



Morbus Gaucher – prikaz dva bolesnika

Morbus Gaucher – a report of two cases

Milomir Đokić

Vojnomedicinska akademija, Klinika za infektivne i tropske bolesti, Beograd

Apstrakt

Uvod. Kliničke karakteristike urođenog deficita β -glikocerebrozidaze prvi je opisao Phillippe Charles Ernest Gaucher. Deficit β -glikocerebrozidaze vodi nagomilavanju glikocerebrozida u lizozomima ćelija monocitno-makrofagnog sistema. Lipidom prepunjene ćelije, poznate kao Gaucherove ćelije, izazivaju hepatosplenomegaliju, multiorgansku disfunkciju i poremećaje u kostima. **Prikaz bolesnika.** U radu su prikazani tridesetšestogodišnji muškarac i četrdesetdvogodišnja žena koji su primljeni na kliničko ispitivanje zbog hepatosplenomegalije. Klinička dijagnoza postavljena je ispitivanjem punktata kostne srži i dokazivanjem karakterističnih Gaucherovih ćelija. Oba bolesnika su imala tip I Gaucherove bolesti (blagi oblik), koji podrazumeva široko polje varijacija kliničkog ispoljavanja i odsustvo zahvaćenosti centralnog nervnog sistema. Nismo imali mogućnosti za određivanje aktivnosti β -glikocerebrozidaze u leukocitima periferne krvi, što je definitivna dijagnoza Gaucherove bolesti. Takođe, terapijska supstitucija enzima za sada nije moguća u našoj zemlji. **Zaključak.** Iako retka, Gaucherova bolest prisutna je i u našoj sredini. Genetsko testiranje, kao i mogućnost određivanja aktivnosti β -glikocerebrozidaze u leukocitima periferne krvi, neophodne su dijagnostičke procedure koje je potrebno učiniti radi postavljanja definitivne dijagnoze.

Ključne reči:

gaucherova bolest; dijagnoza; lečenje; glukozilceramidaze; lečenje, ishod.

Abstract

Background. Clinical features of inherited glucocerebrosidase deficiency were first described by Phillippe Charles Ernest Gaucher, French physician (1854–1918). Deficiency of glucocerebrosidase leads to the accumulation of the lipid glucocerebroside within the lysosomes of the monocyte macrophage system. Lipid-laden cells, known as Gaucher cells, lead to hepatosplenomegaly, multiorgan dysfunction and skeletal deterioration. **Case report.** We reported a 36-year-old male and a 42-year-old female admitted for the clinical examination due to hepatosplenomegaly. The Clinical diagnosis was provided by a bone marrow examination and demonstration of the characteristic Gaucher cells. Both of the patients had type I Gaucher's disease (a mild form of the disease), which is distinguished by the lack of central nervous system involvement and striking phenotypic variation. We had not a possibility of testing β -glucocerebrosidase activity in peripheral leukocytes (a definitive diagnosis of Gaucher's disease). Also, enzyme replacement therapy had not been available in our country. **Conclusion.** Although rare, Gaucher's disease is also present in our country. Both molecular genetic, and the enzyme β -glucocerebrosidase activity testing in peripheral leukocytes are needed for the definitive diagnosis of this disease.

Key words:

gaucher disease; diagnosis; therapy; glucosylceramidase; treatment outcome.

Uvod

Morbus Gaucher (MG) nasledna je, autozomno-recesivna bolest koju izaziva nedostatak enzima glikocerebrozidaze. Ovaj enzim neophodan je za razgradnju lipida, koji se nalaze u lizozomima ćelija (kovalentno vezani sa šećerima, zbog čega se nazivaju i glikolipidi), na ceramid i glikozu, pa se u njegovom odsustvu u ćelijama makrofagno-monocitnog sistema talože i nakupljaju nerastvorljivi glikocerebrozidi (glikozilceramidi). Enormno nakupljanje membranskog lipida glikozilceramida, u lizozomima monocita i makrofaga prouzrokuje brojne, multiorganske komplikacije (anemija, trombocitopenija, splenome-

galija, hepatomegalija, kostne i neurološke komplikacije). Fenotipsko ispoljavanje (klinička manifestacija) ovog genetskog poremećaja zavisi, uglavnom, od stepena nedostatka glikocerebrozidaze (iako to nije pravilo), a u čijoj osnovi leže različite vrste mutacija gena koji kodira ovaj enzim.

Morbus Gaucher najčešća je od svih bolesti, koje su poznate kao bolesti patološkog odlaganja u lizozomima (*lysosomal storage diseases*), a izazvane su nedostatkom različitih enzima uključenih u metabolizam masti, ugljenih hidrata i belančevina.

Prvi opis kliničkog sindroma, koji je danas poznat kao MG, dao je francuski lekar Phillippe Charles Ernest Gaucher

(1854–1919), u svojoj doktorskoj tezi (*L' épitelioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie*), 1882. godine, zapazivši kod mlade bolesnice neobjašnjivo uvećanje slezine i jetre praćeno kliničkim manifestacijama kao kod bolesnika obolelih od leukemije. Sindrom je kasnije nazvan njegovim imenom. Gaucher opisuje enormno uvećanje slezine i jetre, a u samoj slezini neobične, uvećane ćelije, sa dislokacijom jedra i izgledom citoplazme u vidu „izgužvanog papira“¹. Te ćelije, čiji je izgled posledica deponovanja glikocerebrozida, nazvane Gaucherove ćelije, nađene su kasnije i u drugim organima (jetra, kosti, nervni sistem). Brill je 1901. godine ukazao da je ovaj sindrom nasledna bolest. Isti lekar, nekoliko godina kasnije, pokazao je da su kod nekih bolesnika sa ovim sindromom zahvaćeni, pored jetre, i limfni čvorovi i kosti². Zahvaćenost nervnog sistema opisuje se 1920. godine kod novorođenčeta sa ovim sindromom (Tip II MG), a 1959. godine i kasni početak neuroloških manifestacija, danas poznat kao tip III MG^{3, 4}. Nemački lekar Lieb 1924. godine izolovao je posebnu lipidnu komponentu iz slezine obolelih od ovog sindroma⁵. Desetak godina kasnije francuski biohemičar Aghion otkriva hemijsku strukturu te komponente i definiše je kao glikocerebrozid⁶. U to vreme postojala je dilema da li organizam stvara previše glikocerebrozida ili postoji razlog za njegovo smanjeno otklanjanje? Sedamdesetih godina dvadesetog veka, radeći na ovom problemu, američki lekar Roscoe O. Brady zaključuje da ne postoji preterano stvaranje glikocerebrozida, već da njegovo odlaganje, zbog nemogućnosti metabolisanja, može biti uzrok ove bolesti. Na osnovu svojih istraživanja, Brady dokazuje da je uzrok ovog patološkog deponovanja nedostatak enzima, glikocerebrozidaze^{7, 8}. Isti istraživač zaključuje da se osnovna aktivnost deponovanja odvija u lizozomima⁹. Sledećih godina sprovedena su istraživanja sa supstitucijom enzima sa zaključkom o povoljnom efektu terapije na ispoljavanje simptoma i znakova bolesti¹⁰. Drugi istraživači uspostavljaju dijagnostičke enzimske testove određivanja aktivnosti enzima u leukocitima, i zaključuju da je deficit enzima koji postoji u organizmu obolelog, proporcionalan težini bolesti^{11, 12}. Promene odgovorne za nedovoljno sintetisanje enzima glikocerebrozidaze, locirane su 1981. godine na hromozomu 1, a 1984. Ginns i sar.¹³ kloniraju gen odgovoran za kodiranje glikocerebrozidaze. Godine 1987. Tsuji i sar.^{14, 15} otkrivaju prvu (i jednu od mnogih) mutacija odgovornih za MG. Bazična istraživanja su omogućila da se glikocerebrozidaza može komercijalno proizvoditi u cilju lečenja MG¹⁶. Istražujući prirodu i funkciju enzima naučnici uspevaju da modifikuju oligosaharid iz enzima tako da se uvođenjem manoze u sastav oligosaharida omogućilo vezivanje za makrofagne receptore i na taj način prodor u makrofag čime se postiže efikasnost supstituisanog enzima *in situ*^{17, 18}. Korporacija Genzyme ulaže sredstva u proizvodnju glikocerebrozidaze za kliničke studije i kao rezultat toga, već od 1991. godine glikocerebrozidaza ulazi u rutinsku primenu u lečenju obolelih od MG^{19, 20}.

Cilj rada je prikaz dva bolesnika sa Gaucherovom bolešću (klinička dijagnoza), čija je dijagnostika rezultat svakodnevnog kliničkog rada na diferencijalnoj dijagnostici mnogih stanja, sindroma i bolesti, koje, pored ostalih, čine i neke kliničke manifestacije Gaucherove bolesti.

Prikaz bolesnika

Muškarac, star 36 godina, primljen je u kliniku (1991. godine) zbog žute prebojenosti beonjača i bolova pod levim rebarnim lukom (diferencijalna dijagnoza hroničnog hepatitisa i ciroze jetre). Navedene tegobe javile su se šest meseci pre prijema u kliniku, ali ih je povremeno bilo i u periodu dve godine pre prijema. Do tada je bio zdrav. Pri prijemu konstatovan je subikterus sklera, postojanje konjuktivnih nabora (pingvekula), jetra je prelazila rebani luk za 2 cm, a slezina za 5 cm. U laboratorijskim analizama bilirubin je imao vrednosti 50 µmol/l i alkalna fosfataza 106 IU/l, dok su svi ostali nalazi bili u granicama referentnih vrednosti. Isključeni su drugi uzroci hepatosplenomegalije (HBV, HCV, EBV i drugi mikrobiološki i metabolički uzroci hepatosplenomegalije). Organomegalija bila je razlog za punkciju kostne srži, a u punktatu kostne srži uočeno je prisustvo Gaucherovih ćelija. Ovaj nalaz uputio je na dalja ispitivanja. Rendgenografija kostiju lobanje, zglobova ramena lakta, doručja i ručja, kukova, kolena i skočnih zglobova nije pokazala promene na skeletnom sistemu.

Ehsonografija abdominalnih organa i kompjuterizovana tomografija kranijuma i abdominalnih organa ukazala je na hepatomegaliju i splenomegaliju sa nehomogenim i hiperehogenim difuznim promenama u jetri i slezini (izraženiije), dok je nalaz na endokranijumskim strukturama bio normalan. Neurofiziološka ispitivanja, rendgenografija pluća, intravenska urografija, irigografija, rendgenografija želuca i pasaža tankog creva nisu ukazivale na patološki nalaz ispitivanih organa. Zaključeno je da se kod bolesnika radi o Gaucherovoj bolesti. Detaljna porodična anamneza nije pružila podatke o činjenicama koje bi bliže odredile naslednost oboljenja. Kod bolesnika je postavljena dijagnoza Gaucherova bolest tip I, bez zahvatanja kostnog sistema. Bolesnik je klinički praćen do 2003. godine, do kada nisu uočene bitne izmene, koje bi ukazivale na evolutivnost oboljenja.

Bolesnica stara 42 godine, primljena je u kliniku (1997. godine) zbog splenomegalije. U ličnoj anamnezi postojao je podatak o glaukomu, hroničnom bronhitisu, familijarnoj dislipidemiji IIb i mezangioproliferativnom glomerulonefritisu. Nalaz pri prijemu ukazuje na gojaznost opšteg tipa, na uvećanje koja jetre prelazi rebarni luk za 3 cm, dok je ostali nalaz po organskim sistemima bio neupadljiv. Svi rutinski laboratorijski nalazi bili su u granicama referentnih vrednosti, a drugi uzroci hepatosplenomegalije bili su isključeni (HBV, HCV, EBV i drugi mikrobiološki i metabolički uzročnici). Analizom punktata kostne srži dokazano je prisustvo Gaucherovih ćelija. Rendgenografija kostiju ekstremiteta i lobanje nije ukazalo na patološke promene. Ehsonografija abdominalnih organa i kompjuterizovana tomografija kranijuma i abdominalnih organa ukazala su na hepatomegaliju i splenomegaliju sa nehomogenim i hiperehogenim difuznim promenama u jetri i slezini, dok je nalaz na endokranijumskim strukturama bio normalan. Neurofiziološka ispitivanja, kao i morfološko-funkcionalna ispitivanja organskih sistema, pokazala su normalan nalaz. Funkcionalnim ispitivanjem pluća uočene su ventilacione smetnje restriktivnog karaktera, lakšeg stepena. Proteinurija je iznosila 0,8 g/24 h. Detaljna is-

traživanja porodične anamneze nisu davala elemente za bliže sagledavanje nasledne osnove oboljenja. Kod bolesnice je zaključena dijagnoza Gaucherova bolest tip I, bez zahvatanja kostnog sistema. Kontrole ne ukazuju na evolutivnost Gaucherove bolesti do današnjih dana.

Diskusija

Danas je poznato da je MG nasledna, autozomno recesivna bolest, prouzrokovana različitim mutacijama u genu koji kodira glikocerebrozidazu^{21, 22}. Ovaj gen je lociran na hromozomu 1 u regionu q21. Razumevanje bolesti omogućilo je uvođenje kloniranja i sekvenciranja, kako komplementarne DNK, tako i samog gena za glikocerebrozidazu²³. Analiza mutacija otežana je usled postojanja pseudogena, u blizini gena za glikocerebrozidazu, koji pokazuje visok stepen homologije sa funkcionalnim genom^{24, 25}.

Kod bolesnika sa MG detektovan je veliki broj mutacija gena za glikocerebrozidazu (*glucosidase beta acid* – GBA). Bolest je prevalentna u jevrejskoj populaciji gde su dominantne mutacije 84GG, IVS2(+1), N370S, L444P i sreće se kod oko 90% ove populacije^{26, 27}. U drugim analiziranim populacijama ovi aleli detektuju se kod 50–60%. Ovo je bitno kod pravljenja panela za testiranja u svrhu genetskog populacionog skrininga za MG²⁸. U našoj sredini bolest nije tako česta i ne postoje precizniji podaci o učestalosti. Bilo da se radi o pojedinačnim mutacijama ili o multiplim mutacijama (koje su rezultat rekombinacije sa pseudogenom), do danas ih je zabeleženo više od stotinu, a beleže se i nove²⁹. Od strane nekih autora mutacije ovog gena se mogu klasifikovati, prema zapaženom fenotipskom efektu. Kao *null* aleli (alel = jedan od nekoliko oblika alternativnih gena na datom genskom lokusu; više od dva alela se nazivaju multipli) označeni su oni geni sa mutacijama tipa pojedinačnih mutacija (npr. tipa 84GG), koji nemaju direktnog uticaja na kodiranje (sintezu) enzima. Jaki aleli su oni koji mogu kodirati produkciju enzima, ali udruženi sa *null* alelima ili drugim jakim alelom, obično se fenotipski ispoljavaju kao neuropski tip MG (tip II ili tip III). Srednji aleli udruženi su sa neneuropskim tipom bolesti (tip I MG)^{30, 31}. U slučaju prikazanih bolesnika radi se o blagom fenotipskom ispoljavanju oboljenja, bez zahvatanja kostnog sistema i centralnog nervnog sistema (CNS), sa verovatnim pojedinačnim mutacijama gena za cerebrozidazu.

Činjenica o autozomnom recesivnom oboljenju upućuje na to da se bolest prenosi sa zdravih nosilaca mutiranog gena na njihovu decu. Iz ovog proizilaze različite mogućnosti i učestalost fenotipskog ispoljavanja bolesti kod potomaka^{32, 33}. Prikazani bolesnik nema dece, dok bolesnica ima dvoje dece, koja su fenotipski zdrava, kao i suprug.

Izgleda da u osnovi različitog ispoljavanja MG, u različitim populacijama, leži polimorfizam alela. Jevrejsku populaciju karakteriše prevalentnost N370S, švedsku L444P, špansku i portugalsku N377S, arapsku D409H^{34–36}. Frekvencija pojavljivanja bolesti je različita i kreće se od 1/57 000 u Australiji do 1,16/100 000 u Holandiji i 1/855 kod Jevreja^{37–39}. Jevrejsku populaciju karakteriše i prevalencija tip I MG, dok je prevalencija tipa II i III veća kod Afroamerikanaca^{40, 41}.

Danas je poznato da se MG može ispoljavati u čitavom spektru manifestacija i težine kliničkih oblika, od onih koji se uočavaju posle rođenja, i koji su obično letalni, do asimptomatskih oblika bolesti. Klinička definicija širine spektra ispoljavanja i kliničke varijabilnosti korisna je sa stanovišta prognoze bolesti i izbora načina lečenja. Na osnovu težine bolesti, a pre svega prisustva ili odsustva zahvaćenosti CNS-a, MG deli se u tri oblika (tipa). Tip I odlikuje odustvo zahvaćenosti CNS-a, zahvatanje kostiju, a od drugih manifestacija prisutne su splenomegalija, hepatomegalija, citopenija periferne krvi, plućna bolest^{42, 43}. Tip II karakteriše zahvaćenost CNS-a u kojoj dominiraju bulbusni, piramidni znaci i kognitivni poremećaji. Nema zahvaćenosti kostiju, a od drugih manifestacija prisutne su splenomegalija, hepatomegalija, citopenija periferne krvi, plućna bolest. Ovaj oblik MG zove se i akutni oblik ili infantilni oblik bolesti^{44, 45}. Tip III (subakutni ili juvenilni oblik bolesti) odlikuje zahvaćenost CNS-a koja se manifestuje u vidu okulomotorne apraksije, konvulzija, progresivne miokloničke epilepsije, zahvaćenošću kostiju i drugim manifestacijama u vidu splenomegalije, hepatomegalije, citopenije periferne krvi i plućne bolesti^{46, 47}. Kao posebni klinički, ali ređi, suptipovi opisuju se perinatalni (letalni) oblici sa piramidnim znacima, bez zahvatanja kostiju, ali prisustvom ihtioformnih promena kože, pa i fetalnim hidropsom, kao i kardiovaskularni oblik sa okulomotornom apraksijom, zahvatanjem kostiju, kalcifikacijom mitralne valvule, zamućenjem rožnjače i minimalnom splenomegalijom^{48–50}.

Tip I u 70–100% slučajeva ima radiološke znake zahvaćenosti kostiju, od asimptomatske osteopenije do litičkih lezija i osteonekroze u manjem ili većem stepenu. Posledica ovih promena je bol u kostima, patološke frakture, degenerativni artritis. Bolni regioni kostno-zglobnog sistema mogu biti otečeni i zapaljeni, često uz febrilnost i leukocitozu. Promene na kostima ne moraju biti u korelaciji sa ostalim manifestacijama ove bolesti^{51, 52}. U slučaju prikazanih bolesnika, kao nalaz dominira organomegalija, bez simptoma i rendgenoloških znakova zahvatanja kostiju ili CNS-a, i bez nespecifičnih promena u laboratorijskim nalazima, pre svih, krvnoj slici.

Iako nemaju primarnu zahvaćenost CNS-a, bolesnici sa tipom I MG mogu imati neurološke manifestacije sekundarnog karaktera, kao što su kompresivni sindromi kičmenih nerava⁵³. Kao posledica izražene splenomegalije postoji sindrom hipersplenizma sa posledičnom pancitopenijom. Infarkt i ruptura slezine mogu biti uzrok akutnog bola u trbuhu i razlog za urgentnu laparotomiju (splenektomija)⁵⁴. Česta je udruženost hepatomegalije, ali retko sa posledičnom cirozom ili insuficijencijom jetre⁵⁵. Značajna manifestacija je anemija koja je rezultat hipersplenizma, pojačane sekvestracije eritrocita, infiltracije kostne srži sa Gaucherovim ćelijama ili infarkta u kostnoj srži. Isti su i razlozi za trombocitopeniju koja je udružena sa čestim krvarenjima⁵⁶. Stepent splenomegalije kod prikazanih bolesnika nije prouzrokovao citopenijski sindrom, odnosno, zadovoljavajuće je kompenzovan.

Plućna bolest u MG podrazumeva intersticijalnu bolest pluća, aleveolne ili lobulusne infiltracije, plućnu hipertenzi-

ju. Ovi sindromi se manifestuju dispnejom, cijanozom i izraženom zamorljivošću⁵⁷. Retke su renalne i kardijalne komplikacije. Beleže se nalazi povišenja angiotenzin konvertaze, feritina, kisele fosfataze, smanjenja ukupnog i HDL holesterola, kao i poliklona gamopatija⁵⁸⁻⁶⁰. Prikazana bolesnica je bolovala od hroničnog bronhitisa i glomerulonefritisa, ali je teško dovesti u patogenetsku vezu ove poremećaje sa Gaucherovom bolešću, jer su odsutni drugi klinički i laboratorijski znaci za ekstenzivniji oblik oboljenja. Na patogenetsku povezanost nije ukazivala ni histološka analiza biopata bubrega u vreme dijagnostikovanja ovog oboljenja.

Tip II i tip III, kao primarno neurološke bolesti, karakteriše predominacija neurološke simptomatologije, a prema dobu kada počinju neurološke manifestacije i prema progresiji bolesti, dele se u dva podtipa. Bolest koja počinje pre druge godine života, a odlikuje je brza progresija uz usporen psihomotorni razvoj, i obično završava smrtnim ishodom do četvrte godine, klasifikuje se kao tip II. I osobe sa tipom III mogu imati početak bolesti pre druge godine života, ali bolest ima usporen tok (progresiju) i doživljavanje i do treće decenije života^{61, 62}. Bulbusna simptomatologija podrazumeva stridor, otežano gutanje, razrokost, dok piramidni znaci uključuju opistotonus, retrofleksiju glave, spascitet i trizmus. Prisutna je okulomotorna apraksija i optokinetski nistagmus. Nekada su manifestacije na oku izolovan znak neurološke bolesti. Redi su poremećaji u vidu generalizovanih konvulzija, miokloničke epilepsije, demencije, ataksije⁶³⁻⁶⁵.

Istraživanja su pokazala da ne postoji potpuna korelacija genotipskih i fenotipskih promena kod MG. Naime, količina rezidualnog enzima merena u ćelijama kod MG nije u korelaciji sa tipom bolesti⁶⁶. Postoje „preklapanja“ kliničkih manifestacija kod različitih osoba sa različitim genotipom. Primećeno je da se kod osoba sa najmanje jednim alelom N370S ne razvija primarna bolest CNS-a. Homozigotne osobe za N370S po pravilu imaju blagu bolest u odnosu na osobe koji su heterozigoti. Kod osoba sa homozigotnošću za L444P razvija se po pravilu teška bolest sa izraženim neurološkim manifestacijama^{67, 68}. Kod osoba sa miokloničkom epilepsijom dokazano je oko četrnaest polimorfni alela, uključujući i mutacije V394L, G377S, N188S sa odsustvom neuroloških komplikacija, ali i mutacija L444P sa rekombinantnim alelima, koja je udružena sa neurološkim komplikacijama⁶⁹.

Dijagnoza MG postavlja se na osnovu kliničke sumnje direktnim merenjem aktivnosti glikocerebrozidaze u perifernim leukocitima ili indirektno drugim metodama, ispitujući multiorganske manifestacije ovog oboljenja. Tako se dijagnoza, inicijalno, najčešće postavlja pregledom kostne srži i nalazom karakterističnih Gaucherovih ćelija, ali nekada i nalazom ovih ćelija u biopatima jetre ili slezine posle splenektomije^{70, 71}. Bliže određenje stadijuma bolesti, njene proširenosti i dijagnostika komplikacija uključuje čitav spektar savremenih i klasičnih dijagnostičkih procedura, laboratorijskih, radioloških, radionukleidnih, neurofizioloških⁷²⁻⁷⁴. U slučaju prikazanog bolesnika sumnju na ovo oboljenje je pobudio nalaz pingvekula, a dokaz je predstavljao nalaz Gaucherovih ćelija u punktu kostne srži. Pingvekle predstav-

ljaju nabore konjuktivne sluznice izazvane Gaucherovim ćelijama. Ovaj znak pobuđuje sumnju na Gaucherovu bolest, ali je prisutan i u drugim stanjima i oboljenjima i nije specifičan. U slučaju prikazane bolesnice, nalaz hepatosplenomegalije, bez postojanja drugih češćih uzroka, bio je dovoljan povod za analizu mijelograma, koja je pokazala postojanje Gaucherovih ćelija.

Diferencijalna dijagnoza MG postavlja se, pre svega, prema deficijenciji C sapozina, i bolestima lizozomnog odlaganja. U ostalom delu diferencijalna dijagnoza je usmerena prema nekim od manifestnih znakova MG (hepatomegalija, zahvaćenost kostiju itd.). Na taj način dolaze u obzir Niemann-Pickova bolest, Wolmanova bolest, mukopolisaharidoza, oligosaharidoze, Perthesova bolest, kongenitalna ihtioza, fetalni hidrops drugog uzroka^{75, 76}.

Iako je raspoloživost supstitucione enzimske terapije umnogome izmenila, kako prognozu bolesti, tako i sam terapijski pristup, i danas su u lečenju ovih bolesnika zadržale značaj i mesto mnoge terapijske mere iz vremena pre uvođenja glikocerebrozidaze u terapiju. U terapijske mere manifestacija MG spadaju parcijalna ili totalna splenektomija, transfuzija krvnih produkata, analgetska terapija, ortopedske hirurške procedure, simptomatska terapija bifosfonatima i kalcijumom kod osoba sa osteopenijom^{77, 78}.

Prevenција primarnih manifestacija uključuje transplantaciju kostne srži kod bolesnika sa progresivnom i teškom bolešću kod kojih se enzimskom supstitucijom ne postiže poboljšanje, a održava se hronična neuropatska bolest, kao i primenu rekombinantnog enzima⁷⁹. Primena enzima se dobro podnosi, uz minimalne neželjene efekte, a kod 10–15% bolesnika razvijaju se antitela na enzim. Pojava ovih antitela nema klinički značaj⁸⁰. Kliničko poboljšanje kod bolesnika sa tipom I postiže se 24–48 meseci posle primene enzima. Rezultati terapije su slabiji kada su u pitanju bolesnici sa tipom II i III, jer izgleda da je bolest rezultat trajnih i promena u nervnom tkivu (smrt neurona), a ne samo deponovanja glikocerebrozida⁸¹. Danas je jedina nesporna indikacija za supstitucionu terapiju tip I MG, dok se u ostalim situacijama vrši procena težine i stadijuma, bolesti, prisustva komplikacija i mnogih drugih parametara i prediktora uspešnosti terapije⁸².

Kod najvećeg broja bolesnika terapija se počinje dozom enzima od 20–60 U/kg telesne mase, intravenski, na svake dve nedelje. U daljem toku terapije doza enzima se podešava prema parametrima kao što su hematopoetska rekonstitucija, povlačenje organomegalije, stabilizacija kostnih promena⁸³. Kod prikazanih bolesnika, u vremenu u kom su praćeni, nije primenjen ni jedan od opisanih vidova lečenja, jer nije bilo ni neposrednih indikacija za vidove simptomatskog lečenja. Lečenje supstitucijom enzima nije sprovedeno zbog neraspoloživosti leka i ekonomskih razloga (skupa terapija). Prevenција sekundarnih komplikacija uključuje primenu antikoagulansne terapije, antiagregacionu terapiju, kao i mnoge druge terapijske mere prema indikacijama koje se stiču tokom praćenja bolesnika.

Genska terapija, sa genom za glikocerebrozidazu u hematopoetsku stem ćeliju, pruža više nade za potpuniji i trajni terapijski tretman MG^{84, 85}.

Zaključak

Morbus Gaucher je retko oboljenje u našoj sredini, ali i pored toga, na njega treba misliti, u svim slučajevima kada se kod bolesnika diferencijalno dijagnostički isključe drugi češ-

ći uzroci hepatosplenomegalije. Kod bolesnika kod kojih je postavljena dijagnoza ove bolesti, bilo da je uvedena supstici-
tuciona terapija ili ne, potrebno je sistematsko i kontinuirano praćenje i evaluacija kliničkog nalaza, laboratorijskih analiza i morfološko funkcionalnih ispitivanja.

L I T E R A T U R A

1. Birch CA. Gaucher's disease. Phillipe Charles Ernest Gaucher (1854–1918). Practitioner 1973; 210(258): 580.
2. 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.
3. Desnick RJ. Gaucher disease: a century of delineation and understanding. Prog Clin Biol Res 1982; 95: 1–30.
4. Morales LE. Gaucher's disease: a review. Ann Pharmacother 1996; 30(4): 381–8.
5. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Gaucher's disease. Lancet 2001 28; 358(9278): 324–7.
6. Brady RO, Kanfer JN, Bradley RM, Shapiro D. Demonstration of a deficiency of glucocerebrosidase-cleaving enzyme in Gaucher's disease. J Clin Invest 1966; 45(7): 1112–5.
7. 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: 221–5.
8. Trams EG, Brady RO. Cerebrosidase synthesis in Gaucher's disease. J Clin Invest 1960; 39: 1546–50.
9. Brady RO, Pentchev PG, Gal AE, Hibbert SR, Dekaban AS. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease. N Engl J Med 1974; 291(19): 989–93.
10. Brady RO, Johnson WG, Uhlendorf BW. Identification of heterozygous carriers of lipid storage diseases. Current status and clinical applications. Am J Med 1971; 51(4): 423–31.
11. Beutler E, Kuhl W. The diagnosis of the adult type of Gaucher's disease and its carrier state by demonstration of deficiency of beta-glucosidase activity in peripheral blood leukocytes. J Lab Clin Med 1970; 76(5): 747–55.
12. Shafit-Zagardo B, Devine EA, Smith M, Arredondo-Vega F, Desnick RJ. Assignment of the gene for acid beta-glucosidase to human chromosome 1. Am J Hum Genet 1981; 33(4): 564–75.
13. Ginns EI, Choudary PV, Tsuji S, Martin B, Stubblefield B, Samy J, et al. Gene mapping and leader polypeptide sequence of human glucocerebrosidase: implications for Gaucher disease. Proc Natl Acad Sci U S A 1985; 82(20): 7101–5.
14. Tsuji S, Choudary PV, Martin BM, Stubblefield BK, Mayor JA, Barranger JA, et al. A mutation in the human glucocerebrosidase gene in neuronopathic Gaucher's disease. N Engl J Med 1987; 316(10): 570–5.
15. Tsuji S, Martin BM, Barranger JA, Stubblefield BK, LaMarca ME, Ginns EI. Genetic heterogeneity in type 1 Gaucher disease: multiple genotypes in Ashkenazic and non-Ashkenazic individuals. Proc Natl Acad Sci U S A 1988; 85(7): 2349–52.
16. Furbish FS, Steer CJ, Krett NL, Barranger JA. Uptake and distribution of placental glucocerebrosidase in rat hepatic cells and effects of sequential deglycosylation. Biochim Biophys Acta 1981; 673(4): 425–34.
17. Aerts JM, Brul S, Donker-Koopman WE, van Weely S, Murray GJ, Barranger JA, et al. Efficient routing of glucocerebrosidase to lysosomes requires complex oligosaccharide chain formation. Biochem Biophys Res Commun 1986; 141(2): 452–8.
18. Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. Proc Natl Acad Sci U S A 1990; 87(5): 1913–6.
19. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency – macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. N Engl J Med 1991; 324(21): 1464–70.
20. Beutler E, Gelbart T. Hematologically important mutations: Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 1997; 23(1): 2–7.
21. Beutler E, Gelbart T. Hematologically important mutations: Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 1998; 24(1): 2–8.
22. Sorge J, West C, Westwood B, Beutler E. Molecular cloning and nucleotide sequence of human glucocerebrosidase cDNA. Proc Natl Acad Sci U S A 1985; 82(21): 7289–93.
23. Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z, Reiner O, Gelbart T, Beutler E. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. Genomics 1989; 4(1): 87–96.
24. Beutler E, Gelbart T. Erroneous assignment of Gaucher disease genotype as a consequence of a complete gene deletion. Hum Mutat 1994; 4(3): 212–6.
25. Beutler E, Demina A, Gelbart T. Glucocerebrosidase mutations in Gaucher disease. Mol Med 1994; 1(1): 82–92.
26. Beutler E, Gelbart T, Kuhl W, Zimran A, West C. Mutations in Jewish patients with Gaucher disease. Blood 1992; 79(7): 1662–6.
27. Beutler E, Gelbart T. Gaucher disease mutations in non-Jewish patients. Br J Haematol 1993; 85(2): 401–5.
28. Beutler E, Gelbart T. Glucocerebrosidase (Gaucher disease). Hum Mutat 1996; 8(3): 207–13.
29. Beutler E, McKusick VA, Motulsky AG, Scriver CR, Hutchinson F. Mutation nomenclature: nicknames, systematic names, and unique identifiers. Hum Mutat 1996; 8(3): 203–6.
30. Hong CM, Ohashi T, Yu XJ, Weiler S, Barranger JA. Sequence of two alleles responsible for Gaucher disease. DNA Cell Biol 1990; 9(4): 233–41.
31. Diamond JM. Human genetics. Jewish lysosomes. Nature 1994; 368(6469): 291–2.
32. Beutler E, West C. Polymorphisms in glucosylceramide (glucocerebrosidase) synthase and the Gaucher disease phenotype. Isr Med Assoc J 2002; 4(11): 986–8.
33. Giraldo P, Poci M, Perez-Calvo J, Rubio-Felix D, Giraldo M. Report of the Spanish Gaucher's disease registry: clinical and genetic characteristics. Haematologica 2000; 85(8): 792–9.
34. Lacerda L, Amaral O, Pinto R, Oliveira P, Aerts J, Sa Miranda MC. Gaucher disease: N370S glucocerebrosidase gene frequency in the Portuguese population. Clin Genet 1994; 45(6): 298–300.
35. Iselius L, Hillborg PO, Lindsten J. The distribution of the gene for the juvenile type of Gaucher disease in Sweden. Acta Paediatr Scand 1989; 78(4): 592–6.
36. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999; 281(3): 249–54.
37. Maaswinkel-Mooij P, Hollak C, van Eysden-Plaisier M, Prins M, Aerts H, Poll R. The natural course of Gaucher disease in The Netherlands: implications for monitoring of disease manifestations. J Inher Metab Dis 2000; 23(1): 77–82.
38. Matoth Y, Chazan S, Cnaan A, Gelemtier I, Klibansky C. Frequency of carriers of chronic (type I) Gaucher disease in Ashkenazi Jews. Am J Med Genet 1987; 27(3): 561–5.
39. Beutler E, Nguyen NJ, Henneberger MW, Smolec JM, McPherson RA, West C, et al. Gaucher disease: gene frequencies in the Ashkenazi Jewish population. Am J Hum Genet 1993; 52(1): 85–8.
40. Park JK, Koprivica V, Andrews DQ, Madike V, Tayebi N, Stone DL, et al. Glucocerebrosidase mutations among African-American patients with type 1 Gaucher disease. Am J Med Genet 2001; 99(2): 147–51.

41. Masek BJ, Sims KB, Bove CM, Korson MS, Short P, Norman DK. Quality of life assessment in adults with type 1 Gaucher disease. *Qual Life Res* 1999; 8(3): 263–8.
42. Beutler E. Gaucher disease. *Curr Opin Hematol* 1997; 4(1): 19–23.
43. Finn LS, Zhang M, Chen SH, Scott CR. Severe type II Gaucher disease with ichthyosis, arthrogryposis and neuronal apoptosis: molecular and pathological analyses. *Am J Med Genet* 2000; 91(3): 222–6.
44. Goker-Alpan O, Schiffmann R, Park JK, Stubblefield BK, Tayebi N, Sidransky E. Phenotypic continuum in neuronopathic Gaucher disease: an intermediate phenotype between type 2 and type 3. *J Pediatr* 2003; 143(2): 273–6.
45. Dreborg S, Erikson A, Hagberg B. Gaucher disease – Norrbottnian type. I. General clinical description. *Eur J Pediatr* 1980; 133(2): 107–18.
46. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel E, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24(3): 319–27.
47. Mignot C, Gelot A, Bessieres B, Daffos F, Voyer M, Menez F, et al. Perinatal-lethal Gaucher disease. *Am J Med Genet A* 2003; 120(3): 338–44.
48. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen JJ, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004; 163(2): 58–66.
49. Uyama E, Takahashi K, Owada M, Okamura R, Naito M, Tsuji S, et al. Hydrocephalus, corneal opacities, deafness, valvular heart disease, deformed toes and leptomeningeal fibrous thickening in adult siblings: a new syndrome associated with beta-glucocerebrosidase deficiency and a mosaic population of storage cells. *Acta Neurol Scand* 1992; 86(4): 407–20.
50. Pastores GM, Einhorn TA. Skeletal complications of Gaucher disease: pathophysiology, evaluation and treatment. *Semin Hematol* 1995; 32(3): 14–9.
51. Pastores GM, Patel MJ, Firooznia H. Bone and joint complications related to Gaucher disease. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2(2): 175–80.
52. McHugh K, Olsen E OE, Vellodi A. Gaucher disease in children: radiology of non-central nervous system manifestations. *Clin Radiol* 2004; 59(2): 117–23.
53. Morgenstern L, Verham R, Weinstein I, Phillips EH. Subtotal splenectomy for Gaucher's disease: a follow-up study. *Am Surg* 1993; 59(12): 860–5.
54. DuCerf C, Bancel B, Caillon P, Adham M, Guibaud P, Spay G, et al. Orthotopic liver transplantation for type 1 Gaucher's disease. *Transplantation* 1992; 53(5): 1141–3.
55. Gillis S, Hyam E, Abrahamov A, Elstein D, Zimran A. Platelet function abnormalities in Gaucher disease patients. *Am J Hematol* 1999; 61(2): 103–6.
56. Goitein O, Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Melzer E, Kerem E, et al. Lung involvement and enzyme replacement therapy in Gaucher's disease. *QJM* 2001; 94(8): 407–15.
57. Lieberman J, Beutler E. Elevation of serum angiotensin-converting enzyme in Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1976; 294(26): 1442–4.
58. Ciana G, Tamaro G, Martini C, Ceschel S, Cuttini M, Bembi B. ALP isoenzyme separation in type 1 Gaucher disease. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38(5): 479–80.
59. Shoenfeld Y, Gallant LA, Shaklai M, Livni E, Djaldetti M, Pinkhas J. Gaucher's disease: a disease with chronic stimulation of the immune system. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106(8): 388–91.
60. Goker-Alpan O, Schiffmann R, La Marca ME, Nussbaum RL, McInerney-Leo A, Sidransky E. Parkinsonism among gaucher disease carriers. *J Med Genet* 2004; 41(12): 937–40.
61. Erikson A, Bembi B, Schiffmann R. Neuronopathic forms of Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997; 10(4): 711–23.
62. Park JK, Orrisky E, Tayebi N, Kaneski C, Lamarca ME, Stubblefield BK, et al. Myoclonic epilepsy in Gaucher disease: genotype-phenotype insights from a rare patient subgroup. *Pediatr Res* 2003; 53(3): 387–95.
63. Beck M. Variable clinical presentation in lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24 Suppl 2: 47–51.
64. Wong K, Sidransky E, Verma A, Mixon T, Sandberg GD, Wakefield LK, et al. Neuropathology provides clues to the pathophysiology of Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2004; 82(3): 192–207.
65. Lachmann RH, Grant IR, Halsall D, Cox TM. Twin pairs showing discordance of phenotype in adult Gaucher's disease. *QJM* 2004; 97(4): 199–204.
66. Ida H, Rennert OM, Iwasawa K, Kobayashi M, Eto Y. Clinical and genetic studies of Japanese homozygotes for the Gaucher disease I444P mutation. *Hum Genet* 1999; 105(1–2): 120–6.
67. Cox TM. Gaucher's disease – an exemplary monogenic disorder. *QJM* 2001; 94(8): 399–402.
68. Park JK, Orrisky E, Tayebi N, Kaneski C, Lamarca ME, Stubblefield BK, et al. Myoclonic epilepsy in Gaucher disease: genotype-phenotype insights from a rare patient subgroup. *Pediatr Res* 2003; 53(3): 387–95.
69. Beutler E, Saven A. Misuse of marrow examination in the diagnosis of Gaucher disease. *Blood* 1990; 76(3): 646–8.
70. Lachmann RH, Wight DG, Lomas DJ, Fisher NC, Schofield JP, Elias E, et al. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinicopathological and radiological features. *QJM* 2000; 93(4): 237–44.
71. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Willers R, Scherer A, Boerner D, et al. Magnetic resonance imaging of bone marrow changes in Gaucher disease during enzyme replacement therapy: first German long-term results. *Skeletal Radiol* 2001; 30(9): 496–503.
72. Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol* 2002; 75 Suppl 1: A13–24.
73. Garvey MA, Toro C, Goldstein S, Altarecu G, Wiggs EA, Hallett M, et al. Somatosensory evoked potentials as a marker of disease burden in type 3 Gaucher disease. *Neurology* 2001; 56(3): 391–4.
74. Chang MH, Bindloss CA, Grabowski GA, Qi X, Winchester B, Hopwood JJ, et al. Saposins A, B, C, and D in plasma of patients with lysosomal storage disorders. *Clin Chem* 2000; 46(2): 167–74.
75. Neufeld EF. Lysosomal storage diseases. *Annu Rev Biochem* 1991; 60: 257–80.
76. Gaucher disease. Current issues in diagnosis and treatment. NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease. *JAMA* 1996; 275(7): 548–53.
77. Grabowski GA. Current issues in enzyme therapy for Gaucher disease. *Drugs* 1996; 52(2): 159–67.
78. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, Kaplan P, Kolodny EH, Pastores GM, et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med* 1998; 158(16): 1754–60.
79. Ponce E, Moskovitz J, Grabowski G. Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: effect of neutralizing antibodies to acid beta-glucosidase. *Blood* 1997; 90(1): 43–8.
80. Schiffmann R, Heyes MP, Aerts JM, Dambrosia JM, Patterson MC, DeGraba T, et al. Prospective study of neurological responses to treatment with macrophage-targeted glucocerebrosidase in patients with type 3 Gaucher's disease. *Ann Neurol* 1997; 42(4): 613–21.
81. Young NS, Beris P, Weinreb N. Advances in Gaucher disease: therapeutic goals and evaluation and monitoring guidelines. *Semin Hematol* 2004; 41(4): 1–22.
82. Terk MR, Dardashti S, Liebman HA. Bone marrow response in treated patients with Gaucher disease: evaluation by T1-weighted magnetic resonance images and correlation with reduction in liver and spleen volume. *Skeletal Radiol* 2000; 29(10): 563–71.
83. Grabowski GA, Leslie N, Wenstrup R. Enzyme therapy for Gaucher disease: the first 5 years. *Blood Rev* 1998; 12(2): 115–33.
84. Cabrera-Salazar MA, Novelli E, Barranger JA. Gene therapy for the lysosomal storage disorders. *Curr Opin Mol Ther* 2002; 4(4): 349–58.
85. Ioannou YA, Enriquez A, Benjamin C. Gene therapy for lysosomal storage disorders. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3(5): 789–801.

Rad je primljen 11. IV 2006.