MORBUS GAUCHER TIP 3 - RARITET U NEUROLOGIJI

MORBUS GAUCHER TYPE 3 – RARITY IN NEUROLOGY

Sanja Grgić, Aleksandra Dominović, Zoran Vukojević,
Duško Račić, Vlado Đajić, Milan Arbutina

Sažetak. *Morbus Gaucher je nasljedno autosomno-recesivno, metaboličko oboljenje, karakterisano genetskim deficitom liposomnog enzima glukocerebrozidaze. Javlja se u 3 oblika: tip 1 ili hronični oblik, tip 2 ili akutni infantilni neuropatski oblik, tip 3 ili subakutni juvenilni neuropatski oblik. U neuropatskim oblicima (tip 2 i tip 3) postoji nakupljanje glukocerebrozida u mozgu. Dijagnoza se potvrđuje nalazom Gaucherovih ćelija u kostnoj srži, ispitivanjem enzima u ispranim leukocitima i kulturi kožnih fibroblasta.*

U radu je prikazana bolesnica stara 29 godina, hospitalizovana u Klinici za neurologiju u Kliničkom centru Banja Luka, zbog postepeno nastale, progresivne slabosti u donjim ekstremitetima, ataksije, epileptičkih napada, tremora, obostrane pareze nervus abducensa, psihičkog propadanja.

Na osnovu neuroradioloških, neurofizioloških, citoloških i laboratorijskih ispitivanja postavljena je dijagnoza Morbus Gaucher tip 3, odnosno subakutni juvenilni neuropatski oblik ove bolesti koji je veoma rijetko oboljenje.

Ključne riječi: *Morbus Gaucher, Ćelije Gaucher, Glukocerebrozidaza*

Uvod

Prvi opis bolesti dao je francuski dermatolog Gaucher 1882. godine [1]. Postoje tri klinička oblika. Svi imaju metabolički defekt, značajno sniženje aktivnosti glukocerebrozidaze za više od 85% [2]. Bolest se nasleđuje autosomno recesivno. U svim oblicima postoji hepatosplenomegalija, Gaucherove ćelije u kostnoj srži i skoro uvijek povišen nivo kisele fostataze.

Subakutni i akutni oblik (tip 3 i 2) imaju promjene na nervnom sistemu, dok hronični (tip 1) ne daju neurološke simptome i znake.

Za Gaucherovu bolest je karakterističan i dijagnostički važan nalaz Gaucherovih ćelija, odnosno velikih histiocita sa lipidima, čiji je prečnik 20 do 100 μm i sa ekscentričnim jedrima i štapčastim inkluzijama u citoplazmi [3]. Histiociti su rasuti po cijelom retikuloendotelnom sistemu,

izraženi u slezini, jetri, limfnim čvorovima i kostnoj srži. Mogu se vidjeti u pankreasu, tireoideji, nadbubrežima, u unutrašnjem zidu arteriola, vena, limfnih sudova i u kapilarima alveola. Dijagnoza se potvrđuje nalazom Gaucherovih ćelija u kostnoj srži i ispitivanjem enzima u ispranim leukocitima i kulturi kožnih fibroblasta.

Osnova svih oblika Gaucherove bolesti je deficit glukocerebrozidaze, enzima liposomnog porijekla koji se nalazi u opni. Međutim, nije nađena veza između težine bolesti i stepena enzimskog deficita. Jedna od pretpostavki za objašnjenje pojedinih kliničkih oblika ove bolesti je da su u pitanju i izoenzimi beta-glukozidaze [2].

Tip 1 ili hronični oblik, bez neuropatije, je najčešći oblik Gaucherove bolesti. Može početi u svakoj životnoj dobi, najčešće u adultnoj i otkriva se u drugoj deceniji života kao hepatosplenomegalija.

Nema žutice niti drugih znakova oštećenja jetre. Ne daje neurološke niti psihičke poremećaje [3].

Tip 2 ili akutni infantilni neuropatski oblik je rjeđi od hroničnog. Pored promjena u viscerama, postoje i promjene u nervnom sistemu. Djeca su normalna do 6. mjeseca života kada zaostaju u rastu i psihomotornom razvoju, javlja se strabizam, trismus, stridor, disfagija, hiperrefleksija, spastičnost, pozitivan znak Babinskog. Psihičko propadanje je sve dublje, javlja se opistotonus, uvećan abdomen. Epileptički napadi su rijetki. Osim u viscerama glukocerebrozidi se nalaze u većoj količini i u mozgu. U mozgu postoji akutna degeneracija nervnih ćelija, nagomilavanje lipida je manje izraženo od drugih lipidoza. Naročito je teško razaranje neurona u kori oko *fissure calcarinae*, u bazalnim ganglijama, *nucleus dentatus* i jedrima moždanog stabla. Ova djeca žive prosječno devet mjeseci.

Tip 3 ili subakutni, juvenilni neuropatski oblik je najrjeđi od sva tri oblika. Počinje oko navršene druge godine života. Vidi se i u odraslih, pa čak, i u sredovječnih osoba. Izražene su promjene na kostima i jaki bolovi. Neurološki poremećaji su generalizovani epileptički napadi, patološki EEG, progresivan rigor, ataksija, tremor, strabizam, trismus i psihičko propadanje [5].

U nekim porodicama i roditelji imaju splenomegaliju i pigmentne promjene, pa se pretpostavlja da su to slučajevi dominantno naslednog oblika bolesti. Međutim, u pitanju su klinički simptomi i znakovi u heterozigota. Prognoza bolesti je znatno unaprijeđena uvođenjem enzimske supstitucione terapije (ERT) [4].

Prikaz slučaja

B.V., bolesnica stara 29 godina primljena je na Kliniku za neurologiju zbog postepeno nastale slabosti u donjim ekstremitetima unazad 14 godina, ataksije, epileptičkih napada. Upućena je pod sumnjom na diseminovano demijelinizaciono oboljenje CNS.

U neurološkom statusu zapažena je obostrana pareza *n. abducens*, bez ispada na drugim kranijalnim živcima, spastična tripareza sa sniženom grubom motornom snagom na donjim ekstremitetima i desnoj ruci, življim miotatskim refleksima. Na gornjim ekstremitetima prisutan je statički i intencioni tremor, naglašenije desno. Hod je spastično-ataksičan. Romberg znak je pozitivan. Negativan je patološki refleks po Babinskom. Nema

ispada senzibiliteta. Opserviraju se učestali parcijalni epileptički napadi. Vrijednosti laboratorijskih testova su bile slijedeće: SE 28/62; eritrociti $3,50 \times 10^{12}/L$; hemoglobin 111 g/L; hematokrit 0,35; leukociti $5,9 \times 10^9/L$; urin makroskopski i mikroskopski uredan nalaz; glukoza u krvi 4,6 mmol/L; alkalna fosfataza 48 U/L; holesterol 4,1 mmol/L; trigliceridi 1,4 mmol/L; urea 5,3 mmol/L; kreatinin 52 $\mu\text{mol}/L$; kalijum 4,2 mmol/L; gvožđe 13,3; TIBC 56,3 $\mu\text{mol}/L$; AST 18 U/L; ALT 16 U/L; gama-GT 15 U/L; CK: 46 U/L.

Nalaz na očnom dnu bio je uredan. EEG je pokazivao lagano difuzno, nespecifično promijenjen nalaz sa naglašenijim promjenama preko lijeve hemisfere. EKG je bio uredan, a srčana frekvencija 110 udara u minuti. Internistički nalaz je bio uredan. Ultrazvučni pregled abdomena je ukazivao na hepatosplenomegaliju. Kompjuterizovana tomografija endokranijuma je bila bez patoloških nalaza.

Cervikalna i torokalna kičma, kao i rameni pojas, na RTG snimku bila je bez patoloških promjena. U proksimalnom okraju humerusa vidi se nedostatak glavice, odnosno postoji jedna pločasta koštana sjena koja je fragmentirana i sklerozirana, a takođe se vidi neravna i sklerozirana kontura proksimalnog dijela humerusa. Intaktna je *cavitas glenoidalis scapulae*. Vidi se izražena kifoza torakolumbalne regije i prisutne su Schmorlove hernije od Th IX do Th XII i sekundarne degenerativne promjene.

Slika 1. RTG ramenog pojasa (na proksimalnom okraju humerusa uočava se nedostatak glavice)

Učinjena je sternalna punkcija, a u punktatu su uočene Gaucherove ćelije (slika 2).

Slika 2. Gaucherova ćelija u punktatu sternuma (prečnik 20 do 100 μm , sa ekscentričnim jedrom i štapičastim inkluzijama u citoplazmi, što joj daje izgled dima od cigarete), HE x 400

Na osnovu navedenih laboratorijskih, neuro-radioloških, ultrazvučnih nalaza, ali pre svega nalazu Gaucherovih ćelija u sternalnom punktatu postavljena je dijagnoza Morbus Gaucher tip 3.

U terapiji se uvodi antiepileptična terapija, koja kupira parcijalne epileptične napade. Bolesnica prima simptomatsku terapiju sedativa i anti-reumatika. Preporučena je supstituciona enzimska terapija.

Diskusija

Prikazan je slučaj vrlo rijetke bolesti - Morbus Gaucher tip 3. U prikazanom slučaju bolest se javlja sa svim do sada u svijetu poznatim pokazateljima, a to su epileptički napadi, hepatosplenomegalija, spontane osteolitičke promjene na koštanom sistemu, bogat neurološki nalaz sa spastično-ataksičnim sindromom, ograničenom abdukcijom oka obostrano, tremorom i početnim znacima intelektualnog propadanja. Na osnovu anamneze, toka bolesti, kliničke slike, dopunskih pretraga

(ultrazvuk abdomena koji pokazuje hepatosplenomegaliju, RTG ramenog pojasa gdje je primjećena osteoliza glave humerusa), patološki nalazi u EEG, a posebno potvrdom brojnih Gaucherovih ćelija u sternalnom punktatu, postavljena je dijagnoza. Ovo je prvi prikaz bolesnika sa Morbus Gaucher u Republici Srpskoj.

Zaključak

Gaucherova bolest je rijetka, tako da ovakvi prikazi imaju poseban značaj, jer pomažu ranoj dijagnostici i blagovremenom uvođenju enzimske supstitucione terapije.

Enzim glukocerebrosidaza u individualnim dozama zavisno od težine kliničke slike, daje se svake druge sedmice u trajanju od 6 mjeseci, što je preporučeno i bolesnici koja je ovde prikazana.

Bolest je dijagnostikovana u uznapredovalom stadijumu sa promjenama na koje je danas vrlo teško terapijski i prognostički uticati. Blagovremeno uvođenje enzimske supstitucione terapije omogućuje, gotovo, normalan život bolesnika sa veoma malo tegoba i neuroloških komplikacija.

Literatura

1. Gaucher PCE. De L'epithelioma primitif de la rate hypertrophie idiopathique de la rate sans leucemie. Academic thesis. Paris: University of Paris; 1882.
2. Daniels LB, Coyle PJ, Glew RH, Radin NS, Labow RS. Brain glucocerebrosidase in Gaucher's disease. Arch Neurol 1982; 39: 550.
3. Radojčić B. Bolesti nervnog sistema. Beograd: Elit medica, 1996.
4. Klein M, Kaminsky P, Duc M. Gaucher's disease: current aspects, Rev Med Interne 1995; 16: 447-56.
5. Victor M, R Adams, A Ropper. Adams & Victor's Principles Of Neurology, New York: McGraw-Hill, 2001.

Summary. *Morbus Gaucher is a hereditary autosomal recessive, metabolic disease, resulting from genetic deficiency of liposomal enzyme glucocerebrosidase. It occurs in 3 forms: type 1 or chronic form, type 2 or acute infantile neuropathic form, type 3 or subacute juvenile neuropathic form. In neuropathic forms (type 2 and type 3), there is deposition of glucocerebrosides in brain. The diagnosis was confirmed by presence of Gaucher's cells in bone marrow, analysis of enzymes in rinsed leucocytes and skin fibroblast culture.*

The study describes a female patient, 29, hospitalized at the Neurology Clinic, Clinical Centre of Banja Luka for gradual development of progressive weakness in lower limbs, ataxia, epileptic attacks, tremor, bilateral paresis of n. abducens, psychological declining.

Based on the neuro-radiological, neuro-physiological, cytological and laboratory examinations, the diagnosis of Morbus Gaucher Type 3 was determined, i.e. subacute juvenile neuropathic form, which is a very rare disease.

Key words: *Gaucher's disease, Gaucher's cells, Glucocerebrosidase*

Sanja Grgić, Aleksandra Dominović, Zoran Vukojević, Duško Račić, Vlado Đajić, Milan Arbutina
Klinika za neurologiju, Klinički centar Banja Luka, Banja Luka