

Otrzymano: 25-08-2012  
Akceptowano: 29-08-2012  
Opublikowano: 23-09-2012

# Choroba Gauchera - problem diagnozy oraz ocena skuteczności leczenia enzymatycznego. Prezentacja 4 przypadków

## Gaucher's disease – diagnostic challenges and efficacy assessment of Enzyme Replacement Therapy. Report of 4 cases

Michał Jędrzejek<sup>1</sup>, Katarzyna Wiślińska<sup>2</sup>, Grzegorz Świder<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wybrzeże L. Pasteura 1, 50–367 Wrocław, PL,

<sup>2</sup> Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Al. Racławickie 1, 20–059 Lublin, PL,

<sup>3</sup> Kliniczny Oddział Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Endokrynologii z Pracownią Medycyny Nuklearnej, Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie, ul. Lwowska 60, 35–301 Rzeszów, PL

<b>Wstęp:</b>	<b>Streszczenie</b> Choroba Gauchera jest rzadką chorobą metaboliczną, wywołaną genetycznie uwarunkowanym niedoborem lub brakiem aktywności lizosomalnej $\beta$ -glukocerebrozydazy. Dochodzi wówczas do spichrzania glukocerebrozydu, co niesie za sobą kliniczne następstwa. Na podstawie historii czterech pacjentów z chorobą Gauchera oraz obecnego stanu wiedzy rozważyliśmy problem diagnozy oraz dokonaliśmy oceny skuteczności standardowej terapii.
<b>Opis przypadku:</b>	Opisujemy historię czterech pacjentów z chorobą Gauchera: dwóch z typem I i dwóch z typem III. Wszyscy zostali zakwalifikowani do enzymatycznej terapii substytucyjnej (ERT). Przedstawiamy cztery obrazy kliniczne, które różni czas diagnozy, a łączy odpowiedź na leczenie.
<b>Wnioski:</b>	Rzadkość występowania choroby Gauchera oraz brak patognomoniczności objawów często są przyczyną późnej diagnozy. Moment pojawienia się i tempo progresji objawów stanowią czynnik różnicujący z chorobami o podobnym obrazie klinicznym. U wszystkich pacjentów można zaobserwować korzystny wpływ leczenia enzymatycznego (ERT), bez względu na moment wdrożenia leczenia.
<b>Słowa kluczowe:</b>	choroba Gauchera, enzymatyczna terapia zastępcza
<b>Background:</b>	<b>Abstract</b> Gaucher's disease (GD) is a rare metabolic disorder of genetic origin, which is caused by deficiency in activity of lysosomal beta-glucocerebrosidase enzyme or even a complete lack of it. Abnormal behavior of this enzyme results in storage of glucocerebroside in various parts of human body, which in turn causes a number of clinical symptoms. Based on clinical history of four patients afflicted by Gaucher's disease and on currently available knowledge about the disease an analysis of diagnostic problems and of standard therapy effectiveness was conducted.
<b>Case Report:</b>	This article describes clinical history of four patients suffering from Gaucher's disease: 2 with type I and 2 with type III. In all of four cases the Enzyme Replacement Therapy (ERT) was administered. Each of the patients had a similar set of symptoms, different time of diagnosis and all of them had shown consistently positive response to the treatment.
<b>Conclusions:</b>	The rarity of Gaucher's disease along with absence of any pathognomonic symptoms make this disease hard to diagnose and in result bring about late diagnosis. The factors that distinguish GD from other diseases that demonstrate similar clinical signs are the moment of appearance of symptoms and the way they progress. It was observed that all patients respond positively to ERT regardless of the moment of its introduction.
<b>key words:</b>	Gaucher's disease, enzyme replacement therapy
<b>Adres pocztowy:</b>	Michał Jędrzejek, ul. Bohaterów 44/10, 35–112 Rzeszów, e-mail: michaljedrzejek@gmail.com

## Wstęp

Choroba Gauchera jest rzadką chorobą metaboliczną, wywołaną genetycznie uwarunkowanym niedoborem lub brakiem aktywności lizosomalnej  $\beta$ -glukocerebrozydazy. Dochodzi wówczas do gromadzenia (spichrzania) nierozłożonego glukocerebrozydu [1]. Klinicznie choroba manifestuje się powiększeniem wątroby i śledziony, niedokrwistością, małopłytkowością oraz dolegliwościami ze strony układu kostnego. W niektórych postaciach dochodzi również do zajęcia centralnego układu nerwowego. Wyróżnia się 3 typy choroby według kryterium braku (typ I) lub obecności (typ II i III) objawów neurologicznych. Postać nieneuropatyczna choroby (typ I) występuje najczęściej [2]. Od ponad 20 lat dostępne jest leczenie przyczynowe, które polega na substytucji egzogennej  $\beta$ -glukocerebrozydazy [1].

Obraz kliniczny choroby przypomina obraz niektórych chorób spichrzeniowych (np. choroby Niemann–Picka), a także hematologicznych. Mimo, że wielu chorych prezentuje objawy już od dzieciństwa, większość z nich zostaje zdiagnozowana oraz jest leczona dopiero w wieku dorosłym. W związku z tym w niniejszej pracy podjęliśmy problem diagnozy choroby Gauchera, a także oceniliśmy wyniki leczenia na podstawie analizy historii czterech pacjentów oraz aktualnego stanu wiedzy.

## Opis choroby Gauchera

### Etiologia

Patogenne mutacje w genie lizosomalnej  $\beta$ -glukocerebrozydazy warunkują głęboki niedobór lub całkowity brak jej aktywności [1, 3]. Dwie najczęstsze, spośród ponad 300 zidentyfikowanych [4], to: N370S oraz L444P. Mutacja N370S zapewnia wystarczającą dla neuronów aktywność resztkową enzymu i chroni przed postacią neuropatyczną, w przeciwieństwie do mutacji L444P, która w układzie homozygotycznym wywołuje tę postać [1, 5]. Choroba jest dziedziczona autosomalnie recesywnie [2].

### Epidemiologia

Występowanie postaci nieneuropatycznej choroby (typ I) w populacji ogólnej ocenia się na 1:40 000 (grupą predysponowaną są Żydzi Aszkenazyjscy, u których choroba występuje znamiennej częściej – od 1:855 do 1:1000). Żadna grupa etniczna nie ma zwiększonej predyspozycji względem typu II choroby, który występuje z częstotliwością ok. 1:100 000. Typ III choroby występuje panetycznie, nieco częściej w szwedzkiej grupie Norbotten (częstotliwość występowania ok. 1:50 000) [3, 5]. W Polsce aktualnie jest ok. 60 chorych z potwierdzoną chorobą Gauchera [6].

## Patomechanizm

Blok enzymatyczny w procesie hydrolizy glukocerebrozydu powoduje jego gromadzenie (spichrzanie) w lizosomach komórek układu siateczkowo–śródbłonkowego (makrofagach) [5]. Obciążone komórki (tzw. komórki Gauchera) powiększają się – ich średnica wynosi od 20 do 100  $\mu\text{m}$ , cytoplazma przyjmuje charakterystyczny wygląd „pomarszczonego papieru”, widoczne jest pojedyncze jądro lub kilka małych położonych obwodowo [7]. Tak zmienione komórki wydzielają szereg różnych cytokin, a także enzym chitotriozydazę, który jest markerem aktywacji makrofagów, odpowiedzialnej m. in. za spichrzanie glukocerebrozydu [1]. Komórki Gauchera można odnaleźć w wątrobie, śledzionie, szpiku kostnym, węzłach chłonnych, a także w płucach. W postaciach neuropatycznych choroby dodatkowym miejscem spichrzania sfingolipidu jest centralny układ nerwowy (OUN). Jednak w OUN spichrzanie nie dotyczy lizosomów – niezmetylizowany glukocerebrozyd gromadzi się w siateczce endoplazmatycznej, prowadząc do uszkodzenia kanałów wapniowych i w dalszej konsekwencji do śmierci neuronów. Niezależnie od miejsca gromadzenia glukocerebrozydu rozwija się dysfunkcja zajętej tkanki – klinicznie obserwuje się hepatomegalię, hipersplenizm oraz osteopatię, a w przypadku zajęcia ośrodkowego układu nerwowego także zaburzenia neurologiczne [1, 3, 5, 6].

## Obraz kliniczny

Na podstawie obrazu klinicznego wyróżnia się trzy typy choroby:

- typ I: bez objawów neurologicznych (postać dorosłych);
- typ II: ostra postać neurologiczna (postać niemowlęca);
- typ III: podostra postać neurologiczna (postać młodzieńcza).

### Typ I

Jest najczęściej występującą postacią choroby Gauchera (ok. 99% przypadków tej choroby), która przebiega z typowymi objawami trzewnymi, bez zajęcia układu nerwowego. Może ujawnić się w różnym wieku, choć najczęściej jest to okres dojrzewania. Zachowana jest resztkowa aktywność enzymu, stąd przebieg choroby jest łagodniejszy niż w pozostałych typach. Występują charakterystyczne objawy takie jak: hepatosplenomegalia, małopłytkowość (z wtórną skazą krwotoczną), niedokrwistość (z wtórnym osłabieniem) oraz zmiany kostne (ból kości, możliwe deformacje i złamania patologiczne) [2, 8]. Objawy ze strony układu oddechowego (nadciśnienie płucne) występują bardzo rzadko [9, 10].

### Typ II

Ostra postać neurologiczna, tzw. niemowlęca. Występują objawy trzewne, jednak dominują objawy neurolo-

giczne o szybkiej progresji (drgawki, zez, postępująca dysfunkcja psychomotoryczna, stridor w wyniku kurczu krtani), które prowadzą do wczesnego zgonu dziecka (1–2 r. ż.) [2].

### Typ III

Jest to postać neurologiczna podostra o charakterze pośrednim między typem I i II (tzw. postać młodzieńcza). Objawy rozwijają się zwykle w okresie dzieciństwa. Wyróżnia się dwa podtypy: IIIa oraz IIIb. W pierwszym przypadku stwierdza się postępującą miotonię oraz upośledzenie umysłowe, natomiast podtyp IIIb charakteryzuje izolowana postać nadjądrowego porażenia wzroku [2]. Występuje powiększenie wątroby i śledziony oraz deformacje kości (patologiczna kifoza kręgosłupa w odcinku piersiowym), a objawy neurologiczne są łagodniejsze i o wolniejszej progresji niż w typie II [5].

Niedawno opisano nową postać choroby Gauchera z zajęciem układu sercowo–naczyniowego, określaną jako typ IIIc choroby, który wiąże się z występowaniem mutacji D409H w genie glukocerebrozydazy w układzie homozygotycznym [5, 11]. Charakterystyczne w obrazie klinicznym są postępujące zwapnienia w obrębie aorty oraz zastawek serca (głównie zastawki mitralnej), przy braku innych objawów trzewnych (obecne objawy neurologiczne) [12].

### Diagnostyka

Historycznie podstawą ustalenia rozpoznania był obraz kliniczny oraz wykazanie obecności komórek Gauchera w bioptacie wątroby, materiale aspiracyjnym śledziony lub w szpiku kostnym. Obecnie niezbędne jest potwierdzenie diagnozy poprzez oznaczenie aktywności  $\beta$ -glukocerebrozydazy w leukocytach krwi obwodowej lub hodowanych fibroblastach skóry [1, 2]. Dodatkowe badania laboratoryjne ujawniają trombocytopenię, zaburzenia procesu krzepnięcia oraz niedokrwistość. W badaniu fizykalnym lub obrazowym widoczne jest powiększenie wątroby oraz śledziony, a także zmiany kostne [5, 8].

Możliwa jest także diagnostyka prenatalna choroby Gauchera, która polega na określeniu aktywności enzymu w kosmkach kosmówki lub w hodowlach komórek płynu owodniowego [2].

### Leczenie

Obecnie standardem leczenia choroby Gauchera jest enzymatyczna terapia zastępcza (ang. *enzyme replacement therapy ERT*), która jest dostępna od roku 1991. Początkowo wykorzystywano ludzką glukocerebrozydazę pozyskiwaną z łożysk i biochemicznie modyfikowaną – alglucerazę (Ceredase®). Modyfikacja była niezbędna, gdyż enzym był wychwytywany i rozkładany przez wątrobę. Odślonięcie reszt mannozowych umożliwiło dotarcie enzymu do lizosomów makrofagów (za pośrednictwem receptora mannozo–6–fosforanowego).

Obecnie stosowana jest imigluceraza (Cerezyme®) – analog ludzkiej beta–glukocerebrozydazy, otrzymywana na drodze biotechnologicznej za pomocą technik rekombinacji DNA. Leczenie enzymatyczne (ERT) jest co prawda kosztowne, ale wykazuje spektakularną skuteczność – „klinicznie uzyskano bardzo dobre wyniki polegające nie tylko na zahamowaniu procesu spichrzania, ale również na wycofaniu zmian w układzie siateczkowo–śródbłonkowym” [1].

W Polsce pacjenci z chorobą Gauchera są leczeni enzymatycznie od 1995 roku. Ostatnio został opracowany program lekowy „Leczenie choroby Gauchera”, który wykorzystuje preparat Cerezyme®. Podawanie leku przewidziane jest co 2 tygodnie, w dawce zależnej od nasilenia objawów, maksymalnie do 60 U/kg m.c. Włączeni do programu są pacjenci z objawowym typem I, a także z typem III choroby w przypadku, gdy jedynym objawem zajęcia OUN jest apraksja okoruchowa (wystąpienie innych objawów uszkodzenia układu nerwowego skutkuje wyłączeniem z programu) [6]. Imigluceraza nie daje możliwości leczenia neuropatycznych postaci choroby z zaawansowanym zajęciem układu nerwowego, bowiem lek nie przechodzi przez barierę krew–mózg [1].

Główne cele leczenia to:

- zahamowanie postępu choroby,
- poprawa parametrów hematologicznych,
- normalizacja rozmiarów wątroby oraz śledziony,
- zmniejszenie lub eliminacja dolegliwości ze strony układu kostnego,
- poprawa jakości życia chorych [4, 6].

Alternatywą wobec ERT jest terapia redukcji substratowej (ang. *substrate reduction therapy SRT*), która hamuje pierwszy etap biosyntezy glikosfingolipidów, w tym glukocerebrozydu. Wykorzystywaną substancją jest miglustat (Zavesca®), który jest inhibitorem ceramid–specyficznej glukozyltransferazy [13, 14]. Od 2002 r. terapia jest dostępna komercyjnie w krajach Unii Europejskiej, przeznaczona dla pacjentów, u których leczenie enzymatyczne ERT jest niewskazane [4].

Wyniki leczenia SRT zostały ocenione przede wszystkim u pacjentów z typem I choroby, choć podejmowane są próby wykorzystania miglustatu w terapii skojarzonej z wysokimi dawkami imiglucerazy u pacjentów z typem III. Takie postępowanie możliwe jest ze względu na zdolność przechodzenia miglustatu przez barierę krew–mózg, co więcej, wykazuje on znacznie dłuższy okres półtrwania w mózgu niż w surowicy krwi. Wymagane są jednak dalsze obserwacje oraz ocena skuteczności takiego postępowania [5].

Przed wprowadzeniem leczenia enzymatycznego przeprowadzano przeszczepy szpiku, głównie wśród pacjentów szwedzkich, z dobrym skutkiem. Postępowanie to obciążone jest jednak pewnym ryzykiem, a leczenie enzymatyczne praktycznie nie niesie żadnych powikłań. Stąd wskazania do przeszczepu szpiku są ograniczone, a ERT stało się standardem leczenia choroby Gauchera [1, 2].

Trwają prace nad leczeniem z wykorzystaniem cza-

peronów (enzymatyczna terapia wspomagająca) [15]. Duże nadzieje wiąże się jednak przede wszystkim z terapią genową [5].

## Opis przypadków

Opisujemy historię 4 pacjentek z chorobą Gauchera (dwóch z typem I oraz dwóch z typem III) leczonych ambulatoryjnie w Klinicznym Oddziale Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Endokrynologii z Pracownią Medycyny Nuklearnej Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie. Pacjentki zgłaszają się co dwa tygodnie w celu podania leku Cerezyme®.

Poniższe opisy przypadków opracowano na podstawie danych z wywiadu oraz dokumentacji medycznej pacjentów za ich świadomą zgodą. Ze względu na częściowe braki w dokumentacji z początkowego okresu leczenia w innych ośrodkach nie zawsze możliwe było dokładne prześledzenie ewolucji zmian.

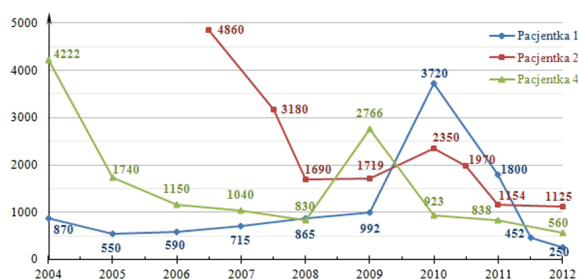
### Przypadek 1

51-letnia kobieta z typem I choroby Gauchera zdiagnozowana w wieku 38 lat (1999 r.). W 2002 r. pacjentka została zakwalifikowana do zastępczej terapii enzymatycznej (ERT) imiglucerazą (Cerezyme®), obecnie w dawce 2 400 jednostek, raz na dwa tygodnie.

**Objawy choroby i diagnoza.** Podejrzanie choroby Gauchera zostało wysunięte przez lekarza rodzinnego, a następnie potwierdzone w specjalistycznych ośrodkach. Objawami zgłaszanymi wówczas przez pacjentkę były: stany podgorączkowe, mdłości po spożyciu posiłku, ogólne osłabienie, spowolnienie ruchów, problemy z koncentracją, bóle kości. Od dzieciństwa towarzyszyło jej osłabienie odporności (częste infekcje) oraz samoistne krwotoki z nosa. Dochodziło także do złamań patologicznych kości (złamania paliczków ręki podczas pisania na maszynie). Badanie przedmiotowe ujawniło hepatosplenomegalię, zaś badania laboratoryjne – trombocytopenię, wydłużony czas krzepnięcia oraz niedokrwistość. Wykonano biopsję śledziony oraz dodatkowe badania w kierunku choroby Gauchera, które potwierdziły diagnozę.

**Przebieg leczenia.** Pacjentka jest leczona terapią enzymatyczną od 10 lat z roczną przerwą od stycznia 2010 r. do lutego 2011 r. W chwili obecnej widoczna jest normalizacja parametrów hematologicznych oraz wymiarów wątroby i śledziony. Zgłaszane objawy systematycznie ustępowały w trakcie leczenia, obecnie pacjentka skarży się jedynie na niewielkie dolegliwości pod postacią okresowych bólów kości. RTG kośćca ujawniło dyskretne przejaśnienia struktury kostnej w obrębie stropów panewek i szyjki prawej kości udowej.

W trakcie terapii poziom chitotriozydazy był względnie stały, z dużym wzrostem w okresie przerwy, obecnie stosunkowo niski (rysunek 1).



Rysunek 1: Wartość aktywności chitotriozydazy [nmol/mg/godz] w kolejnych latach leczenia enzymatycznego ERT u pacjentki 1, 2 i 4

**Badania dodatkowe.** W ramach monitorowania ERT wykonano badania obrazujące mózgowie oraz serce, które ujawniły odpowiednio: niepełny zespół pustego siodła (bez niedoborów hormonów tropowych przysadki) oraz niewielki przerost lewej komory i zaburzenia relaksacji izowolumetrycznej (pacjentka cierpi dodatkowo na nadciśnienie tętnicze). Próby czynnościowe wątroby oraz stężenie witamy B12 znajdują się w zakresie wartości referencyjnych.

**Wywiad rodzinny.** W najbliższej rodzinie nie zdiagnozowano innych przypadków choroby. Pacjentka ma dwoje dzieci, które nie prezentują objawów choroby Gauchera i nie zostały przebadane w tym kierunku.

### Przypadek 2

29-letnia kobieta z typem I choroby Gauchera zdiagnozowana w 2006 r., w 2007 r. zakwalifikowana do zastępczej terapii enzymatycznej (ERT) imiglucerazą (Cerezyme®), obecnie w dawce 2 000 jednostek, raz na dwa tygodnie.

**Objawy choroby i diagnoza.** Podejrzanie choroby Gauchera zostało wysunięte w wieku 23 lat podczas hospitalizacji z powodu zapalenia płuc (2006 r.). Trzy lata wcześniej rozpoczęto diagnostykę trombocytopenii, którą przerwano ze względu na brak kontynuacji ze strony pacjentki. Podczas hospitalizacji stwierdzono powiększenie wątroby oraz śledziony (wątroba o długości 15,2 cm w linii środkowo-obojęczykowej, wysunięta ok. 4 cm spod łuku żebrowego; śledziona o wymiarach 21x10 cm), natomiast badania laboratoryjne ujawniły niedokrwistość oraz ponownie małopłytkowość (RBC=3,09 M/ $\mu$ l, Ht=26,2%, Hb=8,8 g/dl, PLT=50 K/ $\mu$ l). W wywiadzie pacjentka zgłaszała bóle kości, osłabienie odporności, uczucie ucisku w prawym podżebrzu oraz w nadbrzuszu podczas wysiłku, a także silne krwawienia (krwawienie utrzymujące się przez 3 dni po ekstrakcji zęba oraz obfite miesiączki). W związku z podejrzeniem choroby hematologicznej lub spichrzeniowej wykonano trepanobiopsję szpiku kostnego talerza kości biodrowej. W pobranym materiale znaleziono komórki piankowate (ok. 90% utkania szpiku) o morfologii odpowiadającej komórkom Gauchera ze wskazaniem do dalszej diagnostyki. Kolejne badania potwierdziły diagnozę: oznaczono aktywność  $\beta$ -glukozydazy w leukocytach krwi obwodowej (2,2 nmol/mg białka/godz [norma:  $6,2 \pm 3,4$ ]), aktywność

chitotriozydazy w surowicy krwi (4860 nmol/ml/godz [norma: <150]) oraz wykonano badanie molekularne (2007 r.), które wykryło dwie heterozygotyczne mutacje: c.155C>A (p.Ser52X) oraz c.1226A>G (N370S) w genie beta–glukozydazy (gen GBA).

**Przebieg leczenia.** W leczeniu nastąpiła 3–miesięczna przerwa w 2009 r., która spowodowała kryzę bólową kośćca. W 2011 r. pacjentka była dwukrotnie hospitalizowana, pierwszy raz na początku roku z rozpoznaniem odoskrzelowego zapalenia płuc oraz drugi z powodu torbieli jajnika lewego (wykonano wówczas laparotomię, powikłaną krwawieniem pooperacyjnym, które zaopatrzone podczas reoperacji). Badanie morfologii krwi wykazało w dalszym ciągu anemię (E=3,08 M/ $\mu$ l, Hb=9,2 g/dl, Ht=26,2%) oraz graniczną liczbę płytek (PLT=148 K/ $\mu$ l).

W bieżącym roku, 5 lat od rozpoczęcia leczenia, parametry hematologiczne uległy prawie całkowitej normalizacji (morfologia krwi obwodowej: RBC=4,22 M/ $\mu$ l, Ht=38,1%, Hb=12,8 g/dl, PLT=134 K/ $\mu$ l), a wymiary wątroby i śledziony uległy zmniejszeniu (badanie USG jamy brzusznej: wątroba o długości 13 cm; śledziona o wymiarach 13,3x6 cm). Pacjentka nie skarży się obecnie na żadne dolegliwości.

Od momentu rozpoczęcia leczenia utrzymuje się systematyczny spadek aktywności chitotriozydazy we krwi, z wyjątkiem okresu przerwy w leczeniu (rysunek 1).

**Badania dodatkowe.** W ramach monitorowania ERT wykonano RTG kości ramiennych i udowych, które ujawniło przymglenie struktury beczkowej końca dalszego kości udowej z widocznym kolbowatym poszerzeniem na tym poziomie w porównaniu ze stroną przeciwną oraz rozrzedzenie struktury kostnej w okolicy międzykrętarzowej kości udowej prawej o wymiarach 25x27 mm. Badanie USG układu sercowo–naczyniowego uwidocznilo pogrubiały płatek przedni zastawki mitralnej, niedomykalność zastawki mitralnej i trójdzielnej oraz wiotką przegrodę międzyprzedsionkową. Próby czynnościowe wątroby oraz stężenia witamin B12, D oraz E znajdują się w zakresie wartości referencyjnych.

**Wywiad rodzinny.** Nikt w najbliższej rodzinie nie prezentuje objawów choroby Gauchera, nikt też nie został przebadany w tym kierunku. Pacjentka jest bezdzietna.

### Przypadek 3

22–letnia kobieta ze zdiagnozowaną chorobą Gauchera typu III leczona od 17 lat enzymatyczną terapią substytucyjną (ERT), początkowo preparatem Ceredase®, obecnie Cerezyme®. Aktualna dawka leku wynosi 2 800 jednostek, raz na dwa tygodnie.

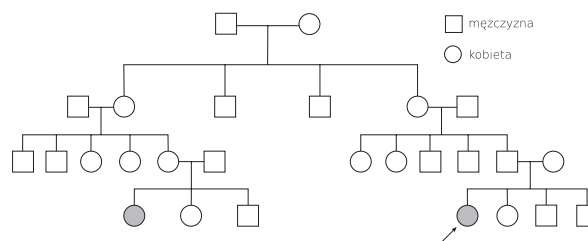
**Objawy choroby i diagnoza.** Diagnozę postawiono w roku 1995, kiedy pacjentka miała 5 lat. Badania z tego okresu wykazały anemię, trombocytopenię (RBC=4.53 M/ $\mu$ l, Hb=10.9 g/dl, HCT=33%, PLT=53 K/ $\mu$ l) oraz hepatosplenomegalię (badanie USG jamy brzusznej – wą-

troba: wym. przednio–tylny płata prawego 10,5 cm, płata lewego 8,5 cm, śledziona: 16x10 cm). Powyższe objawy towarzyszyły pacjentce już od 5 miesiąca życia.

**Przebieg leczenia.** Leczenie pacjentki rozpoczęło kilka miesięcy po ustaleniu rozpoznania. Dwa lata później, na skutek upadku, doszło do złamania kości przedramienia lewej kończyny górnej (złamanie patologiczne?). Pacjentka źle tolerowała wysiłek oraz wykazywała skłonność do siniaczenia po urazie, która towarzyszy jej do dnia dzisiejszego. Wraz z dojrzewaniem nastąpiło patologiczne pogłębienie kifozy piersiowej (2001 r.) oraz pojawiły się bóle tej okolicy. Anemia, trombocytopenia oraz hepatosplenomegalia ustępowały systematycznie wraz z przebiegiem leczenia. Niedokrwistość ustąpiła po 3 latach terapii, podczas gdy małopłytkowość wykazywała pewną oporność na leczenie – 10 lat od jego rozpoczęcia liczba płytek wciąż była obniżona i wynosiła 84 K/ $\mu$ l. Aktualne wyniki morfologii krwi wykazują prawidłowe wartości, a badanie USG normalizację wielkości wątroby i śledziony.

Obecny poziom aktywności chitotriozydazy w surowicy krwi wynosi 440 nmol/ml/godz.

**Badania dodatkowe.** Badanie okulistyczne wykonane w 2011 r. ujawniło drobne złogi w siatkówkach obu oczu oraz początkową zaćmę obwodową. RTG kości wykazało drobne poszerzenie przynasad kości udowych. Dokonano również oceny echokardiograficznej, podczas której wykryto nieistotne hemodynamicznie drobne zmiany zwyrodnieniowe w zastawce aortalnej i mitralnej oraz łagodne upośledzenie funkcji rozkurczowej. Rezonans magnetyczny głowy ujawnił zmiany dysmielinizacyjne w obszarze istoty białej płatów ciemieniowych obu półkul. Wynik Testu Inteligencji Wechslera WAIS–R(PL) wykazał przeciętny poziom funkcjonowania intelektualnego.



Rysunek 2: Genogram rodziny trzeciej pacjentki (oznaczona strzałką). Białe symbole oznaczają osoby zdrowe, szare – osoby z chorobą Gauchera typu III

**Wywiad rodzinny.** W rodzinie występuje przypadek choroby Gauchera typu III (rysunek 2). Pacjentka jest bezdzietna.

### Przypadek 4

34–letnia kobieta ze zdiagnozowaną chorobą Gauchera typu III leczona od 13 lat enzymatyczną terapią substytucyjną (ERT), początkowo preparatem Ceredase®, obecnie Cerezyme® w dawce 1 600 jednostek, raz na dwa tygodnie.

**Objawy choroby i diagnoza.** Pierwszymi objawami, które pojawiły się u 1,5 rocznej dziewczynki były: anemia, trombocytopenia, obniżona odpor-

ność (manifestująca się nawracającym zapaleniem gardła), bóle brzucha, skłonność do siniaczenia po urazie oraz hepatosplenomegalia. Diagnozę postawiono w 1981 r., gdy pacjentka miała 3 lata. Aktywność  $\beta$ -glukocerebrozydazy oznaczona w leukocytach krwi obwodowej wynosiła 1,14 nmol/mg białka [norma:  $5,24 \pm 0,9$ ]. Badanie molekularne ujawniło mutację homozygotyczną w genie beta-glukocerebrozydazy: L444P/L444P. RTG kości udowej nie wykazało cech charakterystycznych dla choroby Gauchera.

W okresie dojrzewania pacjentki nastąpiło patologiczne pogłębienie kifozy piersiowej.

Poziom aktywności chitotriozydazy przed rozpoczęciem leczenia wynosił 35 600 nmol/ml/godz [norma: <150].

**Przebieg leczenia.** Leczenie rozpoczęto 18 lat po postawieniu diagnozy (1999 r.). Od tego momentu powyższe dolegliwości zaczęły systematycznie ustępować. Początkowo wymiary wątroby oraz śledziony wynosiły: wątroba – 160 mm w wymiarze podłużnym płata prawego, śledziona – 210x78 mm. Po dwóch latach terapii wielkość wątroby uległa normalizacji, a śledziona zmniejszyła się do 148x58 mm. Badanie USG wykonane w 2005 r. wykazało prawidłową wielkość obu narządów i od tego czasu nie obserwuje się u pacjentki hepatosplenomegalii. Nastąpiła także normalizacja parametrów hematologicznych.

Zmiany poziomu aktywności chitotriozydazy w surowicy krwi zostały przedstawione na wykresie (rysunek 1).

**Badania dodatkowe.** Wynik badania MR głowy (2012 r.) świadczy o zmianach dysmielinizacyjnych w obszarze istoty białej płatów ciemieniowych obu półkul. Wykonane w ramach monitorowania ERT badanie echokardiograficzne wykazało niewielką niedomykalność aortalną oraz umiarkowane prawdopodobieństwo nadciśnienia płucnego. Poziom funkcjonowania intelektualnego został oceniony na niższy niż przeciętny. Aktualne badanie USG jamy brzusznej ujawniło złoگی w pęcherzyku żółciowym. Dodatkowo stwierdza się u pacjentki zaawansowaną próchnicę zębów.

Tablica 1: Aktywność beta-glukocerebrozydazy [nmol/mg białka] u czwartej pacjentki oraz jej rodziców

Osoba badana \ badany materiał	Fibroblasty skóry	Cebulki włosowe
Pacjentka 4	9,6 [norma: $80,9 \pm 40$ ]	1,9 [norma: $29,1 \pm 4$ ]
Matka pacjentki	37,8	17
Ojciec pacjentki	45,0	21,9

**Wywiad rodzinny.** Pacjentka ma dwoje rodzeństwa, które zostało przebadane w kierunku choroby Gauchera – wynik negatywny. U chorej oraz jej rodziców została oznaczona aktywność beta-glukocerebrozydazy w fibroblastach skóry oraz cebulkach włosowych (tablica 1). Zgodnie z oczekiwaniami, u rodziców stwierdzono heterozygotyczność względem badanej cechy. W dalszej rodzinie nie stwierdzono innych przypadków choroby. Pacjentka jest bezdietna.

## Dyskusja

**Problem diagnozy postaci nieneuropatycznej choroby.** Pomimo postępu medycyny oraz coraz lepszego poznania choroby Gauchera, jej diagnoza wciąż jest problematyczna. Można zadać pytanie: dlaczego pacjentki z typem I, mimo iż prezentowały objawy od dzieciństwa, zostały zdiagnozowane dopiero w wieku dorosłym? Wydaje się, że istnieje kilka przyczyn:

1. Objawy podmiotowe, które towarzyszą pacjentom od wczesnego dzieciństwa (łatwa tendencja do wylewów podskórnych, częste krwotoki i infekcje) są z pozoru niegroźne, więc często lekceważone [2]. Dopiero nasilenie tych dolegliwości skłoniło nasze pacjentki do poddania się szczegółowej diagnostyce.
2. Hepatosplenomegalia, anemia, trombocytopenia – to objawy typowe dla choroby Gauchera, ale nie patognomoniczne. Dodatkowo rzadkość występowania choroby powoduje, że często jest ona pomijana w diagnostyce różnicowej. Obraz kliniczny budzi w pierwszej kolejności podejrzenie schorzenia hematologicznego. W związku z tym większość pacjentów z chorobą Gauchera zostaje zdiagnozowanych przez hematologów lub onkologów, którzy w procesie diagnostycznym często decydują się na wykonanie biopsji szpiku (ok. 60% pacjentów jest diagnozowanych tą drogą [5]) [16]. Wadą tego postępowania w tym przypadku, oprócz możliwości wystąpienia powikłań zabiegu, jest możliwość uzyskania wyniku zarówno fałszywie ujemnego – miejscowe nacieczenie szpiku przez komórki Gauchera stwarza ryzyko pobrania materiału spoza obszaru infiltracji [1], jak i fałszywie dodatniego – komórki o morfologii komórek Gauchera nie są patognomoniczne dla omawianej choroby, mogą także występować w innych schorzeniach (tzw. pseudokomórki Gauchera, które można odnaleźć np. w białaczce czy talasemii) [3, 5]. Zaleca się, aby przed wykonaniem biopsji szpiku oznaczyć w surowicy krwi aktywność chitotriozydazy, której znamienny wzrost (rzędu 100 – 1000-krotnie ponad normę) jest charakterystyczny tylko dla choroby Gauchera. Zaletą tego badania, oprócz małej inwazyjności, jest wysoka swoistość i czułość (jedynie u ok. 5% pacjentów z chorobą Gauchera stwierdza się prawidłowe lub niskie wartości aktywności chitotriozydazy, uwarunkowane mutacją w jej genie) [16].

Jak zatem spośród pacjentów, którzy prezentują wyżej opisane objawy, wyselekcjonować grupę kwalifikującą się do badania enzymatycznego, zanim podejmiemy decyzję o wykonaniu biopsji szpiku? Odpowiedzią na to pytanie jest dokładnie zebrany wywiad z pacjentem. Kluczowym wydaje się być fakt pojawienia się pierwszych objawów już w okresie dzieciństwa oraz ich wolna progresja.

**Ocena wyników leczenia enzymatycznego (ERT).** Wyniki enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) oceniane są za pomocą metody „osiągania celów terapeutycz-

nych” [1]. Wyznaczono je m. in. w oparciu o dane kliniczne pacjentów zarejestrowanych w międzynarodowym rejestrze ICGG Gaucher Registry, którego celem jest obserwacja chorych – monitorowanie efektów leczenia oraz gromadzenie danych klinicznych na temat choroby. Prowadzony jest on od roku 1991, a w 2007 r. obejmował 4 585 pacjentów z 56 krajów [17]. W Polsce skuteczność enzymatycznej terapii zastępczej również jest monitorowana – okresowe raporty dotyczące stanu zdrowia pacjentów oraz efektów leczenia są przesyłane co 6 miesięcy do Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych (Narodowy Fundusz Zdrowia) [6].

Czas leczenia enzymatycznego opisanych pacjentek wynosi najkrócej 5 lat, a najdłużej 17 lat. U wszystkich nastąpiła poprawa stanu zdrowia wraz z wdrożeniem terapii. Dysponując aktualnymi wynikami badań oraz opierając się na danych z wywiadu można stwierdzić, iż udało się osiągnąć następujące cele terapeutyczne:

- poprawa parametrów hematologicznych – ustąpienie niedokrwistości oraz małopłytkowości<sup>1</sup>,
- normalizacja wymiarów wątroby i śledziony,
- zmniejszenie/eliminacja dolegliwości bólowych ze strony układu kostnego.

W trakcie leczenia widoczny był systematyczny spadek aktywności chitotriozydazy w surowicy krwi pacjentek, co świadczy o skuteczności terapii (rysunek 1). Przerwa w przyjmowaniu leku skutkowałą wzrostem aktywności enzymu oraz pogorszeniem stanu zdrowia pacjentek.

Pomimo wdrożenia leczenia widoczne są u pacjentek następujące nieprawidłowości:

- ⇒ Zmiany kośćca. Celem ERT względem dolegliwości ze strony układu kostnego jest zmniejszenie lub redukcja bólów oraz kryz bólów kośćca, zapobieganie osteonekrozie, wycofanie nacieczenia szpiku komórkami Gauchera oraz remineralizacja kości [5]. Mimo, iż literatura donosi o możliwości zahamowania narastania zmian kostnych [1], u opisywanych przez nas pacjentek z typem III choroby doszło do patologicznego pogłębienia kifozy piersiowej, niezależnie od momentu wdrożenia leczenia. Z kolei widoczne na zdjęciach RTG zmiany struktury kości u pacjentek z typem I wymagają obserwacji w celu oceny dalszego kierunku ich rozwoju.
- ⇒ Nieprawidłowości w obrębie serca (opisywane w literaturze jako bardzo rzadkie [3]). Warto zastanowić się, na ile mogą być one wywołane dodatkowym schorzeniem (u jednej z pacjentek występuje nadciśnienie tętnicze, które jest najprawdopodobniej odpowiedzialne za wykryte zmiany w obrazie echokardiograficznym), a na ile może to być sku-

tek choroby podstawowej. Stwierdzenie przyczyny innej niż choroba Gauchera ma znaczenie dla wdrożenia odpowiedniego leczenia (np. leki hipotensyjne w przypadku nadciśnienia tętniczego). Konieczne jest dalsze monitorowanie echokardiograficzne (badanie USG układu sercowo–naczyniowego oraz konsultacja kardiologiczna są wykonywane w ramach monitorowania ERT – raz na 365 dni w razie ujawnienia nieprawidłowości [6]).

- ⇒ Zmiany dysmielinizacyjne w badaniu obrazowym mózgowia u pacjentek z postacią neuropatyczną choroby. Na uwagę zasługuje jednak brak podmiotowych objawów neurologicznych u chorych z typem III, choć nie można tego przypisać terapii, gdyż imigluceraza nie przenika do OUN przez barierę krew–mózg [1]. Konieczna jest regularna obserwacja neurologiczna.

Ciekawy jest fakt, że u wszystkich opisanych chorych moment wdrożenia leczenia nie miał wpływu na efektywność terapii. Cele terapeutyczne zostały osiągnięte zarówno u pacjentek, u których leczenie rozpoczęto wkrótce po wcześniej postawionej diagnozie, jak i u tych, które na prawidłowe rozpoznanie i wdrożenie swojej terapii czekały wiele lat. Oczywiście jest jednak potrzeba wczesnego rozpoznania ze względu na jakość życia pacjentów z chorobą Gauchera.

**W połączeniu z farmakologią.** Czy wobec zadowalających efektów ERT ograniczyć się do wyłącznie farmakologicznej formy leczenia? Być może warto rozważyć włączenie także niestandardowych metod o udowodnionym działaniu. Literatura donosi o próbie wykorzystania akupunktury, jako dodatek do konwencjonalnej terapii, w grupie dwunastu pacjentów prezentujących objawy takie jak: bóle głowy, kości, stawów oraz zła tolerancja wysiłku. Pacjentom zaoferowano serię 10–12 cotygodniowych sesji akupunktury. Przed rozpoczęciem terapii chorzy zostali poproszeni o ocenę nasilenia towarzyszącego im bólu oraz wypełnienie kwestionariuszy (FACIT–F, MOS Short–Form) oceniających m. in.: ogólny stan zdrowia psychicznego, tolerancję wysiłku, utrudnienie wykonywania codziennych czynności, ograniczenie aktywności fizycznej i społecznej wynikające z choroby. Stan zdrowia pacjentów został ponownie zbadany pod koniec okresu terapii. Choć jedynym bólem, który został zredukowany był ból kolan, to zauważono znaczące złagodzenie wszystkich branż pod uwagę dolegliwości z wyjątkiem psychicznych. Na tej podstawie wnioskuje się, że akupunktura w połączeniu z konwencjonalną terapią

<sup>1</sup>U jednej z pacjentek liczba płytek krwi nadal utrzymuje się poniżej wartości referencyjnych. Ich ilość w krwioobieg jest warunkowana m. in. przez czynność śledziony oraz szpiku kostnego, dlatego odpowiedź na leczenie zależy od początkowego zaawansowania splenomegalii oraz stopnia infiltracji szpiku [4]. Wraz z normalizacją wymiarów śledziony u pacjentki, liczba płytek wzrosła z ok. 50 do 130 K/ $\mu$ l. W tej sytuacji prawdopodobną przyczyną utrzymującej się małopłytkowości jest zmniejszona czynność płytkotwórcza szpiku kostnego. Mielogram wykonany w okresie stawiania diagnozy wykazał masywne nacieczenie komórkami Gauchera (ok. 90% utkania), a układ płytkotwórczy został opisany następująco: „megakariocyty obecne w preparacie, na różnym stopniu rozwoju, bez czynności płytkotwórczej”. Ponieważ ERT jest w stanie cofnąć nacieczenie szpiku komórkami Gauchera [5], istnieje prawdopodobieństwo przywrócenia jego prawidłowej czynności płytkotwórczej. Mimo obecnej trombocytopenii, cel terapeutyczny u tej pacjentki został już jednak osiągnięty – według zaleceń odnośnie pacjentów z zachowaną śledzioną i ciężką trombocytopenią (wyjściowa liczba płytek <60 K/ $\mu$ l) oczekiwany jest 1,5–krotny wzrost liczby płytek w ciągu pierwszego roku leczenia oraz dalszy łagodny ich wzrost w przeciągu następnym 2–5 lat. Całkowita normalizacja ich liczby nie jest oczekiwana [4].

może pełnić dobroczynną rolę, choć istnieje potrzeba dalszych badań w tym kierunku [18].

## Wnioski

Na podstawie powyższych rozważań doszliśmy do następujących wniosków:

1. U chorych, u których występują objawy takie jak: hepatosplenomegalia, trombocytopenia, anemii oraz dolegliwości ze strony układu kostnego, należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej chorobę Gauchera.
2. Choć późna diagnoza nie jest przeszkodą w osiągnięciu celów terapeutycznych, to z uwagi na jakość życia pacjentów należy dążyć do wczesnego rozpoznania.
3. U wszystkich opisanych pacjentów można zaobserwować korzystny wpływ leczenia enzymatycznego (ERT).

## Podziękowania

Szczególne podziękowania dla prof. dr hab. n. med. Anny Tylki-Szymańskiej, dra n. med. Witolda Błaza oraz Marcina Plewki, którzy przyczynili się do powstania tego artykułu.

## Bibliografia

1. Tylki-Szymańska A. Choroba Gauchera. *Acta Haematologica Polonica*, 2002, 41(2):167–172.
2. Fauci A.S., Braunwald E., Isselbacher K.J. et al. *Interna Harrisona*, rozdział Lizosomalne choroby spichrzeniowe, strony 3642–3. CZELEJ, wydanie 14, 2000.
3. Gilbert-Barnes E. *Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child*, rozdział Lysosomal lipid storage diseases, strony 490–3. Mosby, wydanie 2, 2007.
4. Pastores G.M., Weinreb N.J., Aerts H. et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin. Hematol.*, 2004, 41(4 suppl. 5):4–14.
5. Niederau C. *Gaucher disease*. UNI-MED VERLAG AG, Bremen, wydanie 2, 2009.
6. Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2012. Leczenie choroby Gauchera. Załącznik nr 18 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 r. dostęp on-line z dnia 14.08.2012 r. [http://www.nfz-lodz.pl/attachments/3383\\_Leczenie%20choroby%20Gauchera.pdf](http://www.nfz-lodz.pl/attachments/3383_Leczenie%20choroby%20Gauchera.pdf).
7. Rubin E., Farber J. *Pathology*, rozdział Lysosomal Storage Diseases, strony 236–7. Lippincott Co., Philadelphia, wydanie 2, 1997.
8. Patel A.L., Shaikh W.A., Khobragade A.K. et al. Gaucher's Disease. *Journal of Association of Physicians of India*, 2009, 57:410–11.
9. Kozelj M., Zver S., Zadnik V. Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Function in Type I Gaucher's Disease. *Advances in Hematology*, 2010, 2010:820843.
10. Chen Ch-A., Tang N. LS, Chien Y-H. et al. Type I Gaucher disease with exophthalmos and pulmonary arteriovenous malformation. *BMC Medical Genetics*, 2005, 6(25).
11. Cho L., Lytle B.W., Moodie D.S. Type IIIC Gaucher's Disease. *Circulation*, 2010, 102:69–70.
12. Fischman S. L., Elstein D., Sgan-Cohen H. et al. Dental profile of patients with Gaucher disease. *BMC Oral Health*, 2003, 3(4).
13. Machaczka M., Hast R., Dahlman I. et al. Substrate reduction therapy with miglustat for type 1 Gaucher disease: a retrospective analysis from a single institution. *Ups J Med Sci*, 2012, 117(1):28–34.
14. Moyses Ch. Substrate reduction therapy: Clinical evaluation in type 1 Gaucher disease. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 2003, 358:955–960.
15. Sanak M. Lizosomalne choroby spichrzeniowe. *Medycyna Praktyczna*, 2006, 1:98–106. opracowanie na podstawie: Vellodi A.: Lysosomal storage disorders. *British Journal of Haematology*, 2005; 128: 413–431 oraz Desnik R.J.: Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2004; 27: 385–410.
16. Sokołowska B., Skomra D., Czartoryska B. et al. Gaucher disease diagnosed after bone marrow trephine biopsy – a report of two cases. *Folia Histochem Cytobiol.*, 2011, 49(2):352–6.
17. ICGG Gaucher Registry. dostęp on-line z dnia 14.08.2012 r. <https://www.lsdregistry.net/gaucherregistry>, 2012.
18. Samuels N., Elstein D., Lebel E. et al. Acupuncture for symptoms of Gaucher disease. *Complement Ther Med.*, 2012, 20(3):131–4.

## Komentarz:

Choroba Gauchera pomimo, że jest zaliczana do najczęściej występujących lizosomalnych chorób spichrzeniowych dla której dość dokładnie określono mechanizmy dziedziczenia, wobec braku możliwości większości ośrodków możliwości przeprowadzenia pełnej diagnostyki (w tym aktywności glukocerebrydazy, której rolą jest odcinanie reszt glukozy od ceramidów) stanowi nadal duży problem diagnostyczny. O ile u najmłodszych dzieci manifestujących postacią ostrą mózgową (kumulacja glukocerebrydów w fagocytach przestrzeni Virchowa z następowymi neurodegeneracjami) daje relatywnie jednoznaczne objawy kliniczne, o tyle w przypadkach postaci młodzieńczej i dorosłej objawy te nie są już tak charakterystyczne. Każde doniesienie dotyczące zarówno indywidualnego przebiegu schorzenia jak i nowych kierunków leczenia winno być więc dostępne dla lekarzy pierwszego kontaktu, ale również dla grona specjalistów zajmujących się tą grupą schorzeń metabolicznych.

prof. dr hab. Andrzej Boznański