

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](http://SciVerse.ScienceDirect.com)

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Co hematolog powinien wiedzieć o chorobie Gauchera

What hematologist needs to know about Gaucher disease



Maciej Machaczka ^{1,2,*}

¹Hematology Center Karolinska, Karolinska University Hospital Huddinge, Head: prof. dr med. Per Ljungman, Stockholm, Sweden

²Division of Hematology, Department of Medicine at Huddinge, Karolinska Institutet, Head: prof. dr med. Jan Bolinder, Stockholm, Sweden

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 31.05.2013

Zaakceptowano: 04.07.2013

Dostępne online: 19.07.2013

Słowa kluczowe:

- choroba Gauchera
- niedokrwistość
- małopłytkowość
- splenomegalia
- dzieci
- dorośli

Keywords:

- Gaucher disease
- Anemia
- Thrombocytopenia
- Splenomegaly
- Children
- Adults

ABSTRACT

Hematological symptoms can be helpful for the diagnosis of inherited metabolic disorders, including Gaucher disease. Gaucher disease is a progressive, multisystem lysosomal storage disorder caused by the deficient activity of the lysosomal enzyme, glucocerebrosidase, arising from autosomal recessive mutations in the *GBA1* gene (1q21). Because of constant presence of hematological symptoms in Gaucher disease, hematologists have always been at the forefront of specialists, who performed initial diagnostics of Gaucher disease. Gaucher cells, the lipid-laden storage macrophages, are the pathologic hallmark of Gaucher disease. The clinical presentation of Gaucher disease is highly variable, giving a complex phenotype of multiorgan disease. Classically, three clinical types of Gaucher disease are distinguished according to the absence (type 1) or presence (types 2 and 3) of neurological symptoms and the dynamics of developing clinical signs. Thrombocytopenia, anemia, hepatosplenomegaly and bone manifestations are the most typical signs of type 1, the most prevalent form of Gaucher disease. This paper presents the most important, from the point of view of a hematologist, issues related to symptomatology, diagnosis, and treatment of Gaucher disease.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Zaburzenia w morfologii krwi obwodowej, takie jak niedokrwistość, małopłytkowość czy, rzadziej, leukopenia, a także

inne objawy hematologiczne, takie jak splenomegalia czy skaza krwotoczna, mogą być pomocne w rozpoznawaniu niektórych wrodzonych chorób metabolicznych [1-3]. Ze względu na stałe występowanie objawów hematologicznych w chorobie Gauchera (*Gaucher disease*), hematolodzy zawsze

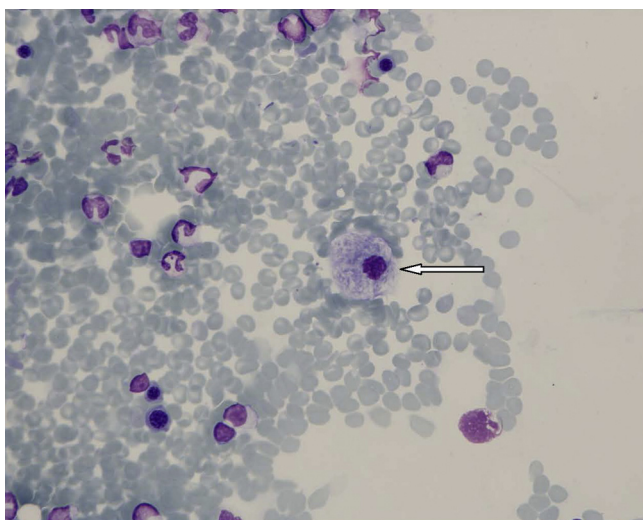
* Adres do korespondencji: Hematology Center Karolinska, M54, Karolinska University Hospital Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden. Tel.: +46-8-58582663; fax: +46-8-7748725.

Adres email: maciej.machaczka@ki.se.

byli w czołowiec specjalistów, do których zgłaszają się pacjenci z niezdiagnozowaną chorobą Gauchera w celu ustalenia rozpoznania [4, 5]. Ponieważ choroba Gauchera jest schorzeniem wieloukładowym, opóźnienie jej rozpoznania i leczenia może prowadzić do poważnych powikłań z zakresu układu krwiotwórczego, układu kostnego, narządów mięsnych, a nawet do śmierci chorego [5-7].

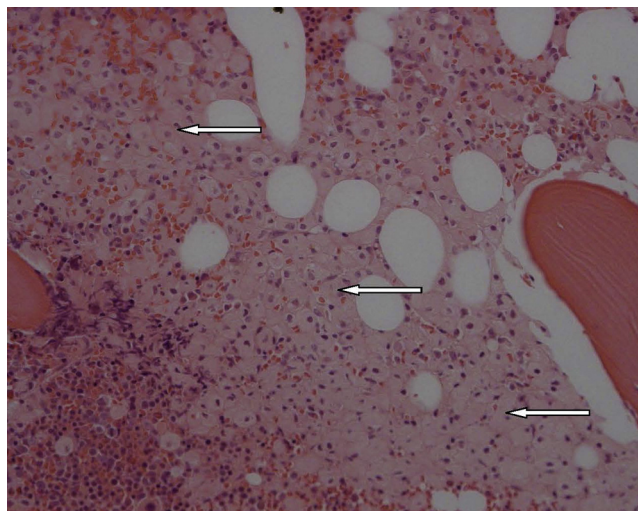
Uważa się, że choroba Gauchera jest najczęstszą sfigli-pidozą, jak również najczęstszą chorobą lizosomalną [6-8]. Przyczyną choroby jest genetycznie uwarunkowany brak enzymu lizosomalnego glukocerebrozydazy, znanego również jako glukozylceramidaza, β -glukozydaza, cerebrozyd- β -glukozydaza czy E.C.3.2.1.45. Pierwszy opis choroby opublikował w swojej rozprawie doktorskiej Philippe Gaucher w 1882 roku w Paryżu. Zauważył on w śledzionie obecność charakterystycznych komórek (nazwanych później jego nazwiskiem), niesłusznie podejrzewając, że chodzi o pierwotny nowotwór śledziony.

Biologiczną rolą glukocerebrozydazy jest rozkład substancji tłuszczowej, glukocerebrozydu, stanowiącego istotny składnik błon komórkowych, do cerebrozydu i glukozy [6, 9]. Uważa się, że krytyczne obniżenie aktywności glukocerebrozydazy do ok. 10-15% normalnej aktywności, prowadzi do rozpoczęcia procesu gromadzenia (spichrzania) nierozłożonego glukocerebrozydu w komórkach organizmu. Spichrzenie to zachodzi w różnych tkankach i organach w niejednakowym stopniu. Makrofagi wypełnione glukocerebrozydem określa się mianem „komórek Gauchera” [7, 9]. Komórki te charakteryzują się stosunkowo dużą wielkością (20-100 μ m średnicy), ekscentrycznym położeniem jądra komórkowego oraz charakterystyczną piankowatą i jakby pofałdowaną cytoplazmą (Ryc. 1). Komórki Gauchera naciekają różne organy (u dorosłych przede wszystkim zawierające układ siateczkowo-śródbłonkowy), co prowadzi do ich powiększenia (śledziona, wątroba) oraz niewydolności (szpik kostny, układ kostny) (Ryc. 2) [10-13].



Ryc. 1 – Komórka Gauchera (strzałka) w rozmazie z punkcji aspiracyjnej szpiku kostnego (barwienie May-Grünwald-Giemsa)

Fig. 1 – Gaucher cell (arrow) in the bone marrow aspirate smear (May-Grünwald-Giemsa stain)



Ryc. 2 – Rozległy naciek z komórek Gauchera (strzałki) w preparacie z trepanobiopsji szpiku kostnego (barwienie hematoksyliną-eozyną)

Fig. 2 – Extensive infiltration with Gaucher cells (arrows) in the bone marrow trephine biopsy (hematoxyline-eosine stain)

Choroba Gauchera dziedziczy się autosomalnie recesywnie i zależy od wystąpienia mutacji (najczęściej punktowych) lub zmian genu *GBA1*, kodującego glukocerebrozydazę, a zlokalizowanego w obrębie długiego ramienia chromosomu 1 (1q21) [14]. W chwili obecnej znanych jest ponad 300 mutacji tego genu prowadzących do rozwoju choroby Gauchera [14, 15]. Dwie najczęstsze mutacje, N370S oraz L444P, stwierdza się u około połowy chorych, a pięć najczęstszych mutacji, N370S, L444P, R463C, 84GG oraz IVS2+1, aż u 75-97% pacjentów z chorobą Gauchera, jednak zależność fenotypu od genotypu w chorobie Gauchera jest trudna do przewidzenia [1-3, 9, 16].

Występowanie choroby Gauchera

Według definicji Unii Europejskiej, choroba Gauchera należy do tak zwanych „chorób ultra rzadkich”, co oznacza, że występuje rzadziej niż u 1:50 000 mieszkańców. Występowanie choroby Gauchera jest panetniczne, to znaczy, że stwierdza się ją wśród przedstawicieli wszystkich grup etnicznych [6, 8, 14]. W krajach zachodnich, choroba Gauchera występuje ze średnią częstością ok. 1:100 000-200 000 mieszkańców. W Szwecji, z populacją około 9,4 miliona ludzi, częstość występowania choroby Gauchera wynosi ok. 1:170 000 mieszkańców, lecz w pozostałych krajach Nordyckich jest ona ok. 2,5 raza niższa (ok. 1:420 000) [16]. Na razie nie ma dostępnych pełnych danych dotyczących występowania choroby Gauchera w Polsce, ale uważa się, że może być nieco niższe niż w krajach zachodnich.

Pewne obszary geograficzne oraz grupy ludności są bardziej dotknięte występowaniem choroby Gauchera niż pozostałe. Na przykład na północy Szwecji, nad Zatoką Botnicką, w rejonach Norrbotten i Västerbotten, zapadalność na chorobę Gauchera jest większa i wynosi ok. 1:10 000

mieszkańców [17, 18]. Z kolei wśród ludności żydowskiej pochodzenia wschodnioeuropejskiego (Żydzi Aszkenazyjscy) zapadalność na chorobę Gauchera jest największa i wynosi aż 1:450-1000 [6, 8, 9].

Rozpoznanie choroby Gauchera

Choroba Gauchera jest niezwykle heterogennym schorzeniem, które u jednych pacjentów może objawiać się zgonem w życiu płodowym albo jako nieuleczalny stan zagrożenia życia tuż po urodzeniu, podczas gdy u innych ma łagodny lub bezobjawowy przebieg do wieku dorosłego, a nawet przez całe życie [6-8].

Zaburzenia hematologiczne w chorobie Gauchera mają etiologię wieloczynnikową i ich ciężkość nie zawsze musi być związana ze stopniem splenomegalii stwierdzonej u pacjenta [4, 19, 20]. Niejednokrotnie pacjenci z najczęściej występującą, nieneuronopatyczną, stosunkowo łagodną formą choroby Gauchera, są kierowani do hematologa w celu ustalenia przyczyny obniżenia liczby płytek krwi, niedokrwistości, hepatosplenomegalii czy, rzadziej, leukopenii lub limfadenopatii [1-5]. Prowadzi to do zastosowania metod diagnostyki hematologicznej, takich jak punkcja aspiracyjna szpiku kostnego, trepanobiopsja szpiku kostnego, biopsja aspiracyjna cienkoigłowa śledziony czy usunięcie węzła chłonnego, a hematolog wraz z patologiem, na podstawie obecności komórek Gauchera w badanym narządzie, stwierdzają podejrzenie choroby Gauchera [1-3, 10, 12]. W badaniach immunohistochemicznych komórki te wykazują pozytywne barwienie w kierunku kwaśnej fosfatazy, CD68, CD14, antygenów HLA II klasy, CD163, CCL18, ale nie w kierunku CD11b, CD40 czy markerów komórek dendrytycznych [20]. Komórki Gauchera mają więc fenotyp makrofagów aktywowanych na drodze alternatywnej (makrofagi M2).

Warto w tym miejscu zwrócić uwagę na fakt, że czasami uzyskanie komórek Gauchera w badaniu aspiracyjnym szpiku kostnego jest utrudnione ze względu na ich ściśle przyleganie do siebie, możliwe włóknienie szpiku kostnego lub rozcieńczenie uzyskanego materiału krwią obwodową [10-13]. Dlatego negatywny wynik punkcji aspiracyjnej szpiku kostnego nie wyklucza obecności choroby Gauchera. W tym kontekście badanie trepanobiopsyjne szpiku kostnego jest o wiele pewniejsze (czulsze) w wykrywaniu komórek Gauchera [21].

Należy jednak podkreślić, że stwierdzenie komórek Gauchera w badaniach morfologicznych jest niewystarczające do ustalenia rozpoznania choroby Gauchera. Wynika to z występowania tzw. komórek pseudo-Gaucher (*pseudo-Gaucher cells*) w chorobach przebiegających ze zwiększonym obrotem szybko dzielących się komórek, jak to ma miejsce w nowotworach hematologicznych (szpiczak plazmocytowy, zespoły mielodysplastyczne, chłoniaki) lub niektórych zakażeniach (np. w AIDS) [22-25].

W badaniu w mikroskopie optycznym komórki pseudo-Gaucher są nie do odróżnienia od komórek Gauchera. Dlatego rozpoznanie choroby Gauchera powinno zawsze zostać ostatecznie potwierdzone oznaczeniem aktywności enzymatycznej glukocerebrozydazy we krwi chorego (typowo znacznie obniżona lub nieobecna), a także stwierdzeniem

podwyższonej aktywności enzymu chitotriozydazy (enzym uwalniany przez aktywowane makrofagi) lub chemokiny CCL18 we krwi [1-3, 6, 7, 12, 13, 16]. Ponadto, chitotriozydaza i CCL18 pełnią w chorobie Gauchera rolę biomarkerów, pozwalających na monitorowanie aktywności choroby w trakcie leczenia [6, 7, 9, 16].

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* [3, 6, 13, 14, 16]. 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 ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu choroby Gauchera [6, 14, 20]. 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 [6, 14, 15].

Reasumując, w przypadku uzasadnionego podejrzenia choroby Gauchera (np. badanie rodzinne rodzeństwa pacjenta ze znaną chorobą Gauchera czy badanie w kierunku choroby Gauchera u pacjenta o znanym pochodzeniu żydowskim), badanie szpiku kostnego nie jest potrzebne do stwierdzenia choroby Gauchera, a wręcz jest przeciwwskazane [6, 9, 26]. Potwierdzenie ewentualnego rozpoznania choroby Gauchera należy wówczas wykonać przy użyciu metod enzymatycznych i/lub genetycznych. Problem diagnostyki hematologicznej wygląda odmiennie w przypadku pacjentów pochodzenia nieżydowskiego z tzw. sporadyczną chorobą Gauchera, czyli dotąd nieznanym występowaniem mutacji *GBA1* w rodzinie pacjenta. W takich sytuacjach, badanie szpiku kostnego jest najczęściej pierwszym, bardzo ważnym badaniem, wskazującym na podejrzenie choroby Gauchera [1-3, 10, 12, 21].

Klasyfikacja kliniczna choroby Gauchera

Objawy kliniczne choroby Gauchera są różnorodne i większość z nich zależy od dysfunkcji układu monocytów-makrofagów. Najważniejszym kryterium różnicującym poszczególne typy choroby Gauchera jest zajęcie OUN oraz dynamika rozwoju objawów klinicznych [6, 7, 9, 17, 18]. Wyróżnia się 3 typy kliniczne choroby Gauchera, w zależności od niewystępowania (typ 1) lub obecności (typy 2 i 3) objawów neurologicznych. Małopłytkowość, niedokrwistość, powiększenie śledziony i wątroby, a także zajęcie układu kostnego są najbardziej typowymi objawami choroby Gauchera typu 1 (GD1), który jest najczęściej spotykaną postacią tej choroby [1-3, 6, 7].

Typ 2 choroby Gauchera (ostra neuronopatyczny, tzw. niemowlęcy) występuje rzadko, lecz charakteryzuje się bardzo agresywnym oraz nieuleczalnym przebiegiem i prowadzi zwykle do zgonu dziecka przed ok. 3. rokiem życia [6, 7]. Z kolei typ 3 choroby Gauchera (podostry neuronopatyczny, tzw. młodzieńczy) charakteryzuje się wystąpieniem pierwszych objawów w okresie dziecięcym, ma ciężki przebieg i nieleczony prowadzi zwykle do zgonu przed okresem wczesnodorosłym [6, 12, 17, 18]. W typie 3 choroby Gauchera,

poza typowymi objawami hematologicznymi, trzewnymi i kostnymi jak w typie 1, stwierdza się najczęściej również postępującą neurodegenerację w zakresie OUN [17, 18, 27].

Zaburzenia hematologiczne w chorobie Gauchera

Ocenia się, że niedokrwistość jest obecna u ok. 36% chorych w chwili rozpoznania choroby Gauchera [19, 20]. Charakter tej niedokrwistości jest normocytarny, normochromiczny, tak jak w niedokrwistości choroby przewlekłej. Nierzadko niedokrwistość w chorobie Gauchera nie wykazuje bezpośredniego związku ze stopniem splenomegalii, co sugeruje znaczenie również innych przyczyn w patomechanizmie niedokrwistości [4, 20]. Do przyczyn tych zaliczają się postępujące zajęcie szpiku kostnego przez komórki Gauchera z następowym wypieraniem prawidłowej hemopoety, a także niedobór żelaza i witaminy B12, zaburzenia w transporcie i metabolizmie żelaza czy wystąpienie hemolizy.

Małopłytkowość jest częstym objawem spotykanym u nieleczonych pacjentów z chorobą Gauchera [4, 6, 16–20, 27]. Według danych z rejestru ICGGR (*International Collaborative Group Gaucher Registry*), 15% chorych wykazuje małopłytkowość $<60 \times 10^9/L$, 45% pacjentów ma umiarkowaną małopłytkowość $60\text{--}119 \times 10^9/L$, a u 40% chorych stwierdza się łagodną małopłytkowość $120\text{--}149 \times 10^9/L$ [19]. Tak jak w przypadku niedokrwistości, stopień ciężkości małopłytkowości zależy głównie od hipersplenizmu oraz zajęcia szpiku kostnego przez komórki Gauchera, ale nie ma bezpośredniego związku ze stopniem powiększenia śledziony [4, 20].

W przypadkach choroby Gauchera o nietypowym przebiegu, kiedy nagle stwierdza się u pacjenta szybko narastającą małopłytkowość i niedokrwistość o niewyjaśnionej etiologii oraz gdy prawidłowe leczenie choroby Gauchera nie przynosi skutku (utrzymująca się małopłytkowość lub niedokrwistość), należy rozważyć wystąpienie zaburzeń autoimmunologicznych, takich jak immunologiczna plamica małopłytkowa (*idiopathic thrombocytopenic purpura*; ITP) czy autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna (*autoimmune hemolytic anemia*; AIHA) [4, 19, 20].

Powiększenie śledziony i/lub wątroby, wynikające z zajęcia tych narządów przez komórki Gauchera, jest często stwierdzanym objawem w nieleczonej chorobie Gauchera [1, 2, 6, 7, 16, 20]. Niekiedy w znacznie powiększonej śledzionie stwierdza się występowanie guzków (Gaucheroma), które mogą wzbudzać podejrzenie zmian nowotworowych [20].

Zaburzenia krzepnięcia krwi mają w chorobie Gauchera złożoną etiologię. Poza małopłytkowością, zależą one także od zaburzeń związanych z czynnikami krzepnięcia krwi oraz funkcją płytek krwi [4, 6, 20]. Stwierdzono, że niektórzy pacjenci z chorobą Gauchera mają obniżone poziomy czynników krzepnięcia II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII i fibrynogenu [4, 20]. Ponadto, chorzy z chorobą Gauchera mogą wykazywać zaburzenia adhezji płytek krwi, związane z ryzykiem zwiększonego krwawienia śluzówkowego. Z uwagi na powyższe, należy pamiętać, że chorzy na chorobę Gauchera (leczeni i nieleczeni) mają zwiększone ryzyko krwawienia w trakcie procedur dentystrycznych, porodu czy większych zabiegów chirurgicznych.

Kolejną grupą zaburzeń hematologicznych stwierdzanych w przebiegu choroby Gauchera jest stosunkowo częste występowanie gammopati oligo-, poli- i monoklonalnych [4, 6, 20, 28, 29]. Ponadto, pacjenci z chorobą Gauchera są narażeni na częstsze występowanie nowotworów hematologicznych i dlatego powinni być regularnie monitorowani w tym kierunku [28, 29]. Ostatnio opublikowane dane wskazują, że pacjenci z chorobą Gauchera mają średnio 1,7 raza większe ryzyko (95% CI; 1,27–2,31) rozwoju nowotworu w porównaniu z populacją ogólną [29]. Dodatkowo, ryzyko rozwoju szpiczaka plazmocytozy w chorobie Gauchera jest około 25–50 razy większe, a innych nowotworów hematologicznych około 3,5–12,7 raza większe niż w populacji ogólnej [29]. W chwili obecnej nie jest znana przyczyna zwiększonej zapadalności na nowotwory w chorobie Gauchera, ale podejrzewa się istotne znaczenie zaburzeń regulacji układu immunologicznego oraz funkcji makrofagów.

Zaburzenia niehematologiczne w chorobie Gauchera

Wśród zaburzeń niehematologicznych w przebiegu choroby Gauchera na czoło wysuwają się powikłania z zakresu układu kostnego w typach 1 i niekiedy 3, a także zaburzenia neurologiczne w typach 2 i 3 [5–7, 17, 18, 30]. Ponadto, można czasem stwierdzać zmiany patologiczne w płucach lub sercu, świadczące o ciężkiej postaci choroby Gauchera [5, 6].

Zaburzenia niehematologiczne w chorobie Gauchera mogą być bardzo poważne i niejednokrotnie mają skomplikowany obraz kliniczny, jednakże ich dokładniejsze omówienie wykracza poza ramy tego artykułu.

Leczenie

Według obecnie obowiązujących standardów, zastosowanie enzymatycznego leczenia substytucyjnego (*enzyme replacement therapy*; ERT) w chorobie Gauchera jest wskazane u wszystkich dzieci z typem 1 i 3 choroby, a także u dorosłych z objawową chorobą Gauchera typu 1, którzy spełniają kryteria włączenia do leczenia [5–7, 9, 30, 31]. Leczenie dzieci z typem 2 choroby Gauchera jest niewskazane z uwagi na niemożność odwrócenia przebiegu choroby, która zawsze kończy się zgonem pacjenta w okresie paru lat [6, 7].

W chwili obecnej w Unii Europejskiej zarejestrowane są dwa preparaty do leczenia choroby Gauchera metodą ERT: imigluceraza (Cerezyme®, Genzyme) i velagluceraza- α (VPRIV®, Shire) [6, 9, 19, 31]. ERT jest leczeniem dożylnym, które należy podawać co 2 tygodnie przez całe życie pacjenta w dawce ok. 15–60 jednostek/kg masy ciała (zależnie od ciężkości choroby i wieku pacjenta). Wyniki leczenia ERT pacjentów z typem 1 choroby Gauchera są bardzo dobre [6, 7, 9, 31]. Zwykle do znacznej poprawy wartości morfologii krwi obwodowej i zmniejszenia organomegalii dochodzi już po 6–12 miesięcy leczenia.

Inną metodą leczenia łagodnych i umiarkowanych postaci choroby Gauchera typu 1 jest zastosowanie leczenia redukującego substrat (*substrate reduction therapy*; SRT) [6, 9, 16, 32]. Obecnie w Unii Europejskiej dostępny jest jeden preparat do

leczenia choroby Gauchera metodą SRT. Jest to stosowany doustnie miglustat (Zavesca®, Actelion), który może być użyty u chorych niechcących lub niemogących stosować ERT [9, 16]. Ponadto, firma Genzyme prowadzi zaawansowane badania III fazy nad preparatem doustnym eliglustat, wysoce skutecznym SRT w leczeniu choroby Gauchera [9, 33].

Splenektomia i częściowa splenektomia, stosowane w przeszłości jako leczenie objawowe, nie są obecnie polecane [9, 30]. Wynika to z faktu, że po splenektomii dochodzi do szybszej i bardziej nasilonej akumulacji komórek Gauchera w pozostałych narządach.

Historycznie, allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego (*allogeneic bone marrow transplantation*; allo-BMT), które w krajach zachodnich wykonywano w chorobie Gauchera w latach 80. ubiegłego wieku, było pierwszą metodą pozwalającą na wyleczenie tej choroby [34–36]. Jednak z uwagi na ryzyko śmiertelności okołoprzeszczepowej, w chwili wprowadzenia do leczenia choroby Gauchera całkowicie bezpiecznej ERT odstąpiono od wykonywania allo-BMT [37, 38]. Aktualnie wykonanie allogenicznego przeszczepienia macierzystych komórek hemopoetycznych (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*; allo-HSCT) rozważa się jedynie w przypadkach choroby Gauchera o ciężkim, opornym na ERT przebiegu, co dotyczy głównie dzieci z typem 3 choroby. Jednakże z uwagi na postęp, jaki się dokonał w zakresie allo-HSCT od lat 80., można w ostatnim czasie zauważyć ponowne zainteresowanie allo-HSCT jako metodą leczenia choroby Gauchera [38].

Podsumowanie

W praktyce hematologicznej należy pamiętać o możliwości występowania choroby Gauchera jako przyczyny, niekiedy poważnych, zaburzeń hematologicznych. Objawami choroby Gauchera mogą być przede wszystkim, choć nie tylko, niedokrwistość, małopłytkowość, splenomegalia oraz zaburzenia krzepnięcia krwi. Są one głównie wynikiem postępującego zajęcia szpiku kostnego przez komórki Gauchera i wypierania prawidłowej hemopoetyzy, a także skutkiem nasilonej sekwestracji elementów morfotycznych krwi przez układ siateczkowo-śródbłonkowy śledziony i wątroby.

Ważne jest, aby hematolodzy pamiętali o zasadach prawidłowej diagnostyki choroby Gauchera, w której rozpoznanie morfologiczne choroby należy zawsze potwierdzić badaniem enzymatycznym i genetycznym. Podstawowa wiedza na temat choroby Gauchera wśród hematologów jest potrzebna, aby móc uniknąć niepotrzebnej zwłoki w rozpoznawaniu tej choroby. Niestety, w świetle wyników ostatnich badań, przeciąganie rozpoznania choroby Gauchera w dalszym ciągu zdarza się zbyt często, szczególnie w odniesieniu do chorych dorosłych [5, 39].

Na koniec, nie wolno zapominać o zwiększonym ryzyku rozwoju nowotworów hematologicznych (m.in. szpiczaka plazmocytozy) u pacjentów z chorobą Gauchera.

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 ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Badania własne zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej i zaakceptowane przez lokalną Komisję Bioetyki.

P I Ś M I E N N I C T W O / R E F E R E N C E S

- [1] 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.
- [2] Sokołowska B, Skomra D, Czartoryska B, et al. Choroba Gauchera – jedna z możliwych przyczyn splenomegalii. *Pol Arch Med Wewn* 2004;112:1107–1112.
- [3] Machaczka M, Klimkowska M, Hägglund H. Effort bruising disclosing Gaucher disease in a 55-year-old non-Jewish woman. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:758–761.
- [4] Zimran A, Altarescu G, Rudensky B, et al. Survey of hematological aspects of Gaucher disease. *Hematology* 2005;10:151–156.
- [5] Mistry PK, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang M. 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.
- [6] Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008;372:1263–1271.
- [7] Tyłki-Szymańska A. Choroba Gauchera. *Acta Haematol Pol* 2010;41:167–172.
- [8] Mehta A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. *Eur J Intern Med* 2006;17:S2–S5.
- [9] Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood* 2011;118:1463–1471.
- [10] Papla B, Machaczka M, Skotnicki AB. Is it possible to identify siblings by studying bone marrow under a microscope? Two unusual cases of Gaucher disease. *Pol J Pathol* 2002;53:87–90.
- [11] Rudzki Z, Okoń K, Machaczka M, et al. Enzyme replacement therapy reduces Gaucher cell burden but may accelerate osteopenia in patients with type I disease – a histological study. *Eur J Haematol* 2003;70:273–281.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.

- [15] Dahl N, Lagerstrom M, Erikson A, Pettersson U. Gaucher disease type III (Norrbottnian type) is caused by a single mutation in exon 10 of the glucocerebrosidase gene. *Am J Hum Genet* 1990;47:275-278.
- [16] 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.
- [17] Dreborg S, Erikson A, Hagberg B. Gaucher disease – Norrbottnian type. I. General clinical description. *Eur J Pediatr* 1980;133:107-118.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Hughes DA, Pastores GM. Haematological manifestations and complications of Gaucher disease. *Curr Opin Hematol* 2013;20:41-47.
- [21] Machaczka M, Regenthal S, Bulanda A, et al. Fine needle aspiration versus trephine biopsy of bone marrow – comparison of utility in diagnostics of sporadic cases of Gaucher disease type 1 – A cytohistological study. European Working Group on Gaucher Disease. 10th International EWGGD Meeting; 2012. 28-30 June 2012. Abstract book: 34 (oral presentation).
- [22] Kuwatsuka Y, Suzuki R, Ichihashi R, Kodera Y. Pseudo-Gaucher cells in light chain plasma cell myeloma. *Am J Hematol* 2006;81:468-469.
- [23] Al Muslahi M, Teague M, Lee SH, Roberts M. Multiple myeloma simulating Gaucher's disease. *Br J Haematol* 2006;134:123.
- [24] 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.
- [25] Saito T, Usui N, Asai O, et al. Pseudo-Gaucher cell proliferation associated with myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2007;85:350-353.
- [26] Beutler E, Saven A. Misuse of marrow examination in the diagnosis of Gaucher disease. *Blood* 1990;76:646-648.
- [27] Tibblin E, Dreborg S, Erikson A, et al. Hematological findings in the Norrbottnian type of Gaucher disease. *Eur J Pediatr* 1982;139:187-191.
- [28] Machaczka M, Lerner R, Klimkowska M, Häggglund H. Treatment of multiple myeloma in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 2009;84:694-696.
- [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] Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inher Metab Dis* 2008;31:319-336.
- [31] Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004;41:4-14.
- [32] Machaczka M, Klimkowska M, Häggglund 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.
- [33] Lukina E, Watman N, Arreguin EA, et al. Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-year results of a phase 2 study. *Blood* 2010;116:4095-4098.
- [34] Hobbs JR, Jones KH, Shaw PJ, et al. Beneficial effect of pre-transplant splenectomy on displacement bone marrow transplantation for Gaucher's syndrome. *Lancet* 1987;1:1111-1115.
- [35] Ringden O, Groth CG, Erikson A, et al. Long-term follow-up of the first successful bone marrow transplantation in Gaucher disease. *Transplantation* 1988;46:66-70.
- [36] Ringden O, Groth CG, Erikson A, et al. Ten years' experience of bone marrow transplantation for Gaucher disease. *Transplantation* 1995;59:864-870.
- [37] Machaczka M. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treatment of Gaucher disease. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30:459-461.
- [38] Ito S, Barrett AJ. Gauchers disease – a reappraisal of hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30:61-70.
- [39] Thomas AS, Mehta AB, Hughes DA. Diagnosing Gaucher disease: an on-going need for increased awareness amongst haematologists. *Blood Cells Mol Dis* 2013;50:212-217.