

# Zarys problemu chorób rzadkich na podstawie omówienia serii przypadków pacjentów z chorobą Gauchera

## An outline of the problem of rare diseases based on the presentation of case series of patients with Gaucher disease

Maciej Machaczka<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Samodzielny Zakład Hematologii, Profilaktyki Chorób Nowotworowych i Propedeutyki Chorób Rzadkich, Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski, Al. Kopisto 2a, 35-310 Rzeszów, PL,

<sup>2</sup> Hematology Center Karolinska and Department of Medicine at Huddinge, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden

### Streszczenie

**Wstęp:** Choroba rzadka dotyczy mniej niż 1 osoby/2000 mieszkańców. Dotychczas wykryto 6000 chorób rzadkich. Każdy człowiek jest nosicielem 5–10 genów dla chorób rzadkich (najczęściej geny recesywne). Rzadkość występowania tych schorzeń prowadzi zwykle do opóźnienia postawienia prawidłowego rozpoznania, czasem o wiele lat.

**Opis przypadku:** W celu zilustrowania trudności związanych z rozpoznawaniem chorób rzadkich, przedstawiono opisy przypadków trzech pacjentów z chorobą Gauchera — ultraradką, lizosomalną chorobą spichrzeniową. Pomimo tego, że pierwsze objawy kliniczne wystąpiły u tych osób na wiele lat przed ostatecznym rozpoznaniem, nie były one kojarzone z chorobą podstawową. Przypadki tych chorych wskazują, że wdrożenie enzymatycznego leczenia zastępczego jest terapią ratującą życie w chorobie Gauchera, która ponadto zapewnia dobrą jakość życia chorego oraz umożliwia prowadzenie leczenia innych ciężkich chorób, jak w opisanym przypadku choroby nowotworowej.

**Wnioski:** Choroby rzadkie to wyzwanie dla współczesnej medycyny i społeczeństwa. Chociaż poszczególna choroba z tej grupy może być uważana za rzadką, to jako cała grupa chorób rzadkich dotyczy ona 6–8% ogółu mieszkańców. Trudności w ich rozpoznawaniu wynikają przede wszystkim z rzadkości występowania, ale także z braku świadomości społecznej oraz ograniczonej wiedzy o tych chorobach. Wielu lekarzy nie potrafi ich prawidłowo rozpoznać.

**Słowa kluczowe:** choroby rzadkie, choroba Gauchera, enzymatyczne leczenie substytucyjne, rozpoznanie

### Abstract

**Background:** Rare disease affect less than 1 person/2000 people. So far, we know more than 6,000 rare diseases. Each person carries 5–10 genes for rare diseases (mostly recessive genes). The rarity of rare diseases most often leads to the delay in establishing of correct diagnosis, sometimes for many years.

**Case Report:** This article describes difficulties associated with detection of rare diseases based on the case descriptions of three cases of Gaucher disease — an ultrarare, lysosomal storage disease. Despite the fact that the first clinical symptoms occurred in these patients for many years before the final diagnosis, they were not suspected of the primary inherited disease. In addition, the history of these patients shows that treatment with enzyme replacement therapy (ERT) is a life-saving therapy for Gaucher disease. ERT provides for patients suffering from Gaucher disease a good quality of life, allows for cytotoxic treatment of Gaucher patients due to the malignancy.

**Conclusions:** Rare diseases are a challenge for modern medicine and society. Although particular disease in this group can be considered rare, the whole group of rare diseases affects 6–8% of the total population. Difficulties in diagnosis of rare diseases depends mainly on their rarity, but there is also the lack of awareness and limited knowledge about these diseases. Many physicians are not able to identify rare diseases properly.

**Key words:** rare diseases, Gaucher disease, enzyme replacement therapy, diagnosis

Otrzymano: 20-09-2016 → Zaakceptowano: 22-09-2016 → Opublikowano: 8-10-2016

✉ Maciej Machaczka, Hematology Center Karolinska, M54, Karolinska University Hospital Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden, e-mail: maciej.machaczka@ki.se

## Wstęp

Choroby rzadkie to takie choroby, które niezależnie od ich przyczyny dotyczą niewielkiego odsetka populacji. Zgodnie z definicją przyjętą w Unii Europejskiej (UE), o chorobie rzadkiej mówimy wtedy, kiedy dotyczy ona mniej niż jednej osoby na 2000 mieszkańców [1]. Tak więc np. zespół Downa, który występuje u jednego na 700 noworodków, nie jest chorobą rzadką. Poza tym Wielka Brytania i Stany Zjednoczone (USA) wyróżniły dodatkowo jeszcze rzadsze choroby, tzw. choroby ultraradkie, które dotyczą mniej niż 1 osoby na 50 000 mieszkańców [2]. Choroby rzadkie są najczęściej uwarunkowane genetycznie, mają przewlekły i nierzadko ciężki przebieg kliniczny, a około 50% z nich ujawnia się w wieku dziecięcym; inne z nich to rzadkie nowotwory, choroby autoimmunologiczne lub zakaźne [3].

Odkąd zwiększyło się zainteresowanie społeczne chorobami rzadkimi, czyli w USA od lat 80-tych XX wieku, a w Europie Zachodniej ok. 10–15 lat później, okazało się, że wbrew pozorom wcale nie jest tych chorób mało. Dotychczas wykryto ponad 6000 chorób rzadkich i chociaż poszczególna choroba z omawianej grupy może być uważana za rzadką, to już jako cała grupa chorób rzadkich dotyczy ona w Europie ok. 6–8% ogółu mieszkańców [4]. Szacuje się, że w UE choruje na nie ok. 30 milionów ludzi.

Każdy człowiek jest nosicielem około 5–10 genów dla chorób rzadkich. Są to najczęściej geny recesywne, które nie dają objawów choroby u nosicieli, ponieważ mają oni drugi prawidłowy gen z pary chromosomów, który chroni przed zachorowaniem [5]. O ile w rodzinie określona choroba rzadka do tej pory nie występowała, nie jest możliwe przewidzenie jej pojawienia się. Pokrewieństwo rodziców, nawet dalekie, zwiększa ryzyko wystąpienia choroby u dziecka [4, 6]. Pamiętać jednak należy, że choroba rzadka może wystąpić u dziecka, którego rodzice nie mają żadnych wad genetycznych. Część z tych chorób wynika z mutacji genów, do których dochodzi jednorazowo, przypadkowo w komórce rozrodczej, czego nie sposób przewidzieć.

Choroby rzadkie były dawniej nazywane także chorobami sierocymi, po angielsku „orphan diseases”, z uwagi na odczuwane przez pacjentów i ich rodziny uczucie opuszczenia, porzucenia, swoistego „osierocenia” przez system opieki zdrowotnej, społeczeństwo, czy wreszcie polityków, w ich codziennym życiu i walce z chorobą rzadką [4, 5, 7]. Wynikało to z frustrującego chorych i ich rodziny braku wiedzy na temat chorób rzadkich wśród lekarzy i pozostałego personelu systemu powszechnej opieki zdrowotnej, personelu systemu opieki społecznej, niepodjęcia badań naukowych zmierzających do lepszego poznania przyczyn i przebiegu tych chorób, czy wreszcie nieinwestowania przez przemysł farmaceutyczny, z powodu wysokich nakładów i niewielkiego zwrotu poniesionych kosztów, w badania prowadzące do odkrywania skutecznych terapii tych chorób.

## Choroba Gauchera jako przykład choroby rzadkiej

Choroba Gauchera (ang. *Gaucher disease*, GD) jest jedną z około 60 znanych lizosomalnych chorób spichrzeniowych (ang. *lysosomal storage disorders*, LSD) [8]. LSD jako grupa zależy od wrodzonych defektów enzymów lizosomalnych. Większość z nich ma autosomalny recesywny sposób dziedziczenia, chociaż istnieją wyjątki: choroba Fabryego, choroba Huntera (MPS II) i choroba Danona mają dziedziczenie związane z chromosomem X. Średnio jeden człowiek na 20 jest nosicielem genu na LSD, a średnio jedno dziecko na 5000 noworodków rodzi się z którąś z LSD. LSD występują panentnicznie, chociaż niektóre grupy etniczne lub ludzie żyjący na pewnych obszarach geograficznych mogą wykazywać większą zapadalność [8, 9].

LSD dają różnorodne objawy z wielu narządów, takich jak układ nerwowy, wątroba, śledziona, kości, itd. Krytyczna resztkowa aktywność enzymatyczna *in vivo*, poniżej której rozpoczyna się spichrzanie jest trudna do ustalenia, ale przyjmuje się, że wynosi ok. 5–10% normalnej aktywności danego enzymu lizosomalnego [8]. LSD typowo klasyfikuje się w zależności od rodzaju spichrzanego substratu na lipidozy, glikoproteinozy, glikogenozy, mukopolisacharydozy (np. choroba Hurlera, zespół Huntera, zespół Maroteaux-Lamy), itd.

Choroba Gauchera jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, a jej częstość występowania szacuje się na jeden przypadek na 50 000–200 000 mieszkańców [8, 10]. Choroba ta jest najczęściej powodowana przez mutacje punktowe genu glukocerebrozydazy *GBA1* (1q21) [11]. Znanych jest już ponad 600 mutacji *GBA1*, a najczęstsze z nich to c.1226A>G (N370S) oraz c.1448T>C (L444P), występujące u ponad połowy pacjentów z GD [8]. Krytyczne obniżenie aktywności glukocerebrozydazy, enzymu lizosomalnego niezbędnego m.in. do rozkładu glikosfingolipidów błon komórkowych, prowadzi do rozpoczęcia odkładania, czyli spichrzenia, nierozłożonego glukocerebrozidu w komórkach [12–14]. Proces ten zachodzi w różnych tkankach i organach w niejednakowym stopniu. Najbardziej wyrażony jest w układzie monocytów-makrofagów z powodu ich aktywności fagocytarnej. Makrofagi wypełnione glukocerebrozidem nazywa się „komórkami Gauchera” [8, 10].

Objawy GD są różnorodne chociaż większość z nich zależy od dysfunkcji układu monocytów-makrofagów. Ogólnie można podzielić objawy GD na pochodzące z zakresu 4 tzw. domen choroby: hematologicznej, trzewnej, kostno-szkieletowej i neurologicznej [8–10]. Obraz kliniczny GD może się znacznie różnić pomiędzy poszczególnymi pacjentami, a nawet chorym rodzeństwem. Dla celów klinicznych wyróżnia się 3 typy GD w zależności od występowania objawów neurologicznych (typy 2 i 3) lub ich nieobecności (typ 1) [15–17]. Typ 1 choroby Gauchera (GD1), tzw. typ dorosłych, jest najczęściej spotykaną formą tej choroby. Objawami wiodącymi w GD1 są różnego stopnia małopłytkowość, splenomegalia, niedokrwistość, powiększenie wątroby oraz zmiany kostne [8]. Chociaż GD1 ma znacznie łagodniejszy przebieg w porównaniu z typami neuropatycznymi, to jednak u pewnych chorych może prowadzić do

zgonu w łonie matki, dawać ciężkie objawy już w okresie wczesnodziecięcym, a nieleczony lub niewłaściwie leczony prowadzi do śmierci pacjenta przed osiągnięciem przez niego wieku dorosłego [16, 18].

## Opis przypadków

Pomimo że choroba Gauchera znacznie pogarsza jakość życia dotkniętych nią osób, jest ona rzadko rozpoznawana lub rozpoznanie jest opóźnione [14, 18–20]. Wynika o z faktu, że wiedza lekarzy na temat tego schorzenia jest często niedostateczna [21]. Poniżej opisane zostały przypadki 3 pacjentów, które wybrałem ze swojej praktyki dla zilustrowania problemów związanych z rozpoznawaniem tej ultrazadkowej choroby.

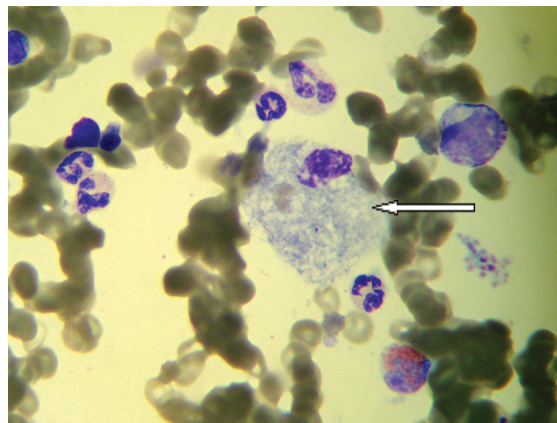
### Przypadek 1

Pochodząca z Węgier 55-letnia kobieta, lekarz psychiatra, matka jednego dorosłego syna, mieszkająca w Szwecji od wielu lat, zgłosiła się do lekarza z powodu utrzymującego się od wielu miesięcy ogólnego osłabienia. W wywiadzie pacjentka zgłaszała występujące od 12 roku życia spontaniczne siniaczenie po zwiększonym wysiłku fizycznym lub treningu (rys. 1), a ponadto od 15 roku życia pojawiające się okresowo obustronne bóle kolan. W wywiadzie rodzinnym nie stwierdzono występowania chorób wrodzonych w rodzinie. Morfologia krwi obwodowej: Hb 114 g/l, WBC  $3.27 \times 10^9/L$ , PLT  $69 \times 10^9/L$ . W badaniach dodatkowych nieprawidłowe INR (1.3; ref.: 0.9–1.2) oraz hiperferytynemia (817  $\mu\text{g/L}$ ; ref.: 20–300  $\mu\text{g/L}$ ) przy prawidłowych wynikach prób wątrobowych i APTT. W badaniu fizykalnym nie wykryto powiększenia śledziony, wątroby lub węzłów chłonnych. Jednakże w tomografii komputerowej stwierdzono nieznacznie powiększoną śledzionę (13,6×8 cm) bez zmian ogniskowych.



Rysunek 1: Zdjęcie przedramion pacjentki. Obustronnie widoczne niewielkie siniaki

Z powodu podejrzenia choroby hematologicznej jako przyczyny wyżej opisanych objawów wykonano badanie szpiku kostnego. Stwierdzono w nim obecność dużych komórek o lekko zasadochłonnej, włóknkowej cytoplazmie (przypominającej zmięty papier) i obwodowo położonym jądrze komórkowym (rys. 2). Komórki te zostały określone jako komórki Gauchera.



Rysunek 2: Komórka Gauchera (oznaczona strzałką) w rozmazie z biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego (barwienie May-Grünwald-Giemsa)

Rozpoznanie GD zostało potwierdzone poprzez wykazanie znacznie obniżonej aktywności glukocerebrosydazy w leukocytach krwi obwodowej oraz zwiększonej aktywności chitotriosydazy osoczowej. Sekwencjonowanie DNA wykazało obecność homozygotycznych mutacji c.1226G>A (N370S) w genie *GBA1*, potwierdzających rozpoznanie choroby Gauchera typu 1 [19].

### Przypadek 2

U 48-letniej kobiety pochodzącej z Polski, matki 3 dzieci, mieszkającej w Szwecji od kilku lat, rozpoznano w szpitalu w Sztokholmie w lutym 2013 roku raka drobnokomórkowego płuca (ang. *small cell lung carcinoma*, SCLC). Według wiedzy chorej choroby wrodzone nie występowały w jej rodzinie. W trakcie diagnostyki stwierdzono zaawansowany rozrost nowotworowy (płat górny płuca prawego z zajęciem sąsiadującej opłucnej, śródpiersia, węzłów chłonnych wnęki prawego płuca oraz węzłów chłonnych podostrogowych), a zaawansowanie choroby określono na T4N2M0. Chora została włączona do badania klinicznego z zastosowaniem intensywnej polichemioterapii zawierającej karboplatynę, etopozyd i ifosfamid.

Niestety po każdym cyklu chemioterapii rozwijała się długotrwała pancytopenia (wartości minimalne: Hb 67 g/L; PLT  $11 \times 10^9/L$ ; WBC  $0,4 \times 10^9/L$ ; granulocyty obojętnochłonne  $<0,1 \times 10^9/L$ ), a agranulocytoza była każdorazowo powikłana posocznicą bakteryjną. Z tego powodu, z zaplanowanych 6 cykli chemioterapii, chora otrzymała jedynie 3 cykle i następnie leczenie chemioterapią przerwano. Leczenie SCLC uzupełniono radioterapią w kwietniu 2013 r., ale po ok. 6 tygodniach stężenia Hb oraz PLT we krwi obwodowej ponownie się obniżyły i chorą skierowano do hematologa na konsultację i badanie szpiku kostnego (biopsja aspiracyjna oraz trepanobiopsja) [20].

Badania wykazały zajęcie szpiku kostnego przez komórki histiocytarne o morfologii komórek Gauchera. Po tym fakcie chora przypomniała sobie, że co najmniej od kilkunastu lat, jeszcze w Polsce, stwierdzano u niej niewielką małopłytkowość, która nie była bliżej diagnozowana.

Ostateczne rozpoznanie GD potwierdzono stwierdzając obniżoną aktywność enzymatyczną glukocerebrosydazy w leukocytach krwi obwodowej, a także podwyższoną aktywność

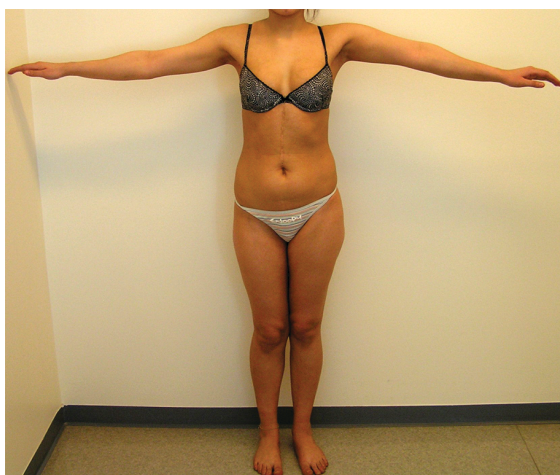
enzymu chitotriozydazy (enzym uwalniany przez aktywowane makrofagi) oraz podwyższenie stężenia osocznego chemokiny CCL18. Wykonane następnie sekwencjonowanie DNA genu *GBA1* ujawniło obecność heterozygotycznych mutacji c.604C>T (R163X) oraz c.1226A>G (N370S), wskazujących na występowanie u pacjentki typu 1 GD [20].

Po ustaleniu rozpoznania GD zastosowano u chorej enzymatyczne leczenie substytucyjne (ang. *enzyme replacement therapy*, ERT). ERT jest obecnie złotym standardem w terapii choroby Gauchera [8]. Po 4 miesiącach stosowania ERT, uzyskano u chorej stabilną poprawę wartości morfologii krwi obwodowej, co umożliwiło kontynuację intensywnej chemioterapii raka płuca. Chora w dalszym ciągu żyje (wrzesień 2016 r.).

### Przypadek 3

Ostatni opis przypadku dotyczy młodej Iranki urodzonej w mieście Ahvaz w południowo-zachodnim Iranie. Przodkowie obojga rodziców pochodzili z terenów Kaukazu w Gruzji. Chociaż rodzice byli kuzynami, nie były dotąd znane przypadki chorób wrodzonych w rodzinie pacjentki.

Już w wieku 4 lat doszło u chorej do powiększenia obwodu brzucha. Według słów matki pacjentka wyglądała wtedy jak „była ciężarna”. Rok później wykonano u niej splenektomię z powodu masywnej splenomegalii i skłonności do krwawień, związanych z pogłębiającą się małopłytkowością (rys. 3) [18]. Badanie histopatologiczne śledziony ujawniło obecność histocytów o morfologii komórek Gauchera. W tamtym czasie nie wykonano jednak u chorej dalszych badań enzymatycznych lub analizy mutacji w genie *GBA1* z uwagi na niedostępność tych metod w Iranie. W następnych latach życia pacjentka odczuwała okresowo silne bóle kostne oraz doszło u niej do powstania deformacji kości prawego podudzia i lewego ramienia (rys. 3).



Rysunek 3: Zdjęcie pacjentki. W linii środkowej brzucha widoczna rozległa blizna po splenektomii wykonanej w dzieciństwie. Ponadto deformacje kości prawego podudzia (skrócenie) i lewego ramienia (skrócenie i zmiana kształtu)

Pacjentka miała czwórkę starszego rodzeństwa. Dwóch najstarszych braci było zdrowych. Trzeci brat pacjentki, starszy od niej o rok, zmarł w wieku 5 lat. Według słów matki, w ostatnim okresie życia miał on olbrzymi brzuch. Dziecko to nie miało

usunętej śledziony. Badanie pośmiertne tego narządu wykazało histopatologiczne cechy GD. Starsza o 6 lat siostra pacjentki miała usuniętą śledzionę w wieku 5 lat. Przyczyną była masywna splenomegalia, małopłytkowość i łatwe siniaczenie. Badanie histopatologiczne śledziony wykazało obecność komórek Gauchera i obraz morfologiczny GD. Siostra po pewnym czasie od splenektomii zaczęła jednak odczuwać silne bóle kostne wraz z narastającą hepatomegalią i nasilającymi się krwawieniami. Siostra opisywanej chorej zmarła w wieku 21 lat. Według słów matki miała ona wtedy brzuch jak w zaawansowanej ciąży (z powodu masywnej hepatomegalii). Żadne w chorych dzieci nie było w Iranie leczone ERT [18].

Aby uniknąć losu 2 starszych dzieci, rok po śmierci drugiego dziecka, matka pacjentki postanowiła wyemigrować z nią do Norwegii, w nadziei, że jej ostatnie chore na GD dziecko otrzyma leczenie z zastosowaniem ERT i uniknie śmierci. W Norwegii dziewczynka jednak nie otrzymała ERT i matka postanowiła przenieść się do Szwecji, co ostatecznie nastąpiło w 16 roku życia chorej. W Szwecji ustalono rozpoznanie GD wykazując zmniejszoną aktywność glukocerebrozydazy w leukocytach krwi obwodowej (0.49  $\mu$ kat/kg białka; ref.: 2.1–3.8) oraz zwiększoną aktywność osoczkowej chitotriozydazy (9743 nkat/L; ref.: <40). Bezpośrednie sekwencjonowanie DNA genu *GBA1* wykazało wcześniej nieopisane w GD heterozygotyczne mutacje c.798C>G and c.1040T>G [18].

Pacjentka rozpoczęła leczenie ERT z użyciem imiglucerazy (Cerezyme™) w dawce 60 IU/kg w wieku 17 lat. Z czasem uzyskano bardzo dobrą odpowiedź na ERT, wielkość wątroby oraz masa ciała uległy normalizacji, podobnie jak stężenie hemoglobiny i płytek krwi. Chora nigdy już nie odczuwała silnych bólów kostnych, ale okresowo zgłasza ból związany z przetrwałymi deformacjami kostnymi. Otrzymując ERT, chora była w stanie rozpocząć naukę, zdobyć zawód i rozpocząć pracę. Obecnie ma ona ponad 30 lat i jej stan kliniczny jest stabilny. Dzięki ERT, które otrzymuje od ponad 12 lat, w tym od 2009 roku pod postacią velaglucerazy (VPRIV™), chora żyje prawie normalnym życiem.

### Diagnostyka choroby Gauchera

Podejrzenie GD oparte na obrazie klinicznym, radiologicznym, czy cytohistologicznym musi zawsze zostać ostatecznie potwierdzone metodami enzymatycznymi oraz genetycznymi [8, 10, 22]. Wynika to z faktu, że w niektórych chorobach przebiegających ze zwiększonym obrotem szybko dzielących się komórek, takich jak nowotwory (np. szpiczak plazmocytowy, zespoły mielodysplastyczne, chłoniaki) lub niektóre zakażenia (np. HIV, gruźlica), stwierdza się występowanie tzw. komórek pseudo-Gaucher [8]. W badaniu w mikroskopie optycznym komórki pseudo-Gaucher są nie do odróżnienia od komórek Gauchera.

W GD aktywność enzymatyczna glukocerebrozydazy jest typowo znacznie obniżona lub nieobecna. Można ją oznaczać w leukocytach krwi obwodowej, fibroblastach z biopsji skóry, a od niedawna w leukocytach z krwi kapilarnej [8, 22, 23]. Ten ostatni test, zwany testem suchej kropli (ang. *dried blood spot*, DBS), jest wykonywany podobnie jak test na fenylketonurię

(rys. 4). DBS jest niewątpliwie przydatny do szybkiej i nieinwazyjnej diagnostyki choroby Gauchera [23]. DBS jest dostępny dla polskich lekarzy i w celu jego bezpłatnego wykonania należy się skontaktować z przedstawicielem firmy Shire lub Genzyme.



Rysunek 4: Zdjęcie testu suchej kropli dostępnego poprzez firmę Shire. Ten sam test służy zarówno do oznaczania aktywności enzymatycznej glukocerebrozydazy, jak i sekwencjonowania DNA genu *GBA1* w celu wykrycia mutacji odpowiedzialnej za powstawanie choroby Gauchera

Ponadto w przypadku GD oznacza się także aktywność osoczną enzymu chitotriozydazy oraz stężenie osoczkowe chemokiny CCL18 [8]. Oba te związki są typowo podwyższone w GD i poza diagnostyką GD znajdują także zastosowanie jako markery aktywności choroby, służące do monitorowania skuteczności leczenia GD.

Po ustaleniu rozpoznania GD metodą enzymatyczną, należy również wykonać badanie genetyczne, określające rodzaj mutacji genu *GBA1*. Ma to znaczenie prognostyczne, ponieważ osoby będące posiadaczami przynajmniej jednej mutacji c.1226A>G (N370S) nie rozwijają zazwyczaj objawów neurologicznych [8, 10, 22]. Z drugiej strony osoby, które są homozygotami c.1448T>C (L444P) z dużym prawdopodobieństwem rozwiną bardziej agresywną, neuronopatyczną formę choroby. W chwili obecnej badanie genetyczne w GD można także wykonać przy użyciu wspomnianego testu DBS, który jest wygodny w wykonaniu zarówno dla pacjenta jak i personelu [23].

## Leczenie

Dostępne metody leczenia GD obejmują przede wszystkim:

1. enzymatyczne leczenie substytucyjne, ERT oraz
2. leczenie redukujące substrat (ang. *substrate reduction therapy*, SRT) [8, 10, 22, 24].

Pomimo rejestracji w UE dwóch preparatów doustnych do SRT, w Polsce refundowane są jedynie preparaty do ERT. Są to *imigluceraza* firmy Genzyme/Sanofi (Cerezyme™) oraz *velagluceraza-alfa* firmy Shire HGT (VPRIV™).

Pozostałe metody leczenia mają w GD znaczenie wspomagające. Zalicza się do nich stosowanie bifosfonianów (np. pamidronat), częściową splenektomię, chirurgię ortopedyczną, przeszczepienie wątroby, leczenie przeciwbólowe, itd. [8].

Allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek hematopoetycznych jest współcześnie tylko wyjątkowo stosowane, na przykład w pojedynczych, uważnie wybranych przypadkach GD typu 3 [25].

## Dyskusja

Choroby rzadkie to wyzwanie dla współczesnej medycyny i nowoczesnego społeczeństwa [4–10]. Trudności w ich rozpoznaniu wynikają przede wszystkim z rzadkości ich występowania, ale także z braku świadomości społecznej oraz ograniczonej wiedzy o tych chorobach [10, 21]. Niewielka skala występowania powoduje, że wielu lekarzy nie potrafi ich prawidłowo rozpoznać.

Jeśli w danej rodzinie określona choroba rzadka do tej pory nie występowała, nie jest możliwe przewidzenie jej pojawienia się. Poza tym choroby rzadkie charakteryzują się dużą różnorodnością objawów, które różnić się mogą nie tylko pomiędzy różnymi chorobami rzadkimi, ale nawet pomiędzy pacjentami chorującymi na tą samą chorobę.

Przez wiele lat nie było skutecznego leczenia chorób rzadkich. W ujęciu globalnym, przełomowa okazała się inicjatywa USA, gdzie w 1983 uchwalono specjalne prawo (The Orphan Drug Act of 1983), które miało za zadanie zachęcenie potężnych koncernów farmaceutycznych do inwestowania w badania nad chorobami rzadkimi i doprowadzenie do opracowania skutecznych leków [7]. Firmom tym zapewniono ułatwienia podatkowe, wieloletnią ochronę patentową oraz zgodę na wprowadzenie leku do obrotu po przeprowadzeniu badań klinicznych na mniejszej liczbie pacjentów. Zaowocowało to opracowaniem na początku lat 90-tych ubiegłego wieku przez firmę Genzyme pierwszej skutecznej terapii lekowej w chorobie rzadkiej. Firma ta rozpoczęła produkcję enzymu glukocerebrozydazy służącego do leczenia choroby Gauchera [8, 22]. ERT okazała się niezwykle skuteczną metodą leczenia choroby Gauchera. Zachęciło to przemysł farmaceutyczny do prac nad kolejnymi lekami w innych chorobach rzadkich. W chwili obecnej kilkanaście z chorób rzadkich można skutecznie i co ważniejsze bezpiecznie leczyć lekami [4, 5].

Poza tym w przypadku kolejnych kilkunastu chorób można je leczyć przeszczepieniem komórek hematopoetycznych [9, 22, 25]. Ważne jest jednak, aby takie leczenie podejmować przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian w organizmie chorego, zwłaszcza w ośrodkowym układzie nerwowym. Inne rodzaje leczenia, jak np. terapie genowe, pomimo pokładania w nich dużych nadziei, nie dały dotychczas spodziewanych rezultatów klinicznych. Nie należy jednak zapominać, że w grupie chorób rzadkich, poza leczeniem niezwykle ważna jest rehabilitacja czy odpowiednie zaopatrzenie pacjenta w pomoce techniczne.

W Polsce Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) zajmuje się refundacją części dostępnych terapii w chorobach rzadkich. W tym celu został powołany Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich przy NFZ, którego zadaniem jest koordynacja leczenia 8 z tych chorób, w tym choroby Gauchera. Jest to potrzebne, bo nie należy zapominać, że koszty takiego leczenia są bardzo wysokie [7]. Poza tym refundowane są przeszczepy szpiku kostnego, jeśli zachodzi potrzeba ich wykonania w chorobach rzadkich. Aktualne kierownictwo Ministerstwa Zdrowia deklaruje chęć wprowadzenia zmian w legislacji w zakresie chorób rzadkich, takich jak utworzenie zespołu ds. chorób rzadkich

przy ministrze zdrowia, narodowego planu ds. chorób rzadkich oraz zmian w obrębie refundacji leków na te choroby.

Niestety nie ma jakiegось jednego czy kilku objawów wiodących, typowych dla chorób rzadkich. Dlatego rozpoznanie tych chorób bywa trudne i przeciąga się w czasie. Ogólnie można powiedzieć, że na pewno należy zwrócić uwagę na sytuacje, w których objawy zgłaszane przez chorego, czy zaburzenia stwierdzone w wykonanych badaniach, np. radiologicznych, biochemicznych, itd., nie znajdują dobrego wyjaśnienia. Poza tym, naprowadzić na właściwe rozpoznanie może uporczywość objawów, czyli jeśli takie niewyjaśnione objawy chorobowe mają charakter przewlekły, utrzymujący się miesiącami i latami, a zwłaszcza jeżeli występuje tendencja do stopniowego ich nasilenia i progresji choroby. Wiele chorób rzadkich objawia się zaburzeniami z zakresu układu nerwowego w wieku dziecięcym.

Przyjmuje się, że na świecie ok. 350 milionów ludzi choruje na którąś z chorób rzadkich. W USA jeden na 10 Amerykanów choruje na chorobę rzadką. Przeciętny czas od wystąpienia objawów do postawienia prawidłowego rozpoznania wynosi w USA ponad 7 lat. W tym czasie pacjent odbywa liczne wizyty lekarskie, średnio u 4 lekarzy pierwszego kontaktu oraz u 4 specjalistów. Przed ustaleniem właściwego rozpoznania są zwykle stawiane 2 lub 3 nieprawidłowe diagnozy [26]. Zarówno lekarze pierwszego kontaktu, jak i lekarze specjaliści są często przestraszeni kiedy spotykają pacjenta z chorobą rzadką. Przyczyną tego jest brak czasu, środków oraz informacji jak właściwie rozpoznawać i leczyć pacjentów z chorobami rzadkimi w porównaniu ze stanami chorobowymi, które występują częściej.

## Wnioski

Choroby rzadkie to wyzwanie dla współczesnej medycyny i nowoczesnego społeczeństwa. Skala zjawiska jest niemała, a organizacja diagnostyki tych chorób i ich leczenia w dalszym ciągu wysoce niezadowolająca. Trudności w rozpoznawaniu chorób rzadkich wynikają nie tylko z rzadkości ich występowania, ale także z braku świadomości społecznej oraz ograniczonej wiedzy o tych chorobach. Niewielka skala występowania powoduje, że wielu lekarzy nie potrafi ich prawidłowo rozpoznać. Praca ta ma na celu zwiększyć świadomość lekarzy w odniesieniu do chorób rzadkich na przykładzie omówienia trzech ciekawych przypadków choroby Gauchera.

## Bibliografia

1. Offic J Europ Communities. *Regulation (EC) No. 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on Orphan Medicinal Products*. online, 2000. L18: 1–5, [dostęp: 21.09.2016], dostępny w Internecie: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF>.
2. Offic J Europ Communities. *Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases*. online, 2009. C151: 7–10, [dostęp: 21.09.2016], dostępny w Internecie: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF>.
3. Brussels Commission of the European Communities. *Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the regions on Rare Diseases: Europe's challenges*, 2008.
4. Wastfelt M., Fadeel B. i Henter J.-I. *A journey of hope: lessons learned from studies on rare diseases and orphan drugs*. *J Intern Med*, 2006. 260:1–10.
5. Schieppati A., Henter J.-I., Daina E. *et al. Why rare diseases are an important medical and social issue*. *Lancet*, 2008. 371:2039–41.
6. Loqvist K., Krievins D. i Purvina S. *Rare diseases and orphan drugs: Latvian story*. *Orphanet J Rare Dis*, 2014. 9:147.
7. Goldman D.P., Clarke A.E. i Garber A.M. *Creating the costlies orphan. The Orphan Drug Act in the development of Ceredase™*. *Int J Technol Assess Health Care*, 1992. 8:583–97.
8. Machaczka M. *Co hematolog powinien wiedzieć o chorobie Gauchera*. *Acta Haematol Pol*, 2013. 44:301–6.
9. Machaczka M. i Klimkowska M. *Rzadkie choroby makrofagów u dorosłych*. *Acta Haematol Pol*, 2016. 47:146–54.
10. Markuszewska-Kuczyńska A. i Machaczka M. *Zarys objawów klinicznych, leczenia oraz trudności w rozpoznawaniu choroby Gauchera*. *Acta Haematol Pol*, 2015. 46:149–57.
11. Hruska K.S., LaMarca M.E., Scott C.R. *et al. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA)*. *Hum Mutat*, 2008. 29:567–83.
12. Machaczka M., Markuszewska-Kuczyńska A., Regenthal S. *et al. Clinical utility of different bone marrow examination methods in the diagnosis of adults with sporadic Gaucher disease type 1*. *Pol Arch Med Wewn*, 2014. 124:587–92.
13. Markuszewska-Kuczyńska A., Klimkowska M., Regenthal S. *et al. Atypical cytomorphology of Gaucher cells is frequently seen in bone marrow smears from untreated patients with Gaucher disease type 1*. *Folia Histochem Cytobiol*, 2015. 53:62–9.
14. Sokołowska B., Skomra D., Czartoryska B. *et al. Choroba Gauchera — jedna z możliwych przyczyn splenomegalii*. *Pol Arch Med Wewn*, 2004. 112:1107–12.
15. Tytki-Szymańska A., Keddache M. i Grabowski G.A. *Characterization of neuronopathic Gaucher disease among ethnic Poles*. *Genet Med*, 2006. 8:8–15.
16. Weiss K., Gonzalez A.N., Lopez G. *et al. The clinical management of type 2 Gaucher disease*. *Mol Genet Metab*, 2015. 114:110–22.
17. Machaczka M., Kämpe Björkqvall C., Wieremiejczyk J. *et al. Impact of imiglucerase supply shortage on clinical and laboratory parameters in Norrbottnian patients with Gaucher disease type 3*. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2015. 63:65–71.
18. Machaczka M. i Klimkowska M. *Novel heterozygous c.798C>G and c.1040T>G mutations in the GBA1 gene are associated with a severe phenotype of Gaucher disease type 1*. *Ann Hematol*, 2014. 93:1787–9.
19. Machaczka M., Klimkowska M. i Häggglund H. *Effort bruising disclosing Gaucher disease in a 55-year-old non-Jewish woman*. *J Inheret Metab Dis*, 2009. 32:758–61.
20. Markuszewska-Kuczyńska A., Kämpe Björkqvall C., Lorenz F. *et al. Długotrwała pancytopenia po chemioterapii jako objaw demaskujący chorobę Gauchera u pacjentki z rakiem płuca*. *Acta Haematol Pol*, 2014. 45:294–300.
21. Mistry P.K., Sadan S., Yang R. *et al. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention*. *Am J Hematol*, 2007. 82:697–701.
22. Zimran A. *How I treat Gaucher disease*. *Blood*, 2011. 118:1463–71.
23. Sokołowska B. *Test suchej kropli w diagnostyce choroby Gauchera*

- i Niemann-Picka*. Acta Haematol Pol, 2014. 45:216–20.
24. 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. 117:28–34.
25. Machaczka M. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treatment of Gaucher disease. Pediatr Hematol Oncol, 2013. 30:459–61.
26. Genetic rare immune disorders symposium. online, listopad 2016. Introductory information to the conference GRIDIS'2016, Fairfax, Virginia, USA, [dostęp: 21.09.2016], dostępny w Internecie: <http://www.gridissymposium.org>.

**Wkład autorów/authors' contribution:** Maciej Machaczka – koncepcja pracy, redakcja artykułu, zebranie materiału, zebranie bibliografii, redaktor ilustracji, autor pracy

## Autorzy

**MACHACZKA Maciej Jarosław** dr hab. n. med.,  
prof. UR

ur. w 1969 r.



**Dziedzina nauki:** hematologia, transplantologia komórek hematopoetycznych.

**Studia:** Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków (1993 r.).

**Doktorat:** Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków (2000 r.).

**Habilitacja:** Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków (2013 r.).

**Stanowisko profesora:** Wydział Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego

(2014 r.).

### Przebieg pracy zawodowej:

- w latach 1993–95 staż podyplomowy w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. Ludwika Rydygiera w Krakowie;
- w okresie 1995–96 młodszy asystent w Oddziale Chorób Wewnętrznych Szpitala Specjalistycznego OO. Bonifratrów w Krakowie;
- w latach 1996–2001 asystent naukowo-dydaktyczny w Katedrze i Klinice Hematologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie;
- w roku 1999 Visiting Physician we Fred Hutchinson Cancer Research Center (6 miesięcy), Seattle (USA);
- w latach 2002–2004 asystent, a następnie starszy asystent (od 2003 r.) w Klinice Medycznej Szpitala Kullbergska w Karlneholm (Szwecja);
- w latach 2004–2007 ordynator w Oddziale Hematologicznym Kliniki Medycznej Szpitala w Varberg (Szwecja);

- od stycznia 2008 do chwili obecnej — ordynator w Centrum Hematologicznym Karolinska, Szpital Uniwersytecki Karolinska Huddinge, Sztokholm (Szwecja);
- od grudnia 2015 Kierownik Kliniki Hematologii w Klinicznym Szpitalu Wojewódzkim Nr 1 im. F. Chopina w Rzeszowie.

**Dorobek naukowy:** obejmuje zagadnienia związane z limfohistiocytozą hemofagocytarną (HLH), chorobą Gauchera, przeszczepianiem allogenicznym komórek hematopoetycznych (allo-SCT) oraz ostrą białaczką szpikową (AML).

Łączna ilość publikacji naukowych to prawie 100 prac twórczych (prace oryginalne, poglądowe i opisy przypadków). Współautor 4 rozdziałów, w tym 3 w języku angielskim w książkach o zasięgu międzynarodowym.

### Działalność w organizacjach:

- (1) Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), przewodniczący Podkarpackiego Oddziału PTHiT;
- (2) Swedish Society of Hematology (Svensk Förening för Hematologi, SFH);
- (3) European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), członek;
- (4) American Society of Hematology, członek korespondent;
- (5) European Working Group on Gaucher Disease (EWGGD), członek zarządu oraz Prezydent Zjazdu EWGGD w 2018 r. w Sztokholmie;
- (6) Histiocyte Society, członek;
- (7) czasopismo PrzypadkiMedyczne.pl, członek Rady Naukowej.

**Języki obce:** szwedzki, angielski, rosyjski.

**Zainteresowania:** historia, podróże, geografia, sport.