

Kakovost v zdravstvu/Quality in health service

# OBRAVNAVA BOLNIKOV Z GAUCHERJEVO BOLEZNIJO, TIP 1

THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH GAUCHER DISEASE, TYPE 1

*Majda Benedik-Dolničar, Lidija Kitanovski*

Služba za onkologijo in hematologijo, Pediatrična klinika, Klinični center, Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

Prispelo 2003-08-14, sprejeto 2003-10-30; ZDRAV VESTN 2003; 72: 701-4

**Ključne besede:** Gaucher; smernice; obravnava; diagnoza; zdravljenje

**Izvleček** – Izhodišča. Gaucherjeva bolezen je posledica prirojenega pomanjkanja encima glukocerebrozidaze v celičnih lizosomih, kar privede do patološkega kopičenja glukocerebrozida v vranici, jetrih, kostnem mozgu, kosteh in redkeje v drugih organih. Najpogostejša je nenevropatska oblika ali tip 1, pri kateri osrednji živčni sistem ni prizadet in je klinična slika različno izražena. Lahko je zelo blaga in tedaj bolnik ne potrebuje zdravljenja. Pri bolj izraženi obliki bolezni, ki je včasih zelo huda in povezana z invalidnostjo, pa je opravičeno nadomestno encimsko zdravljenje v odmerku, ki ga prilagodimo izraženosti bolezni. Z njim izboljšamo stanje bolnika in preprečimo napredovanje bolezni in tako invalidnost bolnika.

Zaključki. S prispevkom želimo podati smernice za enotno obravnavo bolnikov z Gaucherjevo boleznijo, tip 1. Navedena so priporočila za diagnostično obravnavo in spremljanje bolnikov in opredeljene tiste skupine bolnikov, ki potrebujejo glede na izraženost bolezni ustrezno odmerjeno nadomestno encimsko zdravljenje.

## Uvod

Smernice za obravnavo bolnikov z Gaucherjevo boleznijo so nastale na osnovi domačih in tujih izkušenj. Prikazana je diagnostična in terapevtska obravnava bolnikov z Gaucherjevo boleznijo, tip 1 z namenom poenotiti obravnavo bolnikov s to redko presnovno motnjo in opredeliti tiste skupine bolnikov, ki potrebujejo nadomestno encimsko zdravljenje.

## Klinične in epidemiološke značilnosti

Gaucherjeva bolezen je posledica prirojenega pomanjkanja encima glukocerebrozidaze ( $\beta$  kisle glukozidaze) v celičnih lizosomih. Posledica te motnje je patološko kopičenje glukocerebrozida, tj. glukozilceramida, v makrofagih, predvsem v vranici, jetrih, kostnem mozgu, kosteh. Gen se nahaja na 1q21 kromosomu in je avtosomno recesivno dedna bolezen. Pogostost Gaucherjeve bolezni po nekaterih podatkih znaša 1: 40.000–60.000 (1), po drugih pa 1: 40.000–200.000 (2), le pri Judih Aškenazih je precej pogostejša (1: 350–1500) (3). Poznane so tri oblike Gaucherjeve bolezni: kronična nenevro-

**Key words:** Gaucher; guidelines; management; diagnostic; treatment

**Abstract** – Background. Accumulation of glucocerebroside in spleen, liver, bone marrow and bones, but rarely in other organs, due to inborn deficiency of lysosomal enzyme glucocerebroside leads to Gaucher disease. The most common is type 1, chronic non-neuropathic form of Gaucher disease. In type 1 the central nervous system is not affected and clinical presentations are variable. It could be a mild disease not necessitating therapy or a more severe one which sometimes results even in disability. In such cases the replacement enzyme therapy is reasonable and the dose should be adjusted to the severity of the illness. It improves the patient's condition and prevents the progression of the disease.

Conclusions. This article emphasises the guidelines for the management of patients with Gaucher disease, type 1. Recommendations for diagnostic approach and follow up of the patients as well as groups of patients necessitating a replacement enzyme therapy at appropriate doses are defined and stated.

nopatska oblika (tip 1), akutna nevropatska oblika (tip 2), subakutna oziroma kronična nevropatska oblika (tip 3). Najpogostejši je tip 1, pri katerem osrednji živčni sistem ni prizadet (1, 4).

Klinična slika je različno izražena, bolezen se lahko izrazi že v zgodnjem otroštvu ali šele v odrasli dobi. Bolniki so pogosto zelo utrujeni in manj storilni. Pri otroku se lahko pojavijo razvojne motnje (zavrti rast in zakasnel pubertetni razvoj). Pojavi se hepatosplenomegalija. Zaradi zavoje kostnega mozga in hipersplenizma nastopi anemija, trombocitopenija s krvavitvami, levkopenija. Pogoste so motnje pregrajevanja kosti, kar se kaže kot razširjenje medularnega kanala, najprej v distalnem delu stegenice in proksimalnem delu golenice (Erlenmeyerjeva deformacija) in osteopenija/osteoporoz (pri vsaj 80% bolnikov). Lahko pride do osteoskleroze, kostnih infarktov (t. i. kostne krize), nekroze kosti z zlomi in posledično do težke invalidnosti. Zelo redka je prizadetost pljuč, srca, kože in ledvic. Pri zelo izraženi obliki bolezni se kakovost življenja zelo poslabša in življenjska doba skrajša (2). Vse to velja, če ne pričnemo z nadomestnim zdravljenjem pravočasno. Pri manj izraženi obliki bolezni pa bolnik lahko nima težav.

Nevronopatski obliki (tip 2 in 3) sta zelo redki obliki bolezni. Tip 2 se pojavlja brez etnične predilekcije. Izrazi se že v obdobju dojenčka s tipičnimi sistemskimi znaki Gaucherjeve bolezni in hudimi nevrološkimi zapleti (disfagija, hiperekstenzija glavnice, paralitični strabizem, trizmus, generalizirana spastičnost, psihomotorna retardacija, laringospazem, apnoične atake, mioklonus, generalizirani tonično klonični krči) in je običajno smrtna v prvih dveh letih življenja zaradi progresivne disfunkcije možganskega debla (5). Tip 3 se izrazi v kateremkoli obdobju življenja, klinična slika je bolj variabilna. Sistemski znaki so izraziti ali blagi. Nevrološka prizadetost je lahko progresivna (horizontalna supranuklearna paraliza pogleda, demenca, konvergentni strabizem, ataksija, spastičnost in epilepsija) ali zelo blaga, kjer je izražena le horizontalna supranuklearna paraliza pogleda (5).

## Diagnoza

Presejalni test je določitev serumske koncentracije encima hitotriozidaze, ki je pri bolniku z Gaucherjevo boleznijo močno zvišana (6).

Ugotavljanje znižane vrednosti encima glukocerebrozidaze v levkocitih ali kulturi fibroblastov omogoči končno diagnozo (7). Odkar je na razpolago encimska diagnostika, aspiracijska biopsija kostnega mozga za ugotavljanje morebitne prisotnosti Gaucherjevih celic, za potrditev diagnoze ni več potrebna. Analiza mutacij lahko odkrije mutacijo, ki napoveduje lahko ali težko obliko bolezni. Toda fenotipska genotipska korelacija ni popolna (4).

Poleg sprememb v hemogramu imajo skoraj vsi bolniki tudi zvišano koncentracijo kisle fosfataze, feritina, lizocima (6).

S slikovnimi in drugimi preiskavami (ultrazvočno, magnetno-resonančno preiskavo, nativnim rentgenskim slikanjem, računalniško tomografijo in denzitometrijo) ocenimo velikost jeter in vranice ter iščemo morebitne spremembe v kosteh. Stopnjo organomegalije lahko deloma ocenimo že s kliničnim pregledom. Organomegalija je blaga, kadar rob jeter oziroma vranice tipamo iznad nivoja popka, zmerna, kadar ju tipamo med popkom in medeničnim robom in obsežna, kadar oba organa segata v medenico (8). Natančnejša kot klinična ocena je podatek o izmerjenem volumnu posameznega organa. V kosteh lahko ugotavljamo difuzno osteopenijo/osteoporozo (stadij 1), razširitev medularnega dela kosti (stadij 2), osteolizo (stadij 3), nekrozo/sklerozo (stadij 4), destrukcijo in kolaps (stadij 5) (9-12).

## Zdravljenje

Na trgu je na voljo učinkovito zdravilo. To je rekombinantno izdelani manjkajoči encim. Zdravilo se daje parenteralno. Z uporabo tega nadomestnega zdravljenja bistveno izboljšamo počutje in kakovost življenja bolnikov (1, 13) ter dosežemo zmanjšanje hepatosplenomegalije. Medtem ko se velikost jeter pogosto normalizira, pa izredno povečana vranica lahko tudi po več letih zdravljenja ne doseže normalne velikosti, verjetno zaradi fibroznih sprememb. Izboljša se funkcija kostnega mozga in mineraliziranost kosti. Zaustavimo torej napredovanje bolezni in s tem preprečimo invalidnost (14, 15). Začetno in vzdrževalno odmerjanje manjkajočega encima zelo variira pri posameznem bolniku. Nadomestno zdravljenje bolnik prejema do konca življenja (16).

Rekombinantno izdelani encim *Cerezyme* izdeluje le ameriško podjetje Genzyme Biotherapeutic v Cambridgeu. Zdravilo je v ampulirani obliki, 200 E v eni ampuli in dati ga je treba intravensko. Cena ene enote zdravila znaša 1346 SIT.

V obdobju pred obstojem nadomestnega encimskega zdravljenja so velikemu številu bolnikov z izrazito povečano vranico in pomembno pancitopenijo kot posledico hiperspleni-

zma vranico operativno odstranili. Izkazalo se je, da po splenektomiji bolezen v kosteh hitreje napreduje in da je pogostejša pljučna hipertenzija (17, 18). Odkar je na voljo nadomestno encimsko zdravljenje, splenektomija pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo ni več opravičena.

## Odmerjanje zdravila

*Optimalni odmerek nadomestnega zdravljenja je treba določiti v skladu z izraženostjo bolezni.*

1. Pri težki obliki bolezni, tj. močno izražena bolezen v kosteh (stadij 3-5), obsežna hepatosplenomegalija in pancitopenija, pričetno zdravljenje s 60 E/kg TT/14 dni. Nadomestno zdravljenje mora bolnik prejemati v tem visokem odmerku do izboljšanja simptomov in znakov ter do zadovoljivega znižanja hitotriozidaze. To lahko pričakujemo pri bolniku z že izraženo boleznijo v kosteh šele po enem, dveh ali treh letih.
2. Pri srednje izraženi bolezni, tj. obsežna hepatosplenomegalija, pancitopenija, manj hude kostne spremembe, zadostuje začetno zdravljenje s 30 do 40 E/kg TT/14 dni. Tako odmerjanje zdravila je potrebno do izboljšanja simptomov in znakov, nato pa lahko odmerek zdravila počasi znižujemo do odmerka, ki je še učinkovit.
3. Pri lahki obliki bolezni, tj. hepatosplenomegalija z znaki hipersplenizma, a brez jasne prizadetosti kosti, pa zadostuje odmerki 15 do 30 E/kg TT/14 dni.
4. Pri zelo lahki obliki pa zadostuje skrbno klinično in laboratorijsko spremljanje. Zdravljenje je treba začeti pri pomembnem zvišanju hitotriozidaze.
5. Če je pri otroku ob odkritju bolezni dokazana motnja v rasti in razvoju, je treba nadomestno zdravljenje v odmerku 60 E/kg TT/14 dni. Ko otrok doseže normalni razvoj in rast in ob izboljševanju kliničnih znakov, lahko nato odmerek znižujemo za 10 do 20 E/kg TT do vzdrževalnega odmerka 30 E/kg TT/14 dni. Skrbno moramo spremljati kostne spremembe in simptome prizadetosti kosti ter koncentracijo hitotriozidaze, tako da potrebni dvig odmerka odredimo oz. prilagodimo pravočasno.
6. Odmerek moramo prilagajati porastu telesne teže (16, 19, 20).

Če šest mesecev po začetku nadomestnega zdravljenja ni izboljšanja, moramo odmerek zvišati za 20 E/kg TT/14 dni.

Pri bolniku, ki nima izraženih hudih kostnih sprememb, lahko odmerek znižamo za 10 do 20 E/kg TT/14 dni, če po 6-12 mesecih nadomestnega zdravljenja ugotavljamo izboljšanje (klinično, normalizacija hemograma, zniževanje koncentracij kisle fosfataze in hitotriozidaze). Sicer pa lahko odmerek znižamo le, če izboljšanje v kosteh dokažemo z diagnostičnimi preiskavami (ocena kostne gostote, magnetnoresonančna preiskava) in če ni več nevarnosti spontanih zlomov, kostnih kriz ali kostne nekroze. Pri težko izraženi bolezni v kosteh je zaželeno, da bolnik prejema odmerek 60 E/kg TT/14 dni 3 do 4 leta.

## Simptomatsko zdravljenje

Če se nadomestno zdravljenje začne prepozno, se lahko razvijejo nepopravljive okvare sklepov, zato je treba analgetično zdravljenje in vstavev umetnih sklepov, običajno kolka (21). Pred ortopedsko operacijo je treba z nadomestnim zdravljenjem doseči izboljšanje kostne strukture.

Pri težko izraženi kostni obliki bolezni je podporno zdravljenje tudi uvedba inhibitorjev osteoklastov, bifosfonatov, ki pa so dopolnitev in ne alternativna nadomestnemu encimskemu zdravljenju.

*Nadomestno zdravljenje lahko izvaja bolnik sam ali svojci na domu.*

## Neugodni učinki nadomestnega zdravljenja

Nadomestno encimsko zdravljenje je varno. Neugodni učinki se pojavijo izjemoma. Zelo redko so opisane alergične reakcije in pojav nevtralizirajočih protiteles, ki pa ne zmanjšajo učinkovitosti zdravljenja (22).

## Spremljanje učinkovitosti nadomestnega zdravljenja

Spremljanje je izredno pomembno. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravljenje, se na ta način izognemo predpisovanju prenizkih in previsokih odmerkov tudi zato, ker je zdravilo izredno drago. Pri bolnikih, ki zdravila ne prejemajo, pa lahko pravočasno začnemo z zdravljenjem, če se to izkaže za potrebno. Spremljati moramo bolnikove simptome in znake ter njegovo storilnost. Občasno, sprva na 3, nato na 6–12 mesecev, moramo napraviti hemogram. UZ preiskavo trebuha za oceno velikosti jeter in vranice je treba napraviti vsakih 6–12 mesecev. Izraženost boleznih v kosteh spremljamo enkrat letno s testom, ki ocenjuje gostoto kosti. Za oceno sprememb v spodnjih udih in ledvenem predelu se priporoča vsaki dve leti magnetnorezonančna preiskava. Pri večjih kliničnih težavah je potrebno tudi spremljanje z rentgensko preiskavo in računalniško tomografijo (CT) (16).

## Laboratorijsko spremljanje

Makrofagocitni označevalci feritin, kislja fosfatasa in hitotriozidaza dobro korelirajo s kliničnim potekom bolezni. V začetku jih kontroliramo na 3 mesece, nato na 6 do 12 mesecev.

Najboljši označevalec za ocenitev uspešnosti nadomestnega zdravljenja Gaucherjeve bolezni je določanje serumske koncentracije lizosomalnega encima **hitotriozidaze** (23). Količina tega encima je odraz nakopičenega glukocerebrozida v telesu. Tako npr. po znižanju odmerka nadomestnega zdravljenja porast koncentracije hitotriozidaze pomeni napoved kliničnega poslabšanja. V takem primeru moramo odmerek nadomestnega zdravljenja ponovno povišati. Zavedati pa se moramo, da tudi po dolgotrajnem nadomestnem zdravljenju koncentracija hitotriozidaze ne doseže povsem normalne vrednosti in da so optimalne koncentracije hitotriozidaze pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo, ki prejemajo ustrezno nadomestno zdravljenje, okrog 500 nmol/ml/h (normalna vrednost je 3–65).

## Izkušnje v Sloveniji

V Sloveniji je diagnosticiranih 12 bolnikov z Gaucherjevo boleznijo, tipa 1. Pri šestih mladostnikih, sedaj starih 15 do 27 let, smo bolezen odkrili že v otroštvu in pričeli z nadomestnim zdravljenjem novembra 1994. Zaradi visokih stroškov zdravljenja je bilo plačilo s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije avgusta 1995 prekinjeno. Ponovno smo lahko pričeli z nadomestnim zdravljenjem pri vseh šestih bolnikih novembra 1997. Sedmi najmlajši bolnik, deček, sedaj star šest in pol leta, prejema nadomestno zdravljenje od odkritja boleznih naprej, tj. novembra 1999.

Najtežje izraženo obliko bolezni sta imeli sestri, sedaj stari 20 oz. 27 let. Obe sta imeli že zelo izražene spremembe v kosteh s pogostimi t. i. kostnimi krizami. Pri starejši se je pojavila že patološka fraktura stegenice (pred uvedbo nadomestnega zdravljenja je imela tri ortopedске operacije), pri mlajši pa je prišlo do aseptične nekroze in kolapsa glavice stegenice na eni strani (pred uvedbo nadomestnega zdravljenja je imela

eno ortopedsko operacijo), zaradi česar ji je bil po izboljšanju kostne gostote lansko leto vstavljen umetni kolk. Od uvedbe nadomestnega zdravljenja naprej se kostne krize niso več pojavljale in bolezen v kosteh se počasi izboljšuje. Starejša je lansko leto rodila zdravo deklico. Nadomestno zdravljenje je prejela tudi med nosečnostjo.

Od ostalih petih bolnikov sta imela še dva jasne spremembe v kosteh, ob nadomestnem zdravljenju pa so te težave izginile. V začetku zdravljenja so prejeli nadomestno zdravljenje v odmerku 20 do 56 E/kg/14 dni. Sedaj pa prejemajo zdravilo Cerezyme v odmerkih 600 do 2600 E vsakih 14 dni oziroma 12 do 42 E/kg/14 dni.

Pri vseh sedmih bolnikih, ki kakovostno živijo, odkar prejemo nadomestno zdravljenje, spremljamo učinkovitost klinično in z laboratorijskimi preiskavami. Tudi pri nas se je izkazala določitev koncentracije hitotriozidaze za najbolj uporabno. To metodo smo uvedli v biokemičnem laboratoriju Pediatrične klinike leta 1997. Pred uvedbo nadomestnega zdravljenja so imeli bolniki koncentracijo hitotriozidaze od 5161 do 27,326, ob zadnji določitvi konec leta 2002 pa od 348 do 2328 nmol/ml/h.

## Zaključki

Pravočasna uvedba nadomestnega zdravljenja, seveda v skladu z izraženo boleznijo, izboljša kakovost življenja bolnikov in prepreči napredovanje bolezni tudi v kosteh in tako prepreči zlome, ortopedске operacije in invalidnost ter dolgoročno zmanjša finančno obremenitev zdravstvene zavarovalnice, ker so pri manj izraženi bolezni učinkoviti že nižji odmerki manjkajočega encima. Ustavitev napredovanja bolezni tudi prepreči sicer nujne ortopedске operacije. Maja 2003 je bilo ustanovljeno Društvo bolnikov z Gaucherjevo boleznijo Slovenije, katerega namen je aktivno prispevati k izboljšanju kakovosti življenja bolnikov s to boleznijo v Sloveniji.

## Literatura

- Masek BJ, Sims KB, Bove CM et al. Quality of life in adults with type 1 Gaucher disease. *Qual Life Res* 1999; 8: 263–8.
- Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Bailliere's Clinical Haematology* 1997; 10: 657–89.
- Grabowski GA. Genetic aspects of Gaucher disease. *Gaucher Clin Perspect* 1993; 1: 5–9.
- Grabowski GA. Gaucher's disease: molecular, genetic and enzymological aspects. *Bailliere's Clinical Haematology* 1997; 10: 635–56.
- Erikson A. Neuronopathic forms of Gaucher's disease. *Bailliere's Clinical Haematology* 1997; 10: 711–23.
- Aerts JMFG, Hollak CEM. Plasma and metabolic abnormalities in Gaucher's disease. *Bailliere's Clinical Haematology* 1997; 10: 691–709.
- Brady RO. Gaucher's disease: past, present and future. *Bailliere's Clinical Haematology* 1997; 10: 621–34.
- Zimram A. *Lancet* 1989; 2: 349–52.
- Elstein D, Itzhaki M, Mankin HJ. Skeletal involvement in Gaucher's disease. *Bailliere's Clinical Haematology* 1997; 10: 793–816.
- Cremin BJ, Davey H, Goldblatt J. Skeletal complications of type 1 Gaucher disease: The magnetic resonance features. *Clin Rad* 1990; 41: 244–7.
- Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ et al. Bone density in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1801–7.
- Hermann G. *AJR* 1986; 147: 943–8.
- Damiano AM, Pastores GM, Ware JE. The health-related quality of life of adults with Gaucher's disease receiving enzyme replacement therapy: results from a retrospective study. *Qual Life Res* 1998; 7: 373–86.
- Niederer C, Ehlen C, Birkhahn A, Häussinger D. Facts and fiction in the modern diagnosis of Gaucher disease. *Gaucher Clin Perspect* 1996; 4: 5–13.
- Pastores GM, Hermann G, Norton KI et al. Regression of skeletal changes in type 1 Gaucher disease with enzyme replacement therapy. *Skeletal Radiol* 1996; 25: 485–8.
- Niederer C, Holderer A, Heintges T, Strohmeyer G. Glucocerebroside treatment of Gaucher's disease: first German long-term results. *J Hepatol* 1994; 21: 610–7.
- Niederer C, Poll L, van Dahl S, Häussinger D. The spleen in Gaucher disease. *Gaucher Clin Perspect* 2001; 9: 14–23.
- Fleshner PR, Aufses AH, Grabowski GA. A 27-year experience with splenectomy for Gaucher disease. *Am J Surg* 1991; 161: 69–75.

19. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 1995; 122: 33-9.
  20. Schaison G, Caubel I, Bematoug N et al. French results of enzyme replacement therapy in Gaucher's disease. *Bull Acad Natl Med* 2002; 186: 851-61.
  21. Ida H, Rennert OM, Kato S et al. Severe skeletal complications in Japanese patients with type 1 Gaucher disease. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 63-73.
  22. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, Kaplan P, Kolodny EH, Pastores GM, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ, Wisch JS. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1754-60.
  23. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 1994; 93: 1288 - 92.
-