompresyon kırıkları
- 4 ay önce bel ve sırt ağrısı, sağ diz ve kalça ağrısı başlamış
- Aktiviteyle ağrı artıyor
- Yürüme mesafesi kısalmış

Osteoporoz Dünyasından (2005) 11 (3): 127-131



Tedavi Öyküsü;

- 27 yaşında osteoporoz tedavisine başlamış
4 yıl bifosfonat ve kalsiyum preparatları

Osteoporoz Dünyasından (2005) 11 (3): 127-131



FM;

- Lomber hareketler tüm yönlere ağrılı ve kısıtlı,
- Dorsal ve lomber spinöz çıkıntılar tüm seviyelerde palpasyonla hassas,
- Lomber bölgede bilateral paravertebral kas spazmı
- Bilateral FABERE ve FADIR pozitif

Osteoporoz Dünyasından (2005) 11 (3): 127-131



Bulgular;

- DEXA L1-4 KMY 0,897 g/cm², T skoru -1,36, Z skoru -1,23 ve total femur KMY 0,684 g/cm², T skoru -2,43, Z skoru -2,32

Biyokimyasal incelemelerinde KFT ılımlı yükseklik harici patoloji yok

ALP: 183 U/L, serum Ca: 9.0 mg/dl, serum P: 5.3 mg/dl olarak bulundu. Parathormon seviyesi: 23.5 pg/ml, 25 OH D vitamin düzeyi 18 ng/mL, 24 saatlik idrarda kalsiyum seviyesi: 7500 mg/24 saat

Osteoporoz Dünyasından (2005) 11 (3): 127-131



Olgu 5 – 55 Yaş Kadın

- 34 yaşında hafif splenomegali ve trombositopeni referans edilmiş
- Ayrıca 6 ayı aşkın süredir menometroraji ve halsizlik tanımlıyormuş
- Önceden bir hastalığı yok
- Anne – baba akraba

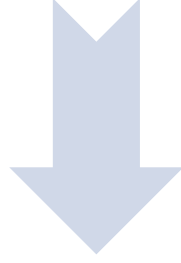


Olgu 5 – 55 Yaş Kadın

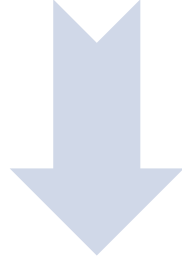
- İleri incelemede,
- Uzamış APTT zamanı, protrombin zamanı normal
- KFT normal



Sonradan meydana çıkan kemik ağrısı şikayeti



Kemik iliği aspirasyon/biopsisiinde görünen Gaucher hücreleri



Enzim aktivite düzeyi ve genetik analiz ile doğrulama

Olgu 5 – 55 Yaş Kadın

Şuanki durumu;

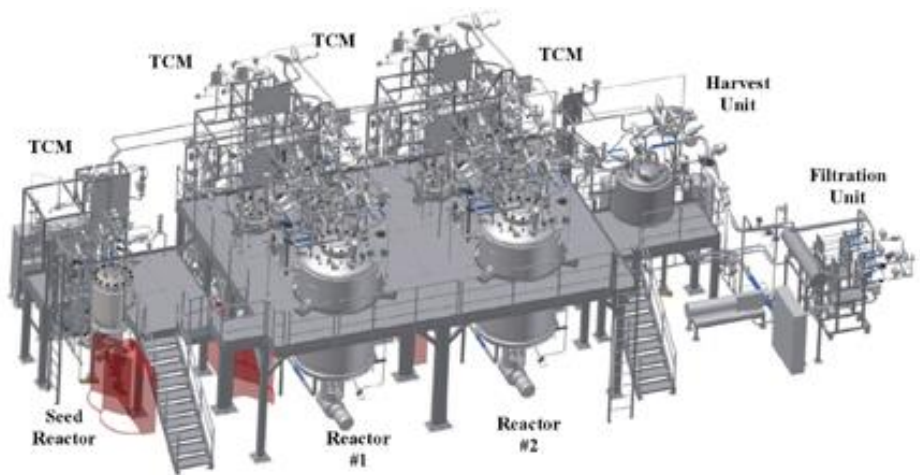
- Hasta ERT alıyor
- Asemptomatik
- Dalağı normal boyutta
- Kemik ağrısı yakınması yok



Rekombinant Glikoserebrosidaz'ın Üretimi: Cerezyme

- Bakteriden ilgili plazmid izole edilir
- Plazmid özel enzim ile kesilir
- Proteinin (insan glukoserebrosidazı) üreten gen plazmide yerleştirilir
- Plazmid enzimi üretecek hücreye (Çinli hamster over hücresi) yerleştirilir
- Bu hücreler enzimi üretir ve bu hücrelerden enzim toplanır.





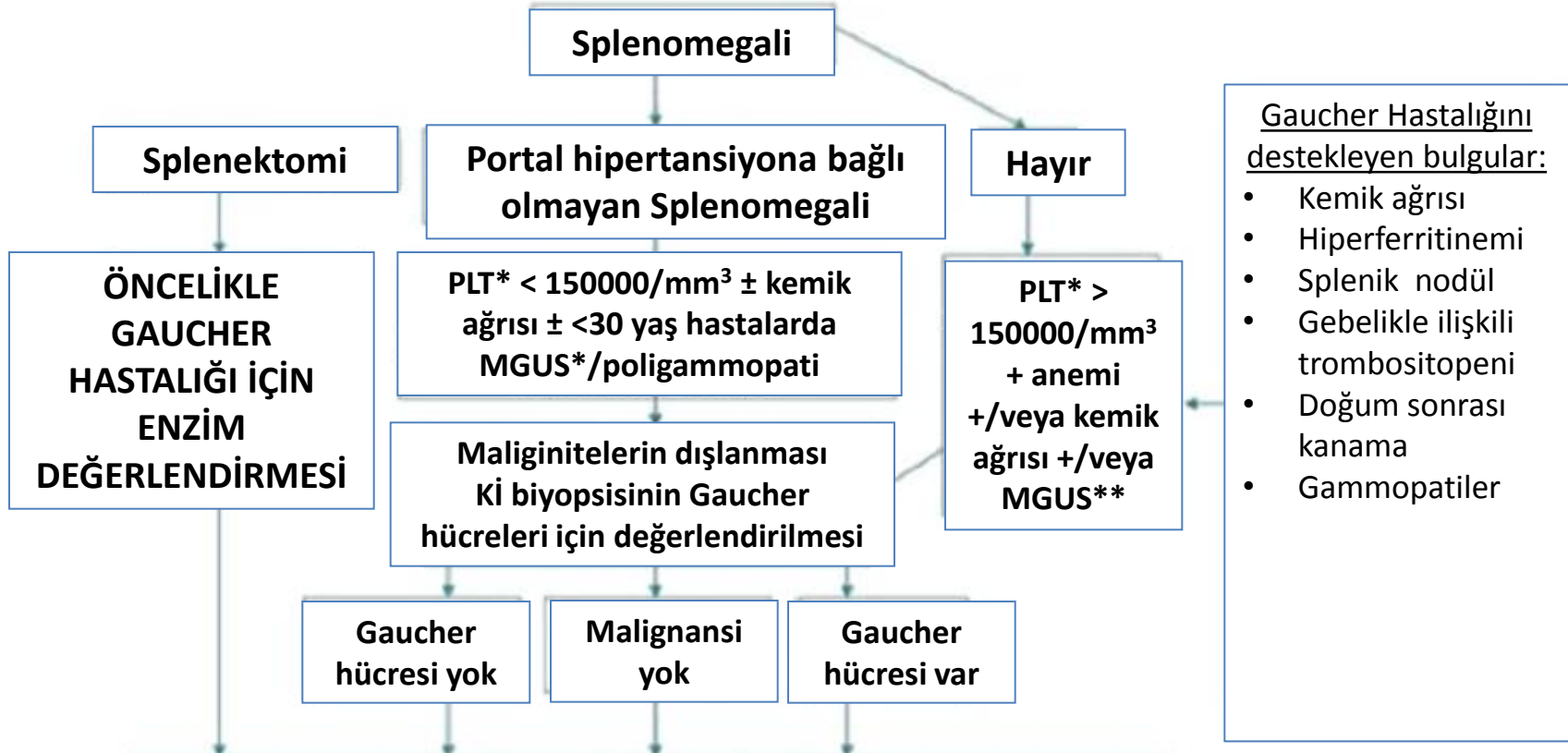
Gaucher Hastalığı Hematoloji Ayırıcı Tanı

- Trombositopeni ve splenomegali nedeniyle;
 - Hematolojik maligniteler (lösemi)
 - Bağışıklık sistemi bozuklukları
 - Karaciğer hastalıklarından ayrılmalı
- Splenomegalili nedenleri;
 - %57 lösemi&lenfoma
 - %19 enfeksiyon
 - %11 karaciğer hastalığı dışlanarak

Thomas et al. Diagnosing Gaucher disease: an on-going need for increased awareness amongst haematologists. Blood Cells Mol Dis. 2013 Mar;50(3):212-7.



Splenomegalili Olguda Gaucher Hastalığı?



Gaucher için Enzim Aktivite Değerlendimesi (Kuru kan örneği)