

PRACA POGLĄDOWA – Review Article

ANNA TYLKI-SZYMAŃSKA

Choroba Gauchera

Gaucher's disease

Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii i Diabetologii
Instytut Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka
Kierownik Kliniki: Doc. dr hab. med. Jolanta Sykut-Cegielska

STRESZCZENIE

Choroba Gauchera jest lizosomalną chorobą spichrzeniową spowodowaną brakiem aktywności enzymu beta-glukocerebrozydazy w wyniku czego gromadzi się nie rozłożony glukocerebrozyd. Należy ona do grupy sfingolipidoz i jest najczęściej występującą sfingolipidozą, jak również najczęstszą chorobą lizosomalną.

Klinicznie wyróżnia się dwie postaci choroby Gauchera:

1) Postać nie-neuronopatyczną (typ I) przewlekłą charakteryzującą się hepatosplenomegalią, małopłytkowością, niedokrwistością i osteopenią. 2) Postać neuronopatyczną (typy II i III) charakteryzującą się również hepatosplenomegalią, zmianami hematologicznymi i kostnymi jednak w obrazie klinicznym dominuje zajęcie oun o różnym stopniu nasilenia. Jedyną wiarygodną i uznaną metodą rozpoznania choroby Gauchera jest stwierdzenie deficytu aktywności beta-glukocerebrozydazy w leukocytach krwi lub hodowanych fibroblastach skóry. W badaniach hematologicznych charakterystyczne są: niedokrwistość i małopłytkowość, często uogólniona neutropenia, ponadto, zaburzenia krzepnięcia, podwyższony poziom ferrytyny i niski poziom witaminy B12.

Aktywowane makrofagi zawierające nagromadzony glukocerebrozyd wytwarzają enzym chitotriozydazę. Aktywność chitotriozydazy w surowicy jest miernikiem spichrzenia w nich glukocerebrozydu. Pacjenci z chorobą Gauchera znacznie częściej rozwijają chłoniaki. Leczenie ludzką glukocerebrozydazą wprowadzono w 1991 roku. Klinicznie uzyskano bardzo dobre wyniki polegające nie tylko na zahamowaniu procesu spichrzenia, ale również na wycofaniu zmian w układzie siateczkowo-śródbłonkowym, poprawę parametrów hematologicznych i rozwojowych u dzieci oraz zahamowanie narastania zmian kostnych.

SŁOWA KLUCZOWE: Choroba Gauchera – Choroba lizosomalna – Glukocerebrozydaza – Hepatosplenomegalia

SUMMARY

Gaucher's disease (GD) is a lysosomal storage disease caused by a lack of the enzyme beta-glucocerebrosidase activity which leads to glucocerebroside storage mainly in macrophages.

GD is the most common sfingolipidose. GD is divided into: non-neuronopathic form (type I) characterized by hepatosplenomegaly, thrombocytopenia, anaemia and osteopenia and neuronopathic form (types II and III) characterized as well by hepatosplenomegaly, hematological changes, bone disease and nervous system involvement. The only reliable method for the diagnosis of GD is to demonstrate deficiency of beta-glucocerebroside activity in leukocytes or fibroblasts. Hematological investigations in patients with GD show anaemia, thrombocytopenia, generalized neutropenia, clotting disturbances, elevated ferritine and low vitamin B12 level. Stored glucocerebroside activates macrophages which produce chitotriosidase. Chitotriosidase activity is a marker of intensity of macrophages engorged. Patients with GD develop quite often multiple myelomas. Enzyme replacement therapy (ERT) was begun in 1991. ERT is associated with set back of storage process, improvement of haematological parameters, decreasing of organs volumes and stabilization of bone changes.

KEY WORDS: Gaucher's disease – Lysosomal storage disease – Glucocerebrosidase – Hepatosplenomegaly

WPROWADZENIE

Rys historyczny

Choroba Gauchera jest lizosomalną chorobą spichrzeniową spowodowaną brakiem aktywności enzymu beta-glukocerebrozydazy w wyniku czego gromadzi się nie rozłożony glukocerebrozyd. Choroba ta została opisana po raz pierwszy przez Filipa Gaucher w pracy doktorskiej w 1882 roku.

Dwadzieścia lat później Brill wykazał jej autosomalne recesywne dziedziczenie i użył dla jej nazwania eponimu Gaucher i tak jest on używany do dziś.

W latach 20 XX wieku opisano fenotyp neuronopatyczny tej choroby, kilka lat później Aghion wykrył, że spichrzanym substratem jest głównie glukocerebrozyd.

W latach sześćdziesiątych Brady wykazał, że u podłoża patomechanizmu choroby Gauchera leży deficyt aktywności beta-glukocerebrozydazy. Kontynuując swoje badania Brady izolował beta-glukoceerbrozydazę z łożysk ludzkich i stosował ją w celach terapeutycznych. Modyfikacja glikozylacji enzymu beta-glukocerebrozydazy polegająca na ekspozycji reszt mannozowych umożliwiła transport podawanego enzymu do lizosomów i katabolizm nagromadzonego w nich glukocererozydu dając znakomite efekty kliniczne.

Od początku lat dziewięćdziesiątych dostępne jest leczenie enzymatyczne w chorobie Gauchera [1].

Patomechanizm

Choroba Gauchera należy do grupy sfingolipidoz, jest ona najczęściej występującą sfingolipidozą, jak również najczęstszą chorobą lizosomalną.

U podłoża choroby leży deficyt aktywności beta-glukocerebrozydazy, która w fizjologicznych warunkach odszczepia glukozę od cząsteczki cerebrozydu.

Fragmety komórek, w tym błony komórkowe, których głównym składnikiem jest glukocerebrozyd są fagocytowane przez makrofagi, te z kolei obciążone glukocerebrozydem przybierają charakterystyczny wygląd i są określane jako komórki piankowate lub komórki Gauchera. Proces katabolizmu glukocerebrozydu zachodzi w kwaśnym środowisku lizosomów, dlatego beta-glukocerebrozydaza określana jest jako kwaśna lub lizosomalna, w odróżnieniu od beta-glukocerebrozydazy cytosolowej.

Do czasu wykrycia przyczyny choroby Gauchera metodą diagnostyczną było badanie mikroskopowe bioptatu szpiku. Znalezienie w rozmazie szpiku komórek piankowatych w połączeniu z objawami klinicznymi pozwalało rozpoznać chorobę Gauchera.

Obecnie jedyną wiarygodną i uznaną metodą jest stwierdzenie deficytu aktywności beta-glukozydazy w leukocytach krwi lub hodowanych fibroblastach skóry.

Klasyfikacja

Klinicznie wyróżnia się dwie postaci choroby Gauchera:

- postać nie-neuropatyczną, tak zwany typ I, przewlekłą charakteryzującą się hepatosplenomegalią, małopłytkowością, niedokrwistością i osteopenią.
- postać neuronopatyczną, znaną jako typy II i III charakteryzującą się również hepatosplenomegalią, zmianami hematologicznymi i kostnymi jednak zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (oun) o różnym stopniu nasilenia dominuje w obrazie klinicznym.

Zajęcie oun z objawami opuszkowymi, o szybkim przebiegu i wybitnie niepomyślnym rokowaniu znany jest jako typ II czyli niemowlęcy.

Typ III, młodzieńczy charakteryzuje się mniej nasilonymi objawami ze strony układu nerwowego i znacznie łagodniejszym przebiegiem w porównaniu z typem II. Opisywana jest również rzadko rozpoznawana postać wrodzona choroby Gauchera o wybitnie ciężkim przebiegu z kilkudniowym okresem

przeżycia. U noworodków takich występuje obrzęk płodowy a nawet rozwarstwiające zmiany skórne i zajęcie oun. Niektórzy autorzy nie wyróżniają typów II i III traktując je jako continuum nasilenia objawów neurologicznych. Jednak ze względów praktycznych i klinicznych podział na typ II i III jest podziałem bardzo przydatnym.

Dwa fenotypy zasadniczo różniące się ciężkością przebiegu a więc typ I oraz II i III wiąże się z aktywnością resztkową glukocerebrozydazy, zakładając, że im aktywność resztkowa jest niższa, lub występuje brak syntezy enzymu tym cięższa postać.

W typie nie-neuronopatycznym proces patologiczny najintensywniej odbywa się w komórkach wywodzących się z linii makrofagów. Aktywność resztkowa enzymu jest nie wystarczająca, aby zmetabolizować napływający w dużych ilościach do makrofagów substrat pochodzący głównie z błon komórkowych. Gromadzi się on w lizosomach makrofagów prowadząc do ich proliferacji, zmiany funkcji i struktury (komórki piankowate).

W postaciach neuronopatycznych proces patologiczny w komórkach układu nerwowego przebiega inaczej. Nie występuje w nich zjawisko fagocytozy tak jak to ma miejsce w przypadku makrofagów. Substrat pochodzi tu z gangliozydów syntetyzowanych w neuronach, stąd jest jego znacznie mniej. Aktywność beta-glukocerebrozydazy w tej postaci jest śladowa lub zerowa, niewystarczająca do rozłożenia nawet niewielkiej ilości substratu. Nie rozłożony glukocerebrozyd gromadzi się w siatce endoplazmatycznej, w której znajdują się kanały wapniowe w wyniku czego ulegają one uszkodzeniu prowadząc do śmierci neuronu.

Patomechanizm choroby Gauchera jest więc różny w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego i w układzie nerwowym [2].

Aktywność resztkowa enzymu zależy od rodzaju mutacji/zmiany w genie dla beta-glukocerebrozydazy. Najczęściej występujące mutacje w genie dla beta-glukocerebrozydazy zlokalizowanym na chromosomie 1q21 to N370S i L444P. Mutacja N370S występuje jedynie w populacji kaukaskiej, co może świadczyć o zaistniałym, odległym w czasie efekcie założyciela. Obecność tej mutacji nawet na jednym allelu zapewnia aktywność resztkową enzymu wystarczającą do prawidłowego katabolizmu glukocerebrozydu w neuronach i stąd nie ma objawów neurologicznych. Mutacja L444P jest mutacją występującą panetnicznie, nieco częściej w populacji szwedzkiej jako tzw fenotyp Norrbottnian. Homozygotyczność dla tej mutacji daje postać neuronopatyczną choroby i występuje u ponad 70% chorych.

Częstość występowania postaci nie neuronopatycznej szacuje się na 1:40 000. Znacznie częściej występuje ona w populacji aszkenazyjskiej 1:1000 gdzie najczęstszą mutacją jest N370S (ok. 70–57%) i 84GG (10%) [3].

Symptomatologia

Objawy w chorobie Gauchera narastają powoli, są one wynikiem naciekania różnych organów komórkami zawierającymi nagromadzony w lizosomach glukocerebrozd.

Klinicznie przejawia się to powiększeniem wątroby i śledziony, nieprawidłowym modelowaniem kości tzw kształt kolby Erlenmeyera, osteopenią i stąd podwyższonym ryzykiem do patologicznych złamań i nie wyłączając kompresyjnych złamań kręgow.

Dolegliwości ze strony kośćca są najbardziej uciążliwym objawem u dorosłych pacjentów z typem I choroby Gauchera. Występują przewlekłe, dokuczliwe bóle, niekiedy przyjmują postać ostrych kryz bólowych, opornych na standardowe leczenie przeciwbólowe.

Zajęcie układu kostnego dobrze uwidacznia w badaniu rezonansem magnetycznym nacieczenie szpiku kostnego makrofagami i zmianę proporcji frakcji tłuszczowej szpiku.

W badaniach hematologicznych charakterystyczne są: niedokrwistość i małopłytkowość, często uogólniona neutropenia, ponadto, zaburzenia krzepnięcia, podwyższony poziom ferrytyny i niski poziom witaminy B12.

Aktywowane makrofagi zawierające nagromadzony glukocerebrozyd wytwarzają enzym chitotriozydazę. Aktywność chitotriozydazy w surowicy jest miernikiem spichrzania w nich glukocerebrozydu, a tym samym czułym markerem efektywności leczenia [4].

W postaci neuronopatycznej wszystkie objawy trzewne i wyniki hematologiczne są podobne jak w typie I, jednak bardziej nasilone. Charakterystycznymi objawami neurologicznymi są apraksja gałek ocznych w ruchach horyzontalnych, ataksja, zez, mioklonie, niewielkie upośledzenie umysłowe. W postaci niemowlęcej (typ II) obserwuje się objawy opuszkowe, spastyczność, okres przeżycia nie przekracza 2 lat.

Komórki Gauchera można wykryć w śledzionie, wątrobie, szpiku, węzłach chłonnych niekiedy w płucach. W szpiku nacieczenia mogą być ogniskowane. Pobudzone makrofagi wytwarzają nie tylko chitotriozydazę, ale również wiele innych cytokin. Pacjenci z chorobą Gauchera znacznie częściej rozwijają chłoniaki.

Choroba Gauchera może być spowodowana również deficytem saposyny C, białka biorącego udział w degradacji glukocerebrozydu. Zwykle klinicznie objawia się to fenotypem neuronopatycznym, chociaż opisane zostały też przypadki postaci nie-neuronopatycznej [5].

Historia naturalna

Wiek pojawienia się pierwszych objawów jak i tempo ich nasilania, są różne u różnych pacjentów, przy czym różnice mogą występować nawet między rodzeństwem.

Jeśli pierwsze objawy wystąpią w dzieciństwie można spodziewać się cięższego przebiegu choroby. Uważa się, że osoby homozygotyczne dla mutacji N370S mogą być skąpo lub bezobjawowe.

Zostały opracowane dwie klasyfikacje stopnia ciężkości choroby Gauchera, jeden w 1989 roku przez Zimrana, drugi przez Di Rococo. Mają one pewne zastosowanie w praktyce klinicznej a w połączeniu z wynikami hematologicznymi, poziomem markerów mogą służyć ocenie efektów leczenia enzymatycznego.

Objawy występujące prawie zawsze u dorosłych pacjentów z typem I choroby Gauchera to: uczucie zmęczenia, osłabienie, bóle kostne, wzmożona tendencja do krwawień (krwawienia z nosa, dziąseł, wylewy podskórne, hypermenorrhoea), powiększenie śledziony i wątroby. Powiększenie objętości śledziony może osiągać znaczne rozmiary nawet kilkudziesięciokrotne. Często występują zawały śledziony, patologiczne złamania, martwica kości (szczególnie często stawów biodrowych) niedokrwistość, małopłytkowość. Rzadziej występuje nadciśnienie płucne, marskość wątroby. U dzieci obserwuje się spowolnienie, czasem nawet zahamowanie tempa wzrastania i opóźnienie dojrzewania.

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania choroby Gauchera jest stwierdzenie głębokiego niedoboru aktywności beta-glukocerebrozydazy w leukocytach krwi obwodowej lub hodowanych fibroblastach skóry. Wykazanie deficytu aktywności pozwala potwierdzić rozpoznanie wysunięte w oparciu o obraz kliniczny czy wynik badania biopsji szpiku.

Pomocnym jest badanie aktywności chitotriozydazy w surowicy krwi. Jest to enzym syntetyzowany przez aktywne makrofagi. W chorobie Gauchera poziom chitotriozydazy wzrasta ponad 1000 krotnie w stosunku do normy. Jest to badanie dość swoiste dla choroby Gauchera, ponieważ w innych chorobach spichrzeniowych jak np. w chorobie Niemana-Picka A lub B również dochodzi do podwyższenia poziomu chitotriozydazy, jednak nigdy w takim stopniu. Słabszą stroną tego markera jest fakt często występującej w populacji kaukaskiej homozygotyczności dla mutacji 24 bp co szacuje się na ok. 6–12% [6].

Badanie molekularne w chorobie Gauchera jest przydatne i ma pewną wartość prognostyczną dla przebiegu choroby. Znajomość genotypu pozwala niekiedy określić typ choroby Gauchera głównie

w rozróżnieniu między typem I i III. Występowanie na jednym allelu mutacji N370S pozwala ustalić postać nie-neuronopatyczną [7]. Jak również homozygotyczność dla tej mutacji może wskazywać na łagodny postęp choroby. Co może mieć kluczowe znaczenie dla optymalizacji leczenia. Stwierdzenie w biopsji szpiku obecności komórek piankowatych nie może stanowić podstawy do rozpoznania choroby Gauchera, ponieważ podobną morfologię mają makrofagi na przykład w chorobie Niemann-Picka i innych. Poza tym naciekanie szpiku makrofagami nie jest równomierne, często bywa ogniskowane, stąd można „trafić” w miejsce gdzie nie ma tych komórek i mylnie wykluczyć chorobę.

Warto zwrócić uwagę, że duża różnorodność obrazu klinicznego sprawia, że nie zawsze łatwo jest na podstawie samych objawów klinicznych trafnie postawić rozpoznanie, a jest to zupełnie niemożliwe w okresie przed objawowym choroby. U takich chorych można postawić rozpoznanie jedynie w ramach rodzinnych lub populacyjnych badań przesiewowych.

Leczenie

Enzymatyczne leczenie substytucyjne zostało po raz pierwszy na większą skalę i skutecznie zastosowane w chorobach lizosomalnych w chorobie Gauchera. Zaproponował je Brady już w roku 1965. W 1974 roku wykazał, że podanie dożylnie izolowanej z łożyska i oczyszczonej glukocerebrozydazy obniża poziom glukocerebrozydu w wątrobie i we krwi. Okazało się jednak, że enzym był wychwytywany przez komórki wątrobowe i rozkładany. Nie docierał więc do właściwego adresata jakim są makrofagi, w których przede wszystkim gromadzi się nie rozłożony substrat. Dopiero modyfikacja łańcucha cukrowego tak, by zawierał na końcu resztę mannozową spowodowała, że białko było rozpoznawane przez receptory makrofagów i internalizowanych przez lizosomy na drodze aktywnej endocytozy.

Leczenie ludzką glukocerebrozydazą wprowadzono w 1991 roku u pacjentów z postacią nie-neuronopatyczną (typ D). Początkowo było to białko izolowane z łożyska, później otrzymywano je na drodze rekombinacji. Klinicznie uzyskano bardzo dobre wyniki polegające nie tylko na zahamowaniu procesu spichrzania, ale również na wycofaniu zmian w układzie siateczkowo-śródbłonkowym, poprawę parametrów hematologicznych i rozwojowych u dzieci oraz zahamowanie narastania zmian kostnych. Leczenie enzymatyczne nie jest skuteczne w leczeniu ciężkiej postaci neuronopatycznej (typ II) choroby Gauchera, ze względu na nieprzechodzenie białka enzymatycznego przez barierę krew-mózg.

Inną opcją leczenia w chorobie Gauchera jest hamowanie syntezy glukocerebrozydu. Jednak enzymatyczne leczenie substytucyjne w chorobie Gauchera wykazało spektakularną skuteczność. Wyniki leczenia ocenia się na podstawie zmian w obrazie klinicznym dzięki pomocna tu jest metoda „osiągania celów terapeutycznych”, do których przede wszystkim należą: ustąpienie bólów kostnych, zmniejszenie objętości narządów wewnętrznych, normalizacja parametrów hematologicznych, obniżenie poziomu chitotriozydazy i innych markerów [8, 9].

PIŚMIENNICTWO

1. Beutler E., Grabowski G. Glucosylceramide lipidoses: Gaucher disease w Scriver CR, Beaudet AL., Sly WS, (eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*: 1995; 2641-2670 McGraw-Hill.
2. Cox T, Schofield J. Gaucher's disease: clinical features and natural history. w Zimran A., ed *Gaucher's disease vol 10*, London: W.B. Saunders: 1997; 657-690.
3. Grabowski G A. Gaucher disease: gene frequencies and genotype/phenotype correlations *Genet test*, 1997; **1**: 5-12.
4. Hollak CEM, Aerts JMFG. Plasma and metabolic abnormalities in Gaucher disease. w Zimran A, (ed) *Gaucher's disease vol 10*, London Ballier Tindall: 1997; 691-709.
5. Tylki-Szymańska A, Czartoryska B, Vanier MT, Poorthuis BJ, Groener JA, Ługowska A, Millat G, Vaccaro AM, Jurkiewicz E. Non-neuronopathic Gaucher disease due to saposin C deficiency *Clin Genet*. 2007; **72**(6): 538-542
6. Hollak CEM, van Weely S, van Oers MHJ, Aerts JMFG. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity: a novel hallmark of Gaucher disease. *J. Clin. Invest* 1994; **93**: 1288-1292.

7. Tylki-Szymańska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, Cole JA, Kolodny E. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. *J Inherit Metab Dis.* 2010; Jan 19.
8. Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, Mengel E, Erikson A, Schiffmann R. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2009; **32**(5): 660-664.
9. Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, Cappellini MD, vom Dahl S, Goldblatt J, Grabowski GA, Hollak CE, Hwu P, Maas M, Martins AM, Mistry PK, Pastores GM, Tylki-Szymanska A, Yee J, Weinreb N. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis.* 2008; **31**(3): 319-336.

Praca wpłynęła do Redakcji 22.03.2010 r. i została zakwalifikowana do druku 25.03.2010 r.

Adres Autora:

Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii i Diabetologii
Instytut Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka
Al. Dzieci Polskich 20
04-730 Warszawa