

Gaucherova bolest - rana dijagnoza kao kamen temeljac dobrog ishoda liječenja

Nediljko Šućur, dr.med.

Specijalist internist, uži specijalist iz endokrinologije i dijabetologije

Zavod za bolesti metabolizma, KBC Zagreb

Referentni centar Ministarstva zdravstva za rijetke i metaboličke bolesti

Uvod

Gaucherova bolest je rijetka nasljedna lizosomska bolest nakupljanja, koja se nasljeđuje autosomno recesivno, a uzrokovana je mutacijom u GBA1 genu, s posljedičnim manjkom lizosomskog enzima glukocerebrozidaze. Navedeni manjak enzima uzrokuje nakupljanje glukozilceramida u makrofazima. Riječ je o najčešćoj bolesti iz skupine sfingolipidoza, koju je 1882. godine prvi opisao Philippe Gaucher u bolesnika sa splenomegalijom.

Incidencija se procjenjuje na oko 1/ 40 000 do 50 000 novorođenih (1).

Nakupljanje glukozilceramida potiče transformaciju makrofaga u Gaucherove stanice, koje primarno infiltriraju koštanu srž, slezenu, jetru, a u manjoj mjeri i druge organe. Nakupljanje stanica u kostima uzrokuje pritisak na vaskularne strukture, što za posljedicu može imati i nekrozu kosti (2).

Klinička slika

Razlikujemo tri osnovna oblika Gaucherove bolesti (GB).

Tip 1 GB je najčešći oblik (ukupno 90-95% svih bolesnika s GB), kod kojeg se prvi simptomi bolesti mogu javiti u bilo kojoj životnoj dobi. Dijagnoza se najčešće postavlja u dobi između 10 i 20 godina. Najčešći simptom je umor, koji ima značajan utjecaj na kvalitetu života i svakodnevno funkcioniranje. U djece je često i zaostajanje u rastu.

Splenomegaliju nalazimo u više od 90% bolesnika, hepatomegaliju u njih 60-80%. Gotovo 50% bolesnika ima fokalne nakupine Gaucherovih stanica u jetri i slezeni, takozvane gaucherome koji se nerijetko mogu pogrešno dijagnosticirati kao limfomi ili karcinomi jetre, a onda i pogrešno liječiti. Bolesnici s GB imaju povećanu sklonost krvarenju zbog trombocitopenije (primarno posljedica splenomegalije), a uz to često nalazimo anemiju. Dok s druge strane, leukopenija nije karakteristična za bolest (3).

Zahvaćanje kostiju može uzrokovati izrazito bolne koštane krize, poglavito u zdjelici i nogama (4). Uzrok bolnim krizama je najvjerojatnije ishemijski vazookluzivni fenomen, a može se komplicirati razvojem avaskularne nekroze.

Bolest se može manifestirati i zahvaćanjem pluća, kože, očiju, odnosno bilo kojeg organa i organskog sustava, no oni su zahvaćeni kod manjeg broja bolesnika u odnosu na ranije navedene.

Ranije je tip 1 bolesti opisivan kao neneuropatski, no danas se zna kako su određene neurološke promjene udružene i s tim tipom bolesti. Bolesnici imaju povećani rizik od razvoja Parkinsonove bolesti (4-20 puta veći rizik). Također imaju i povećan rizik od razvoja perifernih neuropatija (5).

Povećana je i incidencija hematoloških malignih bolesti, u prvome redu multiplog mijeloma i limfoma, ali i nekih drugih malignih bolesti kao što su hepatocelularni karcinom, melanom i karcinom gušterače (6).

Tumorigeneza je vrlo vjerojatno uzrokovana stalnim poticanjem upale i lučenjem proupalnih citokina u izmijenjenim Gaucherovim stanicama, odnosno makrofazima (7).

Tip 2 GB (najrjeđi oblik, manje od 5% bolesnika)

Karakterizira ga rana pojava teških neuroloških simptoma, s trijadom simptoma (okulomotorna paraliza, opistotonus, poremećaji gutanja). Djeca s ovim oblikom bolesti obično umiru prije navršene treće godine života.

Tip 3 GB (oko 5% svih bolesnika)

Naziva se i subakutni ili juvenilni oblik. Bolesnici s ovim tipom bolesti imaju simptome i zahvaćenost organa koji su slični kao i kod tipa 1, no obično se oni pojavljuju u ranijoj dobi. Uz to imaju i značajne neurološke manifestacije (okulomotorna disfunkcija s razvojem oftalmoplegije, epilepsija, cerebelarna ataksija, demencija).

Dijagnoza

Dijagnoza bolesti postavlja se najčešće nekoliko godina nakon pojave prvih simptoma bolesti.

Za dijagnozu je bitno odrediti aktivnost enzima glukocerebrozidaze u krvi (koja je obično 10-15% u odnosu na normalnu vrijednost).

Kod onih sa sniženog aktivnošću enzima bitno je učiniti i gensko testiranje (mutacija GBA1 gena) kako bi se potvrdila dijagnoza ove rijetke bolesti.

Od radioloških pretraga najviše značaja ima magnetska rezonanca (MR) kojom možemo precizno ustanoviti zahvaćenost jetre i slezene, a bitna je i u praćenju promjena u kostima.

Liječenje

Od terapijskih opcija na raspolaganju imamo enzimsko nadomjesno liječenje. Enzimsko nadomjesno liječenje primjenjuje se svaka 2 tjedna u obliku intravenske infuzije.

Opcija u liječenju je i terapija koja reducira supstrat (SRT - substrate reduction therapy), a uzima se svakodnevno, oralnim unosom u obliku tableta.

Praćenje

Potrebne su redovite laboratorijske i radiološke kontrole kako bi se na vrijeme otkrile i spriječile komplikacije bolesti (8).

Određivanje biomarkera bolesti je od izuzetne važnosti jer time posredno možemo pratiti učinak terapije. Biomarkeri od najvećeg značaja za praćenje bolesti su hitotriozidaza, lyso-Gb1 i feritin, koji se počinju smanjivati vrlo brzo nakon započinjanja liječenja (prije nego se normalizira broj trombocita i koncentracija hemoglobina).

Zašto je bitno što ranije postaviti dijagnozu?

Danas postoji više terapijskih opcija kojima se ova bolest može uspješno liječiti i s kojom se može značajno popraviti kvaliteta života bolesnika s Gaucherovom bolešću.

Važno je promišljati o bolesti, te pomisliti na dijagnozu Gaucherove bolesti posebice u onih sa splenomegalijom i/ili trombocitopenijom, kako bi se izbjegla za njih štetna splenektomija i što ranije započelo adekvatno liječenje.

Literatura:

1. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. The Lancet 2008; 372: 1263–1271.
2. Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. Wien Med Wochenschr. 2010 Dec;160(23-24):609-24.
3. Gillis S, Hyam E, Abrahamov A, Elstein D, Zimran A. Platelet function abnormalities in Gaucher disease patients. Am J Hematol. 1999 Jun;61(2):103-6.
4. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. Br J Radiol. 2002;75 Suppl 1:A2-12.
5. Sidransky E i sur. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. N Engl J Med. 2009 Oct 22;361(17):1651-61.
6. 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 Jun;161(6):832-427.
7. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM, Rushton N, Cox TM. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. QJM. 1997 Jan;90(1):19-25.
8. Barton NW i sur. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. N Engl J Med. 1991 May 23;324(21):1464-70.