

Gaucherova bolest i algoritmi prepoznavanja – najčešća među rijetkima

Izv. prof. dr. sc. Nadira Duraković, dr.med.

Specijalistica interne medicine i hematologije

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

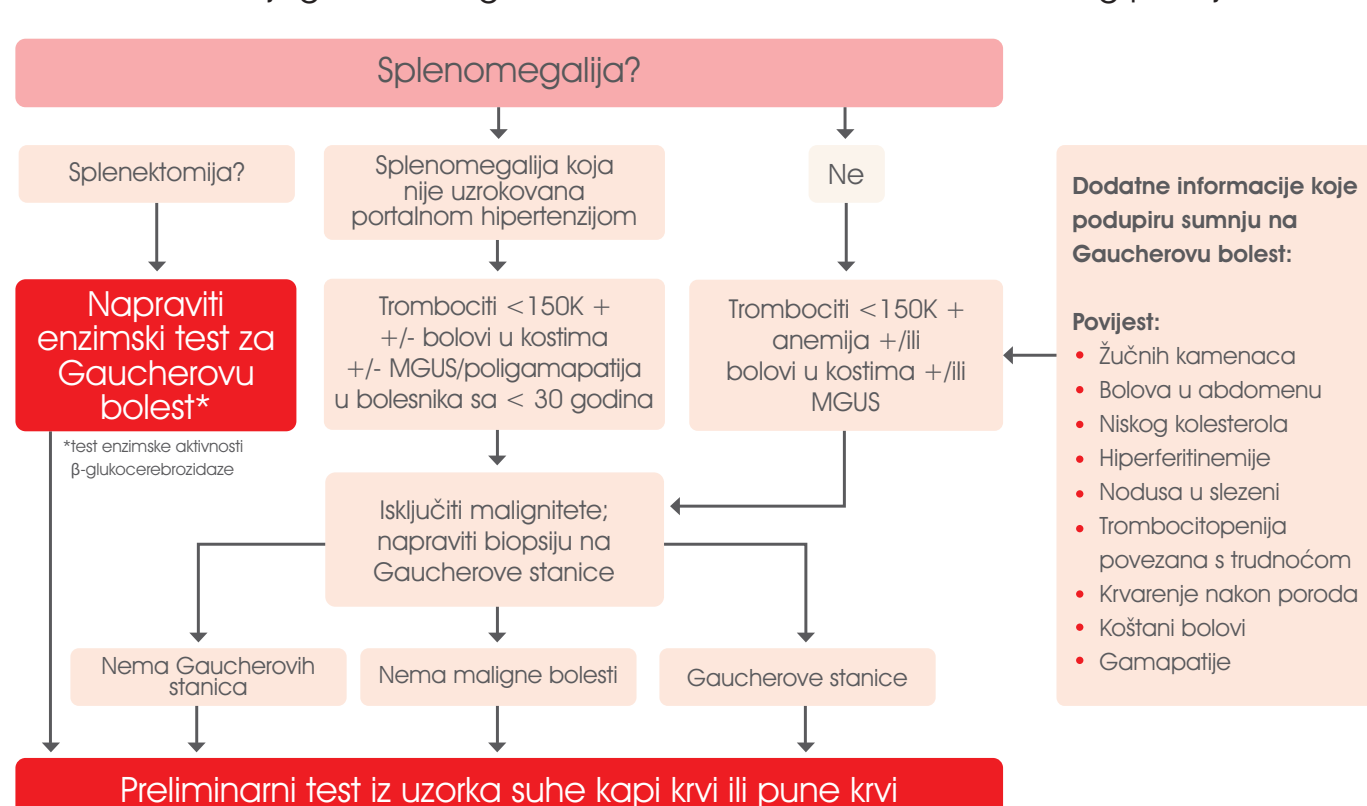
Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za hematologiju, KBC Zagreb

Gaucherova bolest je rijetka nasljedna metabolička bolest no istovremeno je i najčešća među svim lizosomskim bolestima nakupljanja. Vjerojatno je zbog toga postala prototipom svih sfingolipidoza: prva je uspješno liječena alogeničnom transplantacijom koštane sži, prva kod koje je uspješno primijenjena enzimska nadomjesna terapija i prva kod koje se uspješno koristi terapija smanjenja supstrata, novi koncept liječenja lizosomskih bolesti nakupljanja gdje se onemogućavanjem sinteze supstrata deficijentnog enzima smanjuje njegovo nakupljanje.

Ovu je bolest prvi put opisao Philippe Gaucher 1882. godine kada je u okviru svoje teme doktorske disertacije prikazao slučaj mlade žene s masivnom splenomegalijom, trombocitopenijom, anemijom te hemoraškom diatezom. Gaucher je opisao obdukcijski nalaz slezene koja je bila infiltrirana neobičnim velikim stanicama te, sasvim krivo, zaključio da se radi o malignoj hematološkoj bolesti. Danas znamo da su te stanice makrofazi u kojima se nakuplja supstrat deficijentnog enzima glukocerebrosidaze, glukozilceramid i glukozilsfingozin, danas poznate kao Gaucherove stanice, a povezanost Gaucherove bolesti i hematologije, ili hematologa traje i dalje. Naime, splenomegalija i trombocitopenija su najčešći simptomi i obično oni radi kojih bolesnici i budu upućeni na specijalistički pregled, najčešće hematologu.

Gaucherova bolest nasljeđuje se autosomno-recesivno, rezultat je mutacije dva alela gena za β -glukocerebrosidazu na kromosomu 1q21. Godišnja incidencija Gaucherove bolesti globalno u općoj populaciji iznosi 1 : 40.000 – 50.000, dok je u populaciji Aškenaskih židova češća i javlja se u 1 : 800 rođenih.¹ U Australiji je tako učinjena sveobuhvatna analiza predominantno bijele populacije porijeklom iz Europe gdje je utvrđena prevalencija od 1 : 40.000.² Ipak u većini zemalja postoji određen raskorak između očekivanog broja oboljelih i broja stvarno identificiranih oboljelih osoba. U Ujedinjenom kraljevstvu je tako, u populaciji od >60 miliona stanovnika, identificirano oko 300 oboljelih, što čini prevalenciju od 1 : 200.000 stanovnika.³ Slična je prevalencija u i našoj državi u kojoj je identificirano svega 20-tak bolesnika. Mogući uzrok leži u različitoj izraženosti kliničke slike u oboljelih, pa moguće da bolesnici sa slabije izraženom kliničkom slikom nemaju izražene simptome u tolikoj mjeri da potraže pomoć liječnika. Jednako tako, i nažalost vjerojatnije, je da oboljeli imaju simptome bolesti no da njihova bolest ostaje neprepoznata i nedijagnosticirana. Neprepoznavanje rijetkih sindroma je nažalost realnost na globalnoj razini, i upravo stoga su razvijeni dijagnostički algoritmi čiji je cilj pomoći da se dostupni dijagnostički potencijali čim bolje, i ekonomičnije iskoriste kako bi doprinijeli boljem prepoznavanju oboljelih bez da se istovremeno zdravstveni sustav optereći neracionalnom dijagnostikom. Takav jedan algoritam je iznjedren na konsenzus konferenciji o Gaucherovoj bolesti (Slika 1), gdje su potencijalni bolesnici sa splenomegalijom (prisutnom u više od 90% bolesnika) stratificirani obzirom podrijetlo (Aškenazi ili ne).⁴ Naime u Aškenaskih židova je prevalencija Gaucherove bolesti češća nego hematoloških malignih bolesti te se u njih provodi probir na Gaucherovu bolest ranije, dok u ostale populacije prevalencija hematoloških malignih bolesti nadilazi onu Gaucherove bolesti te se predlaže prvo isključiti malignu bolest a potom učiniti probir na Gaucherovu bolest, osobito u kontekstu postojanja eventualnih dodatnih simptoma i znakova.

Slika 1. Dijagnostički algoritam za odrasle osobe ne-židovskog podrijetla



MGUS = monoklona gamopatija neutvrđenog značaja

Adaptirano prema Mistry PK et al. *Am J Hematol.* 2011 January; 86(1): 110–115

Koliko je ovaj pristup učinkovit pokazala je i skupina istraživača okupljenih oko Marie Cappellini koja je iskoristila predloženi dijagnostički algoritam te u okviru kliničkog istraživanja na 196 bolesnika koji su zadovoljavali ključne kriterije (splenomegalija ± trombocitopenija povezana s najmanje jednim dodatnim kriterijem: povijest koštanih bolova, anemija, monoklona gamopatija nepoznatog značenja, poliklona gamopatija u osoba mladih od 30 godina) identificirala 42 bolesnika koji su imali pozitivan nalaz probira analizom na suhoj kapi krvi, dok je u 7 od njih dijagnoza potvrđena konvencionalnim enzimskim testiranjem.⁵ Tako je koristeći ovaj algoritam u 3.6% uključenih bolesnika dokazana Gaucherova bolest, čime se ustvari isti pokazao doista učinkovitim u dijagnosticiranju Gaucherove bolesti u populaciji s povećanim rizikom.

Gaucherova bolest, iako ozbiljna i potencijalno smrtonosna, još uvijek je nedovoljno prepoznata, što je posebno zabrinjavajuće obzirom da postoji adekvatna terapija čijom se pravovremenom i redovitom primjenom mijenja tijek bolesti, a samim time unapređuje kvaliteta života bolesnika te produžuje očekivano trajanje života. Primjenom dijagnostičkih algoritama prepoznavanje oboljelih može biti učinkovitije bez nepotrebnog opterećivanja dostupnih nam dijagnostičkih resursa.

Gaucherova bolest je rijetka bolest koju karakteriziraju ne tako rijetki simptomi, a često godinama ostaje neprepoznata. Na svima nama je da to promijenimo.

REFERENCE:

1. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *The Lancet* 2008; 372: 1263–1271.
2. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. *JAMA* 1999; 281: 249–254.
3. Cox T. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. *Biol Targets Ther* 2010; 4: 299.
4. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 2011;86(1):110-115. doi:10.1002/ajh.21888
5. Motta I, Filocamo M, Poggiali E et al. Splenomegaly Gaucher Disease study group. A multicentre observational study for early diagnosis of Gaucher disease in patients with Splenomegaly and/or Thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2016 Apr;96(4):352-9.