

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review**

Jak rozpoznawać i leczyć chorobę Gauchera: zarys patofizjologii, objawów klinicznych, metod diagnostycznych i leczenia



How to recognize and treat Gaucher disease: an outline of pathophysiology, clinical symptoms, diagnostic methods and therapy

Egle Sumskiene^{1,2}, Maciej Machaczka^{1,3,*}¹Hematology Center Karolinska and Department of Medicine at Huddinge, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden²Department of Surgery, Antakalnis Outpatient Clinic, Vilnius, Lithuania³Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów, Poland

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 10.07.2017

Zaakceptowano: 19.07.2017

Dostępne online: 24.07.2017

Słowa kluczowe:

- glukocerebrozydaza
- choroba Gauchera
- badanie szpiku kostnego
- komórka Gauchera
- enzymatyczna terapia zastępcza

Keywords:

- Glucocerebrosidase
- Gaucher disease
- Bone marrow examination
- Gaucher cell
- Enzyme replacement therapy

A B S T R A C T

Rare diseases are a diagnostic challenge for modern medicine. Gaucher disease is a rare autosomal recessive lipid storage disorder caused by the deficient activity of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase. In the absence of known affected family member, frequent symptoms of Gaucher disease, such as thrombocytopenia or splenomegaly, often lead to hematological diagnostic workup. This review highlights pathophysiology, signs and symptoms, diagnostic and therapeutic principles of Gaucher disease. Difficulties in diagnosis of Gaucher disease depends mainly on its rarity, but there is also the lack of awareness and limited knowledge about this disease. Basic knowledge of Gaucher disease should be familiar to all physicians, including hematologists.

© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Hematology Center Karolinska, M54, Karolinska University Hospital Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden. Tel.: +46-8-58582663; Fax: +46-8-7748725.

Adres email: maciej.machaczka@ki.se (M. Machaczka).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2017.07.003>

0001-5814/© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Lizosomalne choroby spichrzeniowe (*lysosomal storage disorders*; LSDs) to heterogenna grupa ok. 60 wrodzonych schorzeń wywoływanych najczęściej przez mutacje genów kodujących enzymy lizosomalne niezbędne do degradacji szerokiego spektrum złożonych makrocząsteczek, a także genów kodujących białka transportowe, niezbędne do usuwania rozłożonych cząsteczek z lizosomów (rzadziej) [1]. Powoduje to nieprawidłowe funkcjonowanie lizosomów, które w konsekwencji prowadzi do zaburzeń funkcjonowania komórek i tkanek oraz rozwoju objawów klinicznych [2, 3]. LSDs występują panetnicznie, chociaż niektóre grupy etniczne lub ludzie żyjący na pewnych obszarach geograficznych mogą wykazywać większą zapadalność ma poszczególne choroby [1, 4]. Średnio jeden człowiek na 20 osób jest nosicielem genu na którąś z LSDs, a średnio jedno dziecko na 5000 noworodków rodzi się z którąś z tych chorób. Większość z LSDs ma autosomalny recesywny charakter dziedziczenia. Do wyjątków zaliczamy chorobę Huntera (mukopolisacharydoza typu II), chorobę Fabriego i chorobę Danona, które mają dziedziczenie związane z chromosomem X. LSDs klasyfikuje się w zależności od rodzaju spichrzanego substratu na lipidozy (np. gangliozydozy, choroba Gauchera, choroba Nimanna-Picka typy A i B, choroba Fabryego, i in.), glikoproteinozy (np. fukozydoza, mannozydoza, aspartylglukozaminuria, choroba Schindlera, i in.), glikogenozy (np. choroba Pompego), mukopolisacharydozy (np. choroba Hurlera, zespół Huntera, choroba Sanfilippo typy A–D, choroba Morquio typy A i B, zespół Maroteaux-Lamy, i in.) oraz na choroby związane ze złożonymi defektami enzymatycznymi (np. galaktosialidoza, mukolipidoza typu II, i in.) [2].

LSDs dają różnorodny obraz z wielu narządów, takich jak układ nerwowy, wątroba, śledziona, kości, itd. Krytyczna resztkowa aktywność enzymatyczna *in vivo*, poniżej której rozpoczyna się spichrzenie jest trudna do ustalenia, ale przyjmuje się, że wynosi ok. 5–10% normalnej aktywności danego enzymu lizosomalnego [1–3]. W sfingolipidozach, do których należy choroba Gauchera (*Gaucher disease*), stwierdza się obniżenie aktywności enzymów lizosomalnych niezbędnych do degradacji kluczowych składników błon komórkowych oraz regulatorów szlaków sygnałowych [3].

Definicja i zarys historyczny

Choroba Gauchera (OMIM #230800, ORPHA355), będąca najczęstszą sfingolipidozą, jest to rzadka choroba dziedziczona w sposób autosomalny recesywny [1]. Przyczyną choroby Gauchera są najczęściej mutacje punktowe genu glukocerebrozydazy GBA1, który znajduje się na długim ramieniu chromosomu 1 (1q21) [5]. Prowadzi to do obniżenia aktywności enzymu glukocerebrozydazy (inne nazwy: glukozylceramidaza, kwaśna β -glukozydaza, czy cerebrozydo- β -glukozydaza), który hydrolizuje glukozylceramid do ceramidu i glukozy. Do chwili obecnej zostało opisanych ponad 600 mutacji w genie GBA1, a najczęstsze z nich to c.1226A>G (N370S) oraz c.1448T>C (L444P), które występują u ponad

50% pacjentów [1]. Pięć najczęstszych mutacji (N370S, L444P, R463C, 84GG, IVS2+1) występuje u 75–97% pacjentów [5, 6]. Warto pamiętać, że wyjątkowo rzadko choroba Gauchera może być również spowodowana brakiem saposyny C, która jest aktywatorem glukocerebrozydazy (*sphingolipid activator protein C*, *saposin C*) [7].

Choroba Gauchera ma bardzo heterogeny fenotyp, który w najcięższych postaciach może objawiać się zgonem w życiu płodowym albo jako ostro postępująca, nieuleczalna choroba neurodegeneracyjna ośrodkowego układu nerwowego (OUN) prowadząca do zgonu dziecka w pierwszych latach życia [6, 8]. Z drugiej strony, u części pacjentów choroba Gauchera ma przebieg łagodny lub bezobjawowy do wieku dorosłego, a nawet przez całe życie [9–12].

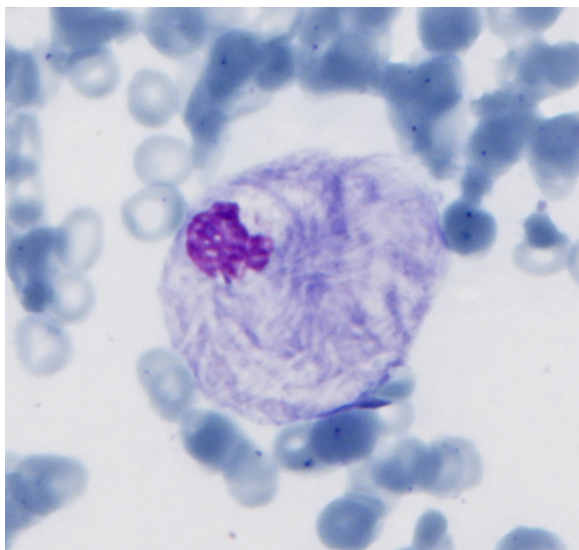
Choroba Gauchera została po raz pierwszy opisana w dysertacji doktorskiej przez Philippe Gauchera w 1882 roku w Paryżu, w związku z autopsją zmarłej pacjentki w średnim wieku. Chora miała masywną splenomegalię, ale nie wykazywała cech białaczki [13]. Gaucher w badaniu mikroskopowym śledziona zmarłej kobiety zauważył obecność charakterystycznych komórek. Jak się po latach okazało, były to komórki zmienionych chorobowo makrofagów. Dwadzieścia lat później Nathan Brill wykazał, że przedmiotowa choroba dziedziczy się autosomalnie recesywnie oraz wprowadził do użycia eponim aktualnej jej nazwy (choroba Gauchera) [14]. W latach 20. XX wieku opisano po raz pierwszy neuronopatyczną postać choroby Gauchera. W latach 60. Rascoe Brady wyjaśnił patomechanizm choroby, udowadniając, że choroba Gauchera zależy od niedostatecznej aktywności glukocerebrozydazy [15]. W 1983 roku Barneveld i wsp. stwierdzili, że gen GBA1, którego mutacje są przyczyną choroby Gauchera znajduje się na długim ramieniu chromosomu 1 [16].

Epidemiologia

Choroba Gauchera jest zaliczana do chorób ultraradkich, czyli takich, które występują u mniej niż jednej osoby na 50 000 mieszkańców [1]. Występowanie choroby Gauchera jest panetniczne, co oznacza, że stwierdza się ją wśród przedstawicieli wszystkich grup etnicznych [5, 17]. Uważa się, że w krajach zachodnich choroba Gauchera występuje z częstością ok. 1/40 000 do 1/60 000 urodzeń w populacji ogólnej [3, 18]. Jednak wśród ludności żydowskiej pochodzenia aszkenazyjskiego zapadalność na chorobę Gauchera jest dużo większa i wynosi 1/800 żywych urodzeń, a ilość nosicieli w tej populacji szacuje się na 1 na 17 osób. Zapadalność na formy neuronopatyczne choroby Gauchera jest mniejsza i ocenia się, że wynosi ona 1/500 000 [18, 19].

Na pewnych obszarach geograficznych występowanie choroby Gauchera jest wyraźnie częstsze od pozostałych [20]. Nad Zatoką Botnicką w północnej Szwecji, w regionach Norrbotten i północnej części Västerbotten, zapadalność na chorobę Gauchera wynosi ok. 1/17 500 mieszkańców [21–23]. W całej Szwecji, liczącej nieco ponad 10 milionów mieszkańców, częstość występowania choroby Gauchera wynosi ok. 1/170 000 mieszkańców [23].

W Polsce żyje obecnie ok. 100 pacjentów z rozpoznaną chorobą Gauchera, ale wydaje się, że jest to liczba za mała



Ryc. 1 – Typowa komórka Gauchera w rozmazie z biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego

Fig. 1 – Typical Gaucher cell in the bone marrow aspirate smear

w stosunku do przewidywanej zapadalności na tą chorobę i prawdopodobnie wielu chorych w Polsce może być w dalszym ciągu niezdiagnozowanych.

Patofizjologia

Mutacje genu *GBA1* prowadzą do krytycznego obniżenia aktywności glukocerebrozydazy, enzymu niezbędnego m.in. do rozkładu glikosfingolipidów błon komórkowych. Prowadzi to do rozpoczęcia spichrzania nierozłożonego glukocerebrozydu w komórkach układu monocytów-makrofagów [1]. Makrofagi wypełnione glukocerebrozydem nazywa się komórkami Gauchera [4, 10]. Typowa komórka Gauchera jest stosunkowo duża (20–100 μm średnicy), ma małe i ekscentrycznie położone jądro komórkowe, a jej cytoplazma barwi się słabo zasadochłonnie oraz ma charakterystyczny prążkowany lub pomarszczony wygląd (opisywany jako wygląd „zmiętego papieru”) (Ryc. 1). Charakterystyczny wygląd cytoplazmy komórki Gauchera wynika z obecności agregatów glukocerebrozydu, które tworzą poskręcane włóknkowe struktury, dobrze widoczne w mikroskopii elektronowej.

Komórki Gauchera naciekają różne tkanki i organy w niejednakowym stopniu, a proces ten jest najbardziej wyrażony w układzie monocytów-makrofagów z powodu ich nasilonej aktywności fagocytarnej, mającej na celu eliminację starzejących się krwinek czerwonych i białych, które zawierają duże ilości glikosfingolipidów [1, 18]. Obecność komórek Gauchera można zawsze stwierdzić w śledzionie, zwykle też w wątrobie, szpiku kostnym, węzłach chłonnych, a okazjonalnie także w płucach [9, 10]. Efektem ich nagromadzenia jest wystąpienie typowych objawów klinicznych choroby Gauchera, takich jak małopłytkowość, niedokrwistość czy splenomegalia. Ponadto, przyjmuje się, że akumulacja glukocerebrozydu w komór-

kach Gauchera prowadzi do uszkodzenia układu kostno-szkieletowego na drodze ucisku na naczynia krwionośne, a to z kolei powoduje zmiany martwicze [3, 24].

Mechanizmy zajęcia układu nerwowego w chorobie Gauchera są w dalszym ciągu słabo poznane. Tempo metabolizmu glukocerebrozydu w neuronach jest wolne i jego akumulacja w komórkach nerwowych jest widoczna jedynie w sytuacji drastycznego obniżenia aktywności glukocerebrozydazy [3]. W zgodzie z powyższym, ostatnie badania na modelu neuronopatycznej choroby Gauchera u muszki *Drosophila* wykazały upośledzenie autofagii w mózgu owadów pozbawionych aktywności glukocerebrozydazy [25]. Bardzo rzadko choroba Gauchera może być spowodowana mutacją w genie *PSAP*, co prowadzi do braku saposyny C bez niedoboru glukocerebrozydazy. Pacjenci z niedoborem saposyny C rozwijają najczęściej chorobę Gauchera o fenotypie neuronopatycznym [7].

Komórki Gauchera wykazują w badaniach immunohistochemicznych pozytywne barwienie w kierunku kwaśnej fosfatazy, CD68, CD14, antygenów HLA II klasy, CD163, CCL18, ale nie w kierunku CD11b, CD40 czy markerów komórek dendrytycznych [26]. Komórki Gauchera mają więc fenotyp makrofagów aktywowanych na drodze alternatywnej (makrofagi M2).

Nagromadzenie komórek Gauchera prowadzi do wtórnej aktywacji makrofagów, w tym do uwalniania różnych cytokin i białek lizosomalnych [27]. W osoczu pacjentów z chorobą Gauchera wykazano podwyższoną aktywność chitotriozydazy oraz podwyższone stężenia czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α), interleukiny (IL)-1 β , IL-6, IL-10 i innych cytokin [28].

Pacjenci z GD1 mają średnio 1,7 razy większe ryzyko rozwoju nowotworu w porównaniu do populacji ogólnej (95% CI; 1,27–2,31), ryzyko rozwoju nowotworów hematologicznych jest około 3,5–12,7 razy większe niż w populacji ogólnej, a szpiczaka plazmocytozy około 25–50 razy większe [29]. Na razie nie jest znana dokładna przyczyna zwiększonej zapadalności na nowotwory w chorobie Gauchera, ale podejrzewa się, że istotne znaczenie odgrywają zaburzenia funkcji makrofagów oraz immunoregulacji.

Podział kliniczny

W odniesieniu do choroby Gauchera trudno jest mówić o jakiś jednoznacznych postaciach fenotypowych i dlatego traktuje się ją raczej jako kontinuum fenotypów. Jednak w praktyce klinicznej w dalszym ciągu funkcjonuje użyteczny podział choroby na 3 typy, w zależności od niewystępowania (typ 1) lub obecności (typy 2 i 3) objawów neurologicznych [1, 18].

Typ 1 choroby Gauchera (GD1), zwany również typem dorosłych, jest najczęściej spotykaną postacią tej choroby [6, 18]. W zależności od ciężkości choroby, pierwsze objawy ujawniają się w wieku 10–70 lat. W porównaniu do osób zdrowych pacjenci z GD1 na ogół nie wyróżniają się niczym szczególnym w wyglądzie zewnętrznym. Zmęczenie, małopłytkowość, niedokrwistość, powiększenie śledziony i wątroby, a także zajęcia układu kostnego są najbardziej typowymi objawami GD1 [9–12, 30].



Ryc. 2 – Zez zbieżny u 12-miesięcznej dziewczynki z typem 2 choroby Gauchera

Fig. 2 – Convergent strabismus in 12 months young girl suffering from type 2 of Gaucher disease

Typ 2 choroby Gauchera (ostry neuronopatyczny, tzw. niemowlęcy, GD2), występuje rzadko lecz charakteryzuje się bardzo agresywnym i nieuleczalnym przebiegiem, zwłaszcza w zakresie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [8]. Zwykle rozpoznanie choroby następuje 3–6 miesięcy po urodzeniu. Na czoło wysuwają się trudności z polykaniem i przyjmowaniem pokarmów, tendencją do rozwoju zachyłkowego zapalenia płuc, napadów laryngospazmu, sztywności mięśniowej. Występuje ze zbieżny (Ryc. 2) i prężenie ciała (opistotonus). Nie istnieje żadne skuteczne leczenie tej formy choroby Gauchera i do zgonu dochodzi zwykle przed 3 rokiem życia [8, 18].

Typ 3 choroby Gauchera (podostry neuronopatyczny, tzw. młodzieńczy) charakteryzuje się wystąpieniem pierwszych objawów w okresie dziecięcym, zwykle przed 2. rokiem życia, choć może się czasem objawiać u nastolatków [21, 22]. W typie 3 choroby Gauchera (GD3), poza objawami hematologicznymi, trzewnymi i kostnymi takimi jak w GD1, występuje także zajęcie OUN przez proces neurodegeneracyjny [20–22]. Początkowo zajęcie OUN przejawia się w postaci nieprawidłowych ruchów gałek ocznych – ruchów sakadowanych (urywanych) w poziomie – lecz z czasem dochodzi do nasilenia objawów neurologicznych: paraparezy spastycznej, ataksji, padaczki mioklonicznej, utraty koordynacji mięśniowej, trudności w uczeniu się oraz wolno postępującej demencji [21, 22, 31]. Przebieg objawów neurologicznych w GD3 jest indywidualny. Spotyka się zarówno ciężkie przypadki padaczki, rozwiniętej demencji, ataksji oraz spastyczności, jak też łagodne formy GD3 z obecnością jedynie dyskretnych sakadowanych ruchów gałek ocznych w poziomie [20]. Nieleczona GD3 ma ciężki przebieg, z objawami choroby uogólnionej, ciężkimi zaburzeniami hematologicznymi oraz kostnymi. Połowa nieleczonych chorych z typem Norrbottnickim GD3 umierała przed ukończeniem 12. r.ż., a pozostała część najczęściej przed osiągnięciem wieku dorosłego lub w okresie wczesnodorosłym (w sytuacji naturalnego przebiegu choroby – bez stosowania leczenia enzymatycznego) [18, 21, 22].

Objawy kliniczne

Patologiczne zmęczenie

Pacjenci z chorobą Gauchera mogą doświadczać przewlekłego zmęczenia, które powoduje niepełnosprawność funk-

cyjną i niekorzystnie wpływa na jakość życia pacjentów [10, 11, 30]. Obiektywne objawy choroby, takie jak niedokrwistość i bóle kostne, mogą powodować lub przyczyniać się do odczuwanego przez chorych zmęczenia. Dla niektórych pacjentów zmęczenie może być najbardziej upośledzającym ich normalne funkcjonowanie objawem choroby Gauchera [30]. Niestety aktualne wytyczne postępowania w chorobie Gauchera nie obejmują specyficznych i systematycznych pomiarów zmęczenia.

Objawy oczne

W chorobie Gauchera mogą występować różnorodne odchylenia w zakresie narządu wzroku oraz motoryki oczu. Chociaż zazwyczaj nie stwierdza się nieprawidłowości w zakresie reakcji źrenic, widzenia barw, pola widzenia, angiografii fluoresceinowej czy elektroretinografii, to może występować obniżenie ostrości wzroku [31]. W typie 3 Norrbottnickim choroby Gauchera często występowała krótkowzroczność [32].

Na spojówkach w okolicy rąbka rogówki od strony skroniowej bądź nosowej może występować żółto-brązowy, klinowaty guzek, tzw. tłuszczuk (pinguecula). Histologicznie tłuszczuki mogą zawierać komórki Gauchera [31].

W odcinku przednim oka mogą być obecne białe depozyty w śródłonku rogówki, kącie rogówkowo-twardówkowym i brzegu źrenicznym [31]. Poza tym stwierdzano zmętnienia lub złogi istoty właściwej rogówki, blizenki i prążki Vogta, pęknięcia w błonie Bowmana i Descemeta oraz stożek rogówki. Nacieki w kącie rogówkowo-twardówkowym mogą powodować wzrost ciśnienia śródgałkowego. W ciele szklistym mogą występować zmętnienia [31–33].

Również w dnie oczu osób z chorobą Gauchera stwierdzano polimorficzne zmiany [31, 32]. Zaliczyć do nich można nieregularne żółto-białe rozproszone plamki oraz białe plamki („kule bawełny”) wielkością dochodzące do 500 μm i pokrywające naczynia krwionośne (Ryc. 3). Ponadto obserwowano



Ryc. 3 – Zdjęcie dna oka 28-letniego pacjenta z typem Norrbottnickim choroby Gauchera. Żółto-białe plamki w tylnym biegunie i na obwodzie dna oka

Fig. 3 – A photograph of eye fundus of the 28-year-old patient suffering from Norrbottnian type of Gaucher disease. The yellowish-white opacities in the posterior pole and the periphery of the fundus

liczne kredowobiałe, plamkowate nacieki, które mają tendencję do zlewania się w duże ogniska wyglądające jak „kratery księżycowe”. W pobliżu kredowych ognisk mogą być obecne wylewy krwi do siatkówki wyglądające jak czerwono-biała kokarda [31]. Zmiany w dnie oka dochodzą aż do dołka, ale sam dołek pozostaje wolny. Rzadko można zobaczyć w dnie oka chorych obraz „wiśniowej” plamki, ma ona raczej barwę różowo-brązową. Poza tym mogą być obecne w chorobie Gauchera cechy atrofii nerwów wzrokowych [34].

Zaburzenia okoruchowe szczególnie często występują w typach neuronopatycznych choroby i mogą mieć postać oftalmoplegii, zez (Ryc. 2), ruchów sakadowanych w poziomie (a w zaawansowanym stadium choroby także w pionie), apraksji okoruchowej (zaburzenia skojarzonego spojrzenia w bok), porażenia skojarzonego spojrzenia w bok z ruchami sakadowanymi, uciekania oczu ku górze podczas mrugania oraz porażenia nerwu VI [31, 32, 35].

Objawy hematologiczne

Większość dzieci i dorosłych z chorobą Gauchera wykazuje w chwili rozpoznania obecność objawów hematologicznych. Różnego stopnia małopłytkowość występuje u prawie wszystkich pacjentów: 40% ma małopłytkowość łagodną ($120-149 \times 10^9/L$), 45% chorych umiarkowaną ($60-119 \times 10^9/L$), a 15% chorych ciężką (poniżej $60 \times 10^9/L$) [23, 36-39]. Niedokrwistość normocytarna i normochromiczna występuje u około jednej trzeciej chorych w chwili rozpoznania choroby Gauchera [37, 38].

W sytuacji nagłego pogorszenia małopłytkowości i/lub niedokrwistości u pacjentów z chorobą Gauchera prawidłowo leczonych enzymatyczną terapią zastępczą (*enzyme replacement therapy*; ERT) należy rozważyć współwystępowanie zaburzeń autoimmunologicznych (immunologiczna plamica małopłytkowa, czy autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna) [38, 39].

Występujące w chorobie Gauchera zaburzenia krzepnięcia krwi mają złożoną etiologię. Zależą one nie tylko od małopłytkowości, ale także od zaburzeń związanych z funkcją płytek krwi oraz czynników krzepnięcia krwi [18, 36, 38]. Pacjenci z chorobą Gauchera mogą wykazywać zaburzenia adhezji płytek krwi, powodujące zwiększone ryzyko krwawień śluzówkowych. Stwierdzono także, że niektóre osoby z chorobą Gauchera mają obniżone poziomy fibrynogenu i/lub czynników krzepnięcia II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII [36, 38]. W związku z tym w chorobie Gauchera występuje zwiększone ryzyko krwawienia w trakcie procedur dentystrycznych, porodu lub większych zabiegów chirurgicznych [1].

Stosunkowo często wśród dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera stwierdza się występowanie gammopati oligo-, poli- i monoklonalnych [29, 36, 40].

Objawy trzewne

Objawami nasuwającymi podejrzenie choroby Gauchera jest powiększenie śledziony i/lub wątroby. Splenomegalia jest często stwierdzanym objawem nieleczonej choroby Gauchera [9, 18, 24]. Zdarza się, że w znacznie powiększonej śledzionie lub wątrobie występują łagodne guzki (Gaucheroma), które mogą wzbudzać podejrzenie zmian nowotworowych [38].

Objawy kostne

Bóle kostne w typie 1 choroby Gauchera występują u około 35-60% chorych, a zajęcie układu kostnego może się wyrażać na różne sposoby [1, 18, 41]. Może to być choroba ogniskowa kości, spowodowana zawałami kości z powodu zakrzepicy oraz procesami zapalnymi. Choroba ogniskowa powoduje nieodwracalne uszkodzenie kośćca w postaci osteosklerozy i osteonekrozy. Poza tym, choroba układu szkieletowego może mieć charakter choroby lokalnej – w sąsiedztwie masywnie zajętego przez komórki Gauchera szpiku kostnego dochodzi do ścięnięcia warstwy korowej kości, złamań kompresyjnych kręgow oraz zniekształceń kości długich [11]. Wreszcie zajęcie układu kostnego może przyjmować w chorobie Gauchera postać uogólnionego zmniejszenia masy kostnej i osteoporozy [1, 41].

Objawy neurologiczne

W typie 1 choroby Gauchera najczęściej nie występują objawy neurologiczne. Jednakże badania ostatnich lat wykazały, że niektórzy chorzy rozwijają chorobę Parkinsona, neuropatię obwodową lub dyskretne zaburzenia funkcji poznawczych [42-44]. Objawy neurologiczne występujące w GD2 i GD3 zostały omówione powyżej.

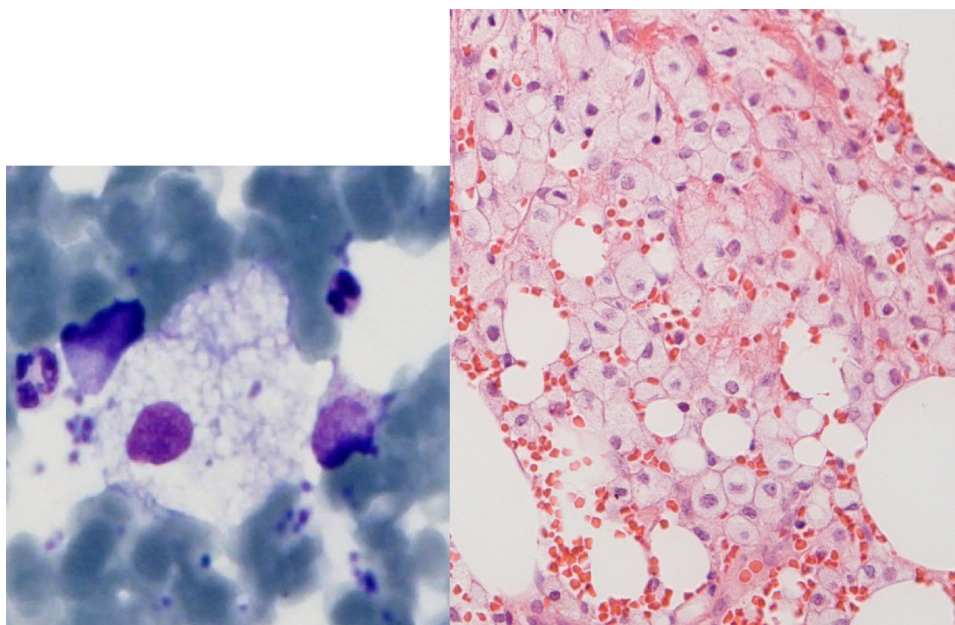
Badanie szpiku kostnego

Badanie szpiku kostnego jest dość często wykonywane w chorobie Gauchera, kiedy pacjenci są kierowani do hematologa w celu ustalenia przyczyny małopłytkowości lub splenomegalii.

Z drugiej jednak strony nie jest ono ani konieczne, ani wystarczające do ustalenia rozpoznania choroby Gauchera. Wynika to z faktu, że stwierdzenie komórek Gauchera w badaniach morfologicznych nie jest patognomiczne dla tej choroby. W chorobach przebiegających ze zwiększonym obrotem szybko dzielących się komórek, jak na przykład nowotwory hematologiczne (szpiczak plazmocytowy, zespoły mielodysplastyczne, chłoniaki) lub zakażenia (np. AIDS, gruźlica) mogą występować tzw. pseudokomórki Gauchera (*pseudo-Gaucher cells*) [45-47]. W badaniu w mikroskopie optycznym, pseudokomórki Gauchera są nie do odróżnienia od komórek Gauchera (Ryc. 4). Dlatego rozpoznanie choroby Gauchera powinno zawsze zostać ostatecznie potwierdzone metodami enzymatycznymi i genetycznymi.

Pomimo powyższych uwag badanie szpiku kostnego jest najczęściej pierwszym, bardzo ważnym badaniem, które może nasunąć podejrzenie choroby Gauchera [9, 10, 48, 49]. Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego oraz trepanobiopsja mogą bowiem wykazać obecność nietypowych makrofagów o morfologii komórek Gauchera i tym samym uruchomić dalszą, celowaną diagnostykę enzymatyczną i molekularną choroby Gauchera [1, 10, 49].

Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia badania szpiku kostnego w GD1 wynikające z trudności związanych z uzyskaniem reprezentatywnego materiału do oceny morfologicznej, jak i trudności w miarodajnej ocenie cytologicznej tego materiału [50]. Niekiedy uzyskanie komórek Gau-



Ryc. 4 – Obraz cytologiczny i histologiczny pseudokomórek Gauchera w szpiku kostnym. Choroba Gauchera została u pacjentki wykluczona metodami enzymatycznymi i genetycznymi (dzięki uprzejmości Sofie Regenthal, Karolinska University Hospital, Szwecja)

Fig. 4 – Pseudo-Gaucher cells in cytological and histological images of bone marrow. In this adult woman, Gaucher disease was excluded by means of enzymatic and genetic methods (courtesy of Ms. Sofie Regenthal, Karolinska University Hospital, Sweden)

chera w biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego jest utrudnione ze względu na ich ściśle przyleganie do siebie, możliwe włóknienie szpiku kostnego lub rozcieńczenie uzyskanego materiału krwią obwodową [1].

Kolejnym problemem hematologicznej diagnostyki morfologicznej choroby Gauchera może być polimorfizm komórek Gauchera, prowadzący do ich nierozpoznania w preparatach cytologicznych szpiku kostnego [51].

Rozpoznanie choroby Gauchera

Rozpoznanie choroby Gauchera opiera się na oznaczeniu aktywności enzymatycznej glukocerebrozydazy we krwi chorego, która typowo jest znacznie obniżona lub nieobecna. Ponadto ważne jest także stwierdzenie podwyższonej aktywności enzymu chitotriozydazy, uwalnianej przez akty-

Wymagana analiza: Choroba Fabry'ego MPS II Choroba Gauchera Proszę potwierdzić otrzymanie zgody na badanie genetyczne

INFORMACJE O PACJENCIE

Nazwisko _____ Płeć M K
 Imię _____ Drugie imię _____
 Numer szpitalny _____ Data urodzenia _____ Data pobrania próbki _____

INFORMACJE O SZPITALU / LEKARZU

Szpital, w którym pobrano próbkę _____
 Miasto _____ Kod pocztowy _____ Kraj _____
 Lekarz prowadzący _____
 Adres poczty elektronicznej _____

Instrukcja o dostępie do wyników za pośrednictwem internetu zostanie przesłana na ten adres

Pocpisz lekarza
 Prosimy o przesłanie tej próbki do CENTOGENE AG w załączonej zaadresowanej kopercie.
 Centogene AG, Schillingallee 68, D-18057 Rostock, Niemcy
Prosimy o pokrycie odpowiedzialności na każdej próbce. I wszystkie oznaczenia podać na formularzu.

Kopia dla lekarza – oderwać i zachować

SPPL2026177
 SPPL2026177
 SPPL2026177
 SPPL2026177

PakietEmer 226
 105178 / 515084
 1
 2

Ryc. 5 – Zdjęcie testu suchej kropli służącego do diagnostyki enzymatycznej i genetycznej choroby Gauchera z krwi włócnickowej

Fig. 5 – A photo of a dried blood spot (DBS) test for enzymatic and genetic diagnostics of Gaucher disease from a capillary blood

wowane makrofagi, i/lub podwyższonego stężenia chemokiny CCL18/PARC we krwi [1, 18].

Po uzyskaniu potwierdzenia rozpoznania choroby Gauchera metodą enzymatyczną powinno się wykonać badanie genetyczne w celu wykazania obecności u chorego jednej ze znanych w chorobie Gauchera mutacji genu GBA1 [5]. Jest to o tyle istotne, że stwierdzenie u pacjenta genotypu zawierającego przynajmniej jedną mutację N370S, tzn. genotypu N370S/N370S albo N370S/inna mutacja, pozwala wykluczyć ryzyko zajęcia OUN w przebiegu choroby Gauchera [1]. Z drugiej strony, stwierdzenie w badaniu genu GBA1 homozygotycznych mutacji L444P, czyli genotypu L444P/L444P, pozwala spodziewać się ciężkiej postaci choroby Gauchera, najczęściej z zajęciem OUN [1, 18].

Od niedawna możliwa jest także diagnostyka enzymatyczna i molekularna choroby Gauchera w leukocytach z krwi kapilarnej przy użyciu testu suchej kropli (*dried blood spot*; DBS) (Ryc. 5) [6, 52]. DBS jest przydatny do szybkiej i nieinwazyjnej diagnostyki choroby Gauchera. Bezpłatne wykonanie testu DBS jest możliwe po skontaktowaniu się z przedstawicielem firmy Sanofi-Genzyme lub Shire.

Leczenie

Dostępne metody leczenia choroby Gauchera obejmują przede wszystkim (1) enzymatyczną terapię zastępczą (*enzyme replacement therapy*; ERT) oraz (2) leczenie redukujące substrat (*substrate reduction therapy*; SRT) [1, 6, 23]. Pomimo rejestracji w Unii Europejskiej dwóch preparatów doustnych do SRT, w Polsce refundowane są jedynie preparaty do ERT: imigliceraza firmy Sanofi-Genzyme (Cerezyme™) oraz wela-gluceraza-alfa firmy Shire (VPRIV™).

Do wspomagających metod leczenia choroby Gauchera zalicza się stosowanie w uzasadnionych przypadkach bifosfonianów (np. pamidronat), częściową splenektomię, chirurgię ortopedyczną, przeszczepienie wątroby, leczenie przeciwbólowe i inne [1].

Allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek hematopoetycznych (allo-SCT) było przed erą ERT ryzykowną, ale jedyną metodą leczenia choroby Gauchera. Współcześnie allo-SCT jest tylko wyjątkowo stosowane. Dotyczy to na przykład pojedynczych, uważnie wybranych przypadków przewlekłej neuronopatycznej choroby Gauchera (GD3) [53].

Podsumowanie

Trudności w rozpoznawaniu chorób ultrazadkich wynikają z rzadkości ich występowania, ale także z braku świadomości społecznej oraz ograniczonej wiedzy o tych chorobach. Niewielka skala występowania – tak jak w przypadku choroby Gauchera – powoduje, że wielu lekarzy nie potrafi ich prawidłowo rozpoznać.

Pomimo że choroba Gauchera może znacznie pogarszać jakość życia dotkniętych nią osób, jest ona rzadko rozpoznawana lub rozpoznanie jest opóźnione [9–12]. Jeśli w danej rodzinie określona choroba rzadka do tej pory nie występowała, nie jest możliwe przewidzenie jej pojawienia się.

Ponieważ występujące w chorobie Gauchera typu 1 objawy są niespecyficzne, należy posiadać dobrą wiedzę o tym schorzeniu i rozpatrywać je łącznie. Warto zwrócić uwagę na sytuacje, w których objawy zgłaszane przez chorego czy zaburzenia stwierdzone w wykonanych badaniach (np. splenomegalia lub małopłytkowość) nie znajdują dobrego wyjaśnienia. Poza tym, na właściwe rozpoznanie może naprowadzić uporczywość objawów, utrzymywanie się ich miesiącami i latami, a zwłaszcza jeżeli występuje tendencja do stopniowego ich nasilania się i progresji choroby.

Wkład autorów/Authors' contributions

ES – koncepcja pracy, opracowanie przeglądu piśmiennictwa i tekstu artykułu, weryfikacja całości tekstu; MM – koncepcja pracy, opracowanie przeglądu piśmiennictwa i tekstu artykułu, edytowanie ilustracji, weryfikacja całości tekstu.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliczonymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Machaczka M. Co hematolog powinien wiedzieć o chorobie Gauchera. *Acta Haematol Pol* 2013;44:301–306.
- [2] Simonaro CM. Lysosomes, lysosomal storage diseases, and inflammation. *JIEMS* 2016;4:1–8.
- [3] Stirneman J, Belmatoug N, Camou F, et al. A review of Gaucher disease pathophysiology clinical presentation and treatments. *Int J Mol Sci* 2017;18:E441.
- [4] Machaczka M, Klimkowska M. Rzadkie choroby makrofagów u dorosłych. *Acta Haematol Pol* 2016;47:146–154.
- [5] Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat* 2008;29:567–583.
- [6] Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood* 2011;118:1463–1471.
- [7] Tyłki-Szymańska A, Groener JEM, Kamiński ML, et al. Gaucher disease due to saposin C deficiency, previously described as non-neuronopathic form – no positive effects after 2-years of miglustat therapy. *Mol Genet Metab* 2011;104:627–630.

- [8] Weiss K, Gonzalez AN, Lopez G, et al. The clinical management of type 2 Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2015;114:110-122.
- [9] Sokołowska B, Skomra D, Czartoryska B, et al. Choroba Gauchera – jedna z możliwych przyczyn splenomegalii. *Pol Arch Med Wewn* 2004;112:1107-1112.
- [10] Machaczka M, Klimkowska M, Hägglund H. Effort bruising disclosing Gaucher disease in a 55-year-old non-Jewish woman. *J Inher Metab Dis* 2009;32:758-761.
- [11] Machaczka M, 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;93:1787-1789.
- [12] 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.
- [13] Gaucher PCE. De l'épithélioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leukemie. Paris, France: Thèse, Faculté de Médecine; 1882.
- [14] Brill NE, Mandelbaum FS, Libman E. Primary splenomegaly-Gaucher type. Report on one of four cases occurring in a single generation in one family. *Am J Med Sci* 1905;129:491-504.
- [15] Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1965;18:221-225.
- [16] Barneveld RA, Keijzer W, Tegelaers FP, et al. Assignment of the gene coding for human beta-glucocerebrosidase to the region q21-q31 of chromosome 1 using monoclonal antibodies. *Hum Genet* 1983;64:227-231.
- [17] Mehta A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. *Eur J Intern Med* 2006;17(Suppl):S2-S5.
- [18] Grabowski GA. Phenotype, diagnosis and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008;372:1263-1271.
- [19] Linari S, Castaman G. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015;12:157-164.
- [20] 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.
- [21] Dreborg S, Erikson A, Hagberg B. Gaucher disease – Norrbottnian type. I. General clinical description. *Eur J Pediatr* 1980;133:107-118.
- [22] Svennerholm L, Dreborg S, Erikson A, et al. Gaucher disease of the Norrbottnian type (type III). Phenotypic manifestations. *Prog Clin Biol Res* 1982;95:67-94.
- [23] 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.
- [24] Linari S, Castaman G. Hematological manifestations and complications of Gaucher disease. *Expert Rev Hematol* 2016;9:51-58.
- [25] Kinghorn KJ, Gronke S, Castillo-Quan JI, et al. A Drosophila model of neuronopathic Gaucher disease demonstrates lysosomal-autophagic defects and altered mTOR signalling and is functionally rescued by rapamycin. *J Neurosci* 2016;36:11654-11670.
- [26] Boven LA, van Meurs M, Boot RG, et al. Gaucher cells demonstrate a distinct macrophage phenotype and resemble alternatively activated macrophages. *Am J Clin Pathol* 2004;122:359-369.
- [27] Barak V, Acker M, Nisman B, et al. Cytokines in Gaucher's disease. *Eur Cytokine Netw* 1999;10:205-210.
- [28] Lorenz F, Pawłowicz E, Klimkowska M, et al. Ferritinemia and serum inflammatory cytokines in Swedish adults with Gaucher disease type 1. *Blood Cells Mol Dis* 2016 Oct 20. pii: S1079-9796(16)30206-6. doi:10.1016/j.bcmd.2016.10.010. [Epub ahead of print].
- [29] Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. *Br J Haematol* 2013;161:832-842.
- [30] Zion YC, Pappadopulos E, Wajnrajch M, Rosenbaum H. Rethinking fatigue in Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:53.
- [31] Filipek E, Koraszewska-Matuszewska B. Gaucher's disease - ocular manifestation and treatment. *Klin Oczna* 2006;108:357-360.
- [32] Erikson A, Wahlberg I. Gaucher disease – Norrbottnian type. Ocular abnormalities. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1985;63:221-225.
- [33] Sawicka-Gutaj N, Machaczka M, Kulińska-Niedziela I, et al. The appearance of newly identified intraocular lesions in Gaucher disease type 3 despite long-term glucocerebrosidase replacement therapy. *Ups J Med Sci* 2016;121:192-195.
- [34] Sobol G, Mizia A, Pająk J, et al. Nietypowe złamanie kości jako przyczyna rozpoznania choroby Gauchera. *Pediatr Pol* 2004;79:403-406.
- [35] Blume J, Beniaminov S, Kämpe Björkqvall C, et al. Saccadic impairments in patients with the Norrbottnian form of Gaucher's disease type 3. *Front Neurol* 2017;8:295.
- [36] Zimran A, Altarescu G, Rudensky B, et al. Survey of hematological aspects of Gaucher disease. *Hematology* 2005;10:151-156.
- [37] Hughes D, Cappellini MD, Berger M, et al. Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *Br J Haematol* 2007;138:676-686.
- [38] Hughes DA, Pastores GM. Haematological manifestations and complications of Gaucher disease. *Curr Opin Hematol* 2013;20:41-47.
- [39] Tibblin E, Dreborg S, Erikson A, et al. Hematological findings in the Norrbottnian type of Gaucher disease. *Eur J Pediatr* 1982;139:187-191.
- [40] Machaczka M, Lerner R, Klimkowska M, Hägglund H. Treatment of multiple myeloma in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 2009;84:694-696.
- [41] Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr* 2010;160:609-624.
- [42] Machaczka M, Rucińska M, Jurczak W, et al. Choroba Gauchera I typu rozpoznana u pacjenta z zespołem Parkinsona oraz leukopenią i małopłytkowością. *Acta Haematol Pol* 1998;29:515-521.
- [43] Biegstraaten M, Mengel E, Maródi L, et al. Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: a 2-year prospective observational study. *Brain* 2010;133:2909-2919.
- [44] Machaczka M, Klimkowska M, Hägglund H. Unexpected cure from cutaneous leukocytoclastic vasculitis in a patient treated with N-butyldeoxynojirimycin (miglustat) for Gaucher disease. *Adv Med Sci* 2012;57:169-173.
- [45] Al Muslahi M, Teague M, Lee SH, Roberts M. Multiple myeloma simulating Gaucher's disease. *Br J Haematol* 2006;134:123.
- [46] Saito T, Usui N, Asai O, et al. Pseudo-Gaucher cell proliferation associated with myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2007;85:350-353.
- [47] Cajaiba MM, Reyes-Mugica M. Gaucher or pseudo-Gaucher? The challenge of several diseases colliding in a pediatric patient. *Hum Pathol* 2009;40:594-598.
- [48] Machaczka M, Klimkowska M, Regenthal S, Hägglund H. Gaucher disease with foamy transformed macrophages and

- erythrophagocytic activity. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:233-235.
- [49] 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;49:352-356.
- [50] 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;124:587-592.
- [51] 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;53:62-69.
- [52] Sokołowska B. Test suchej kropli w diagnostyce choroby Gauchera i Niemann-Picka. *Acta Haematol Pol* 2014;45:216-220.
- [53] Machaczka M. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treatment of Gaucher disease. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30:459-461.