

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Sfingolipidoz Tanısı ile İzlediğimiz Olguların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Tuğba AKBAY KOÇAK, Şahin ERDÖL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Bu çalışmada sfingolipidoz tanısı ile izlediğimiz hastaların klinik, demografik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında sfingolipidoz tanısı ile izlediğimiz 34 hasta geriye yönelik olarak değerlendirilmiştir. Hastaların dosyalarından başvuru şikâyetleri tanı yaşları, son değerlendirme yaşları, cinsiyetleri, anne-baba arasındaki akrabalık düzeyi, kardeş ölüm öyküsü, enzim düzeyleri, genetik sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların son değerlendirme yaş ortalaması 17,9±18,4 yıl (dağılım 0,2-57 yıl), tanı alma yaş ortalaması 13,6±17,8 yıl (dağılım 0,1-56 yıl) olarak saptanmıştır. Sfingolipidoz tanısı ile izlediğimiz 34 hastadan 10'u (%29) Fabry hastalığı, 6'sı (%17) GM-1 gangliosidoz, 5'i (%15) metakromatik lökodistrofi, 4'ü (%12) Niemann Pick tip C, 3'ü (%9) GM-2 gangliosidoz, 2'si (%6) Gaucher, 2'si (%6) Niemann Pick tip A, 2'si (%6) Niemann Pick tip B hastalığı tanısı almıştır. Beş (%14,7) olgumuz exitus olmuştur. Olguların 21'i (%61,8) erkek, 13'ü (%38,2) kızdır. 20 (%58,8) olguda anne-baba arasında akrabalık öyküsü vardır. Hastaların tanı yaşı 1 ay ile 56 yıl arasındadır. Hastaların 15'inde (%44,1) ailede aynı hastalık tanılı birey, 8'inde (%23,5) ise kardeş ölüm öyküsü vardır. 24 (%70,5) hastada nöromotor gerilik, 11 (%32,3) hastada nöbet öyküsü vardır. Tüm olguların 13'ünde (%38,2) kardiyak tutulum, 12'sinde (%35,2) göz tutulumu vardır. Hastaların 15'inde (%44,1) hepatosplenomegali vardır. 8'i Fabry, 2'si Gaucher tanılı 10 (%29,4) hasta enzim replasman tedavisi almaktadır. Hastaların tanısı spesifik enzim düzeyleri ve genetik analiz ile kesinleştirilmiştir. Sonuç olarak, çalışmamızda Fabry hastalığı %29,4 ile en sık izlenen tiptir. Fabry tanısı ile izlenen bir hasta 5 yaşında iken göz bulgusu ile tanı almış olup, diğer hastaların tamamı erişkin yaşlarda tanı almıştır.

Anahtar Kelimeler: Sfingolipidoz. Enzim replasman tedavisi. Aile öyküsü.

Evaluation of the Cases We Followed with the Diagnosis of Sphingolipidosis: Single Center Experience

ABSTRACT

In this study, it was aimed to evaluate the clinical, demographic and laboratory data of the patients we followed up with the diagnosis of sphingolipidosis. Thirty-four patients who were followed up with the diagnosis of sphingolipidosis in Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Metabolism Diseases were evaluated retrospectively. Admission complaints, age at diagnosis, last evaluation age, gender, level of consanguinity between parents, sibling death history, enzyme levels, genetic results were recorded from the files of the patients. The mean age at the last evaluation of the patients was 17.9±18.4 years (range 0.2-57 years), and the mean age at diagnosis was 13.6±17.8 years (range 0.1-56 years). Of the 34 patients we followed with the diagnosis of sphingolipidosis, 10 (29%) Fabry disease, 6 (17%) GM-1 gangliosidosis, 5 (15%) metachromatic leukodystrophy, 4 (12%) Niemann Pick type C, 3 (9%) GM-2 gangliosidosis, 2 (6%) Gaucher, 2 (6%) Niemann Pick type A, 2 (6%) Niemann Pick type B disease were detected. 5 (14.7%) of our cases were died. Of the cases, 21 (61.8%) were male and 13 (38.2%) were female. There was a history of consanguinity between the parents in 20 (58.8%) cases. The age of diagnosis of the patients was between 1 month and 56 years. Fifteen (44.1%) of the patients had a family history of the same disease, and 8 (23.5%) had a sibling death. 24 (70.5%) patients had neuromotor retardation, 11 (32.3%) patients had a history of seizures. Cardiac involvement was present in 13 (38.2%) of all cases, and ocular involvement was found in 12 (35.2%) cases. Fifteen (44.1%) patients have hepatosplenomegaly. A total of 10 patients (%29.4), 8 of whom were diagnosed with Fabry and 2 with Gaucher, were receiving enzyme replacement therapy. The diagnosis of the patients was confirmed by specific enzyme levels and genetic analysis. In conclusion, Fabry disease was the most common type with 29.4% in our study. A patient followed up with the diagnosis of Fabry was diagnosed with ocular findings when she was 5 years old, and all of the other patients were diagnosed in adulthood.

Key Words: Sphingolipidosis. Enzyme replacement therapy. Family history.

Geliş Tarihi: 17.Kasım.2021
Kabul Tarihi: 12.Nisan.2022

Dr. Tuğba AKBAY KOÇAK
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Metabolizma Bilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0505 782 75 81
E-posta: drtugbaakbay@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:
Tuğba AKBAY KOÇAK: 0000-0002-0723-9685
Şahin ERDÖL: 0000-0003-4402-9609

Sfingolipidozlar; sfingolipid ve glikosfingolipidlerin lizozomal parçalanması için gerekli olan enzimlerin ya da enzimlerin çalışması için gerekli aktivatör proteinlerin eksikliği sonucu işlevini yapamaması ile ortaya çıkan hastalık grubudur. Sonuç olarak, kusurlu hidrolitik enzimin substratı tam olarak parçalanmaz ve zamanla lizozom içinde birikir¹. Lizozomal depo hastalıklarında klinik heterojendir ve rezidüel enzim aktivitesinin hastalık şiddeti ve dolayısıyla prognoz üzerinde büyük bir etkisi vardır^{2,3}. Bu hastalıkların infantil formlarında rezidüel enzim aktivitesi çok azdır ya da hiç yoktur ve en şiddetli patolojiyi sergiler. Yetişkin başlangıçlı formlarında yüksek rezidüel enzim aktivitesi vardır ve hastalık daha yavaş ilerler. Juvenil başlangıçlı varyantlar, orta düzeyde bir klinik fenotipe sahiptir. Fabry hastalığı hariç diğer tüm sfingolipidozlar otozomal resesif kalıtılırken, Fabry hastalığı X'e bağlı kalıttır. Sfingolipidozlar; nörolojik ve kardiyak bulgular, böbrek yetmezliği, hepatosplenomegali, cilt bulguları gibi çok farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilir. Bu çalışmada sfingolipidoz tanısı ile izlediğimiz hastaların klinik özellikleri incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalında sfingolipidoz tanısı ile izlediğimiz 34 hasta geriye yönelik olarak değerlendirilmiştir. Çalışma için 26.05.2021 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2021-6/49 karar numarası ile etik kurul onamı alınmıştır. Hastaların dosyalarından ilk başvuru şikâyeti, cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum şekli, anne-baba akrabalığı, aile öyküsü, tanı alma yaşı, sistemik bulguları (organomegali varlığı, kalp ve göz bulguları, nöbet, nöromotor gerilik varlığı), enzim düzeyleri, genetik sonuçları elde edildi. Klinik, demografik ve laboratuvar verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel analiz

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılıp, SPSS (Statistical Package for Social Science) sürüm 22,0 paket programı kullanılarak istatistiksel analizleri yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak gösterildi. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde değerleri ile sunuldu.

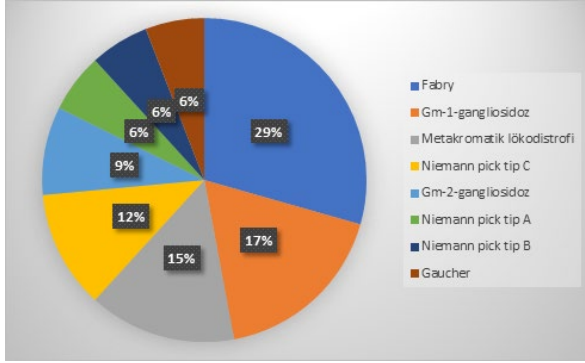
Bulgular

Hastaların tanı alma yaşları 13,6±17,8 yıl (dağılım 0,1-56 yıl), son değerlendirme yaş ortalaması ise 17,9±18,4 yıl (dağılım 0,2-57 yıl) olarak saptanmıştır

(Tablo I). Sfingolipidoz tanısı ile izlediğimiz 34 hastadan 10'u (%29) Fabry hastalığı, 6'sı (%17) GM-1 Gangliosidoz, 5'i (%15) Metakromatik Lökodistrofi, 4'ü (%12) Niemann Pick tip C, 3'ü (%9) GM-2 gangliosidoz (2'si Tay Sachs 1'i Sandhoff hastalığı), 1'i (%3) Gaucher tip 1,1'i (%3) Gaucher tip 2, 2'si (%6) Niemann Pick tip A, 2'si (%6) Niemann Pick tip B hastalığı tanısı almıştır. Beş (%14,7) olgumuz hayatını kaybetmiştir. Hayatını kaybeden hastalarımızın 2'si Niemann pick tip C, 2'si GM-1 gangliosidoz, 1'i Tay sachs tanılıdır. Olguların 21'i (%61,8) erkek, 13'ü (%38,2) kızdır. Hastaların doğum ağırlığı 1240-4700 gram arasında izlenmiştir. 20 (%58,8) olguda anne-baba arasında akrabalık öyküsü vardır. Hastaların tanı yaşı 1 ay ile 56 yıl arasındadır. Hastaların 15'inde (%44,1) ailede aynı hastalık tanılı birey, 8'inde (%23,5) ise kardeş ölüm öyküsü vardır. 24 (%70,5) hastada nöromotor gerilik, 11(%32,3) hastada ise nöbet öyküsü vardır. Fabry hastalığı tanılı olgularda ilk bulgu olarak %60'ında ellerde ayaklarda yanma-ağrı, %50'sinde proteinüri, %20'sinde anjiokeratom mevcuttur. Fabry hastalığı tanılı 2 olguda nöromotor gerilik vardır, bir olgu 26 yaşında iken geçirilmiş enfarkt öyküsü olan, diğer olgu ise nöromotor gerilik nedeni ile araştırılmakta iken gözde vorteks keratopati saptanması ile tanı alan 6 yaşında bir hastadır. GM-1 gangliosidoz tanılı hastaların tamamında başvuruda nöromotor gerilik, %66'sında ise hipotoni ve hepatosplenomegali mevcuttu. Metakromatik lökodistrofi tanılı hastaların tamamının başvuru şikâyeti yürüme bozukluğu ve kazanılmış becerilerin kaybı idi. Niemann Pick A-B ve Gaucher tanılı hastaların tamamı hepatosplenomegali ile başvurmuştu. Tüm olguların 13'ünde (%38,2) kardiyak tutulum vardır. En sık saptanan kardiyak bulgu sol ventrikül ve interventriküler septum hipertrofisi olup, Fabry hastalığı tanısı ile izlenen hastaların 6'sında (%60) saptanmıştır. Gm-1 Gangliosidoz tanılı 1(%16) ve Niemann Pick tip C tanılı 1 (%25) hastada da sol ventrikül hipertrofisi saptanmıştır. Diğer kardiyak bulgulardan sekundum ASD; Niemann Pick tip C tanılı 1(%25) ve Metakromatik Lökodistrofi tanılı 1 (%20) hastada saptanmıştır. Mitral yetmezlik ise; GM-1 Gangliosidoz tanılı 2(%33) ve Fabry tanılı 1(%10) hastada saptanmıştır. Tüm olguların 12'sinde (%35,2) göz tutulumu vardır. 5 olguda göz dibi muayenesinde japon bayrağı görünümü saptanmış olup bunlardan 2'si GM-1 Gangliosidoz, 1'i Niemann Pick tip A, 1'i Niemann Pick tip B ve 1'i Tay Sachs tanılıdır. 2 olguda vorteks keratopati saptanmıştır ve iki olgu da Fabry hastalığı tanılıdır. Metakromatik Lökodistrofi tanılı 2 olguda optik atrofi saptanmıştır. Gözde foveal halo saptanarak tarafımıza yönlendirilen 1 olgu Niemann Pick tip B tanısı almıştır. Niemann pick tip C tanılı 1 hastada nistagmus ve Gaucher tip 3 tanılı 1 hastada strabismus saptanmıştır. 1 Niemann pick tip B ve 1 Fabry tanılı 2 olgu göz muayenesi sırasında

Sfingolipidoz Tanısı ile İzlediğimiz Olgular

şüphelenilerek tarafımıza yönlendirilmiş ve bu şekilde tanı almıştır. Hastaların 15'inde (%44,1) hepatosplenomegali vardır. 8'i Fabry, 2'si Gaucher hastalığı tanımlı 10 (%29,4) olgu enzim replasman tedavisi almaktadır. Enzim alan hastalarda alerjik reaksiyon görülmemiştir. Hastaların tanısı spesifik enzim düzeyleri ve genetik analiz ile kesinleştirilmiştir (Şekil 1, Tablo II).



Şekil 1.

Tanılara göre hastaların dağılımı

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri.

Klinik özellik	Hasta sayısı (n:34)
Cinsiyet (K/E)	13/21
Gebelik haftası	28-41
Doğum ağırlığı (gr)	1240-4700
Tanı yaşı ortalaması, yıl (± SS)	17,9 (±18,4)
Akraba evliliği	20/34 (%58,8)
Kardeş ölüm öyküsü	8/34 (%23,5)

Tartışma ve Sonuç

Sfingolipidozlar, genetik mutasyonların sfingolipid substratlarının lizozomal degradasyonu için gerekli olan enzimlerde fonksiyonel eksikliklere yol açtığı kalıtsal hastalıklardır. Lizozomlarda biriken sfingolipidler çeşitli sistemlerde bulgulara yol açar. Sfingolipidozlar, hastalığın başlangıç zamanına ve enzim seviyelerine göre infantil, juvenil ve erişkin tip olarak sınıflandırılabilir.

Bu çalışmada; Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalında sfingolipidoz tanısı ile izlediğimiz 34 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. En sık Fabry

Tablo II. Hastaların klinik özellikleri.

Tanı	Cinsiyet-erkek(%)	İlk Semptom (%)	Tanı Yaşı Ort (min-maks)	Akrabalık n(%)	Kardeş Ölümü n(%)	Nöromotor Gelişim Geriliği n(%)	Göz Bulgusu n(%)	EKO Bulgusu n(%)
Fabry hast. n:10	6 (%60)	Eller-ayaklarda yanma 6(%60) Proteinüri 5(%50) Anjiokeratom 2(%20) Aile öyküsü 7(%70)	34,2 yaş (6-56 yaş)	1(%10)	1(%10)	2(%20)	2(%20)	7(%70)
GM-1 n:6	1 (%16)	Nöromotor gerilik 6(%100) Hipotoni 4(%66) Hepatosplenomegali 4(%66)	13,1 ay (1-24 ay)	4(%66)	2(%33,3)	6(%100)	3(%50)	2(%33,3)
NPC n:4	2 (%50)	Hepatosplenomegali 3(%75) Uzamış sarılık öyküsü 3(%75) Kolestaz 3(%75) Ataksi 1(%25) Nöromotor gerilik 4(%100)	48,2 ay (2 ay-15 yaş)	4(%100)	1(%25)	4(%100)	0	2(%50)
Gaucher hast. n:2	2 (%100)	Hepatosplenomegali 2(%100) Uzamış sarılık 1(%50)	27 ay (18-36 ay)	2(%100)	0	1(%50)	1(%50)	1(%50)
MLD n:5	3 (%60)	Yürüme bozukluğu 5(%100) Kazanılmış beceri kaybı 5(%100) Gözlerde kayma 1(%20)	11,8 yaş (1,6-49 yaş)	3(%60)	2(%40)	5(%100)	2(%40)	1(%20)
Niemann pick tip A n:2	2 (%100)	Hepatosplenomegali 2(%100) Büyüme geriliği 2(%100) Nöromotor gerilik 2(%100)	24 ay (18-30 ay)	2(%100)	0	2(%100)	1(%50)	0
Niemann pick tip B n:2	2 (%100)	Hepatosplenomegali 2(%100) Görme bozukluğu 1(%50)	13,5 yaş (1-26 yaş)	2(%100)	0	1(%50)	2(%100)	0
GM-2 n:3	3 (%100)	Nöromotor gerilik 3(%100) Hipotoni 1(%33,3) Nöbet 2(%66,6) Büyüme geriliği 3(%100)	13 ay (6-18 ay)	2(%66,6)	2(%66,6)	3(%100)	1(%33,3)	0

NPC, Niemann pick tip C; MLD, Metakromatik lökodistrofi.

hastalığı ve GM-1 gangliosidoz saptanmıştır. Sfingolipidozlar farklı ülkelerde farklı sıklıkta görülmektedir. Sfingolipidozlardan en sık saptananlar Fabry ve Gaucher hastalığı olarak bilinmektedir. Türkiye’de 2004 yılında yapılan bir çalışmada Özkara ve arkadaşları Türk toplumunda sfingolipidozların insidansını 100.000 canlı doğumda 4,6 olarak bildirmiştir⁴. Aynı çalışmada 300 sfingolipidoz olgusu incelenmiş, en sık metakromatik lökodistrofi (%31) tespit edilmiştir, Fabry hastalığı sıklığı ise %0,3 oranında bulunmuştur⁴. Fabry hastalığı çalışmamızda %29 oranla en sık saptanan tiptir. Fabry hastalığı prevelansı Avustralya’da yapılan bir çalışmada 1:117.000 olarak bildirilmiştir⁵. İtalya’da yenidoğan taramasında enzim düzeyi bakılarak yapılan bir çalışmada ise sıklık 1:3100 olarak bildirilmiştir⁶. Hastalıkla ilgili farkındalığın artması ile birlikte aile taramaları, böbrek yetmezliği-hipertrofik kardiyomyopati-serebral inme bulguları olan hastaların taranması, enzim analizi ve genetik analizin yaygınlaşması ile insidansı son yıllarda artmıştır. Fabry hastalığı komplikasyonlarının spesifik olmayan doğası ve Fabry hastalığı olan kadınların %50 asemptomatik olabileceği düşünülürse teşhis edilmemiş birçok hastanın olması muhtemeldir. Gaucher hastalığı en sık Askenazi Yahudilerinde görülmekte olup, prevelansı 850’de 1 (118/100.000) iken, diğer toplumlarda 1-2/100.000 olduğu tahmin edilmektedir⁷. Gaucher hastalığı çalışmamızda en az saptanan tiplerden olup, %6 oranında bulunmuştur.

Hastalarımızın başvuru şikâyetleri; Fabry’de ellerde ayaklarda yanma, ağrı, proteinüri, böbrek yetmezliği idi. Niemann pick tip A-B ve Gaucher tanılı hastalarımızın tamamının ilk başvuru şikayeti hepatosplenomegali idi. GM-1 gangliosidoz, GM-2 gangliosidoz, Niemann pick tip C ve Metakromatik Lökodistrofi tanılı hastalarımızın tamamında başvuruda nörolojik bulgular vardı ve aynı zamanda kardeş ölüm öyküsü ön planda idi. Sfingolipidozlar gibi depo hastalıkları doğumda normal görünümde olup, zamanla bulgular gelişir. Erken infantil dönemden yetişkin döneme kadar bulgular çeşitli şiddette karşımıza çıkabilmektedir. Çalışmamızda en erken tanı alan hastamız, GM-1 gangliosidoz tanılı kardeş ölüm öyküsü olan 1 aylık olgudur. En geç tanı alan hastamız ise oğlunda Fabry hastalığı saptanması üzerine aile taraması ile 56 yaşında tanı almıştır. Fabry hastalığı, bulguları erişkin yaşlarda geliştiğinden erişkin dönemde tanı alan bir hastalıktır. Fabry hastalığı tanısı alan bir hastamız 6 yaşında iken göz muayenesinde vortex keratopati saptanması üzerine yapılan analizlerle tanı almıştır. Hastalarımızın %44,1’inde hastalık açısından pozitif aile öyküsü, %23,5’inde ise kardeş ölüm öyküsü vardır. Aile bireylerinin ilgili klinik bulgular açısından sorgulanması ve hastalık taraması yapılması erken tanı ve asemptomatik hafif formların saptanmasında yol gösterici olacaktır.

Sfingolipidozlarda enzim replasman tedavisi Gaucher hastalığı ve Fabry hastalığında uygulanmaktadır. Fabry hastalığı için, agalsidase- α ve β isimli iki preparat kullanılmaktadır. Enzim tedavisinin Gb3 klirensine, ağrının iyileşmesine ve uzun süreli tedavilerde komplikasyonların ortaya çıkmasının azaltılmasına yardımcı olduğu tespit edilmiştir^{8,9}. Bununla birlikte, her iki enzimin de serebral, renal ve kardiyak hastalık belirtileri üzerine sınırlı etkileri vardır¹⁰. Gaucher hastalığı için enzim tedavisi tüm tiplerinde kullanılmaktadır. Rekombinant enzimler kan beyin bariyerini geçemedikleri için tip 2 ve 3 Gaucher hastalığının nörolojik belirtilerini iyileştiremezler ancak visceral bulgular ve hematolojik parametreler üzerine etkindir¹¹. Gaucher tip 1 hastaları enzim replasman tedavisine iyi yanıt verir. Enzim uygulamasından sonraki altı ay içinde azalmış dalak hacmi, trombosit ve hemogloblin düzeyinde artış, iskelet ağrısında azalma gözlenmiştir¹². Enzim replasman tedavilerinde alerjik yan etkiler görülebilmektedir. Çalışmamızda enzim replasman tedavisi alan 10 hastamızın hiçbirinde alerjik reaksiyon izlenmemiştir, hastalık enzim tedavisi ile stabildir.

Enzim replasman tedavilerinin ortalama maliyeti 50.000-200.000\$/yıl arasında değişse de, bugüne kadarki en etkili tedavilerdir. Bununla birlikte, santral sinir sistemi tutulumu olan hastalıklarda tedaviye yönelik en büyük engel, verilen enzimin kan beyin bariyerini geçememesidir¹³. Metakromatik lökodistrofi için bir klinik deneyde denendiği gibi, uygulama sıklığının ve dozun artırılması bu engeli ortadan kaldırmaz¹⁴. Nörolojik bulgularla seyreden Niemann-Pick tip A ve C hastalığı, Gaucher hastalığı tip 2 ve 3, GM1 gangliosidoz, Sandhoff hastalığı, metakromatik lökodistrofi (MLD), Krabbe hastalığı ve diğer birçok lizozomal ilişkili nöropati için enzim replasman tedavisinin faydası kısıtlıdır. Hematopoetik kök hücre nakli (HCST) tedavide denenmiştir fakat morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olması tedavide kullanımını kısıtlamaktadır. Haploidentik donörlerde daha yüksek greft reddi riski olması nedeniyle, heterozigot bir ebeveynin donör olması ise daha düşük donör hücre kaynaklı enzim aktivitesi nedeniyle daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilebilir¹⁵. HSCT yapılan 24 MLD hastası ile HSCT yapılmamış 41 MLD hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada HSCT sonrası hastalığın stabil kaldığı, ilerlemesinin yavaşladığı bildirilmiş fakat mortalite oranlarında farklılık saptanmamıştır¹⁶. Çalışmamızda hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastamız yoktur.

Sonuç olarak, çalışmamızda Fabry hastalığı en sık saptanan tiptir. Hastaların önemli bir kısmında anne baba arasında akrabalık ve ailede aynı hastalıklı birey olması bu hastalıkların tanısında anamnezin önemini artırmaktadır. Nöromotor gerilik, kazanılmış becerilerin kaybı, organomegali, el ve ayaklarda yanma en sık karşılan semptom ve bulgular olmuştur.

Sfingolipidoz Tanısı ile İzlediğimiz Olgular

Multisistemik hastalıklar olduğundan hastalık ile ilgili farkındalığın artması, hastalık semptomları ile başvuru branşlardaki hekimlerin bilgilendirilmesi ve eğitimi sfingolipidozların tanı alabilmesi için gereklidir. Bu hastalık grubunun tedavileri çok yüz güldürücü olmaması sebebiyle bu hastalıkların önlenmesinde PGD (Preimplantasyon Genetik Tanı) oldukça önemlidir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 26 Mayıs 2021
Karar No: 2021-6/49

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: Ş.E., T.A.K.; Veri toplama ve işleme: T.A.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: Ş.E., T.A.K.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: T.A.K., Ş.E

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale için finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Neufeld EF. Lysosomal storage diseases. *Annu Rev Biochem.* 1991;60:257-80.
2. Conzelmann E, Sandhoff K. Biochemical basis of late-onset neuropilidoses. *Dev Neurosci.* 1991;13(4-5):197-204.
3. Leinekugel P, Michel S, Conzelmann E, Sandhoff K. Quantitative correlation between the residual activity of beta-hexosaminidase A and arylsulfatase A and the severity of the resulting lysosomal storage disease. *Hum Genet.* 1992 Mar;88(5):513-23.
4. Ozkara HA, Topçu M. Sphingolipidoses in Turkey. *Brain Dev.* 2004 Sep;26(6):363-6.
5. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999 Jan 20;281(3):249-54.
6. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al, High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006 Jul;79(1):31-40.
7. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology.* 2017 Mar;22(2):65-73.
8. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al, International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med.* 2001 Jul 5;345(1):9-16.
9. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al, Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007 May;18(5):1547-57.
10. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, et al, Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation.* 2009 Feb 3;119(4):524-9.,
11. Beck M. Treatment strategies for lysosomal storage disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2018 Jan;60(1):13-18.
12. Van Dussen L, Biegstraaten M, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Modelling Gaucher disease progression: long-term enzyme replacement therapy reduces the incidence of splenectomy and bone complications. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Jul 24;9:112.
13. Muro S. Strategies for delivery of therapeutics into the central nervous system for treatment of lysosomal storage disorders. *Drug Deliv Transl Res.* 2012 Jun 1;2(3):169-86.
14. Í Dali C, Groeschel S, Moldovan M, et al, Intravenous arylsulfatase A in metachromatic leukodystrophy: a phase 1/2 study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 Jan;8(1):66-80.
15. Biffi A, Montini E, Lorioli L, et al, Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science.* 2013 Aug 23;341(6148):1233-158.
16. Groeschel S, Kühl JS, Bley AE, et al, Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Juvenile Metachromatic Leukodystrophy Compared With Nontransplanted Control Patients. *JAMA Neurol.* 2016 Sep 1;73(9):1133-40.

