

# Morbus Gaucher

MUDr. Anna Hlavatá, PhD., MPH, MUDr. Katarína Juríčková

Detská klinika LF UK a NÚDCH, Centrum dedičných metabolických porúch, Bratislava

Pediatr. prax, 2020;21(6):266-268

## Úvod

**Morbus Gaucher** (z angl. Gaucher disease – GD) je vrodené metabolické ochorenie na úrovni lyzozómov. Lyzozómové ochorenia (LSDs) patria medzi zriedkavé, vrodené, dedične podmienené choroby spôsobené nedostatočnou aktivitou niektorého z lyzozómových enzýmov, poruchou transportného proteínu či enzýmového aktivátora v lyzozóme. Prvé príznaky ochorenia sa môžu objaviť kedykoľvek od novorodeneckého obdobia až po dospelosť. Včasné formy mávajú ťažký priebeh s rýchlou progresiou a infaustnou prognózou (1). V dospelosti môže mať začiatok choroby miernejší priebeh, ktorý však bez liečby ústi do závažného ochorenia. V dôsledku deficitu či nedostatočnej funkcie kľúčových proteínov dochádza k hromadeniu (tezurácii – odtiaľ starší názov chorôb tezurizmozý) produktov metabolizmu v organizme. Postihnutie je multisystémové, s trvalou progresiou klinických ťažkostí, s postihnutím najmä metabolicky aktívnych tkanív a orgánov – kostná dreň, pečeň, kosti, kostrové svalstvo, myokard či centrálny nervový systém. Gaucherova choroba je najrozšírenejšia sfingolipidóza s autozómovo recesívnou formou dedičnosti. V židovskej populácii je choroba veľmi častá – 1 : 450 – 1 500, prenášači 1 : 17, inak sa incidencia udáva podľa jednotlivých typov od 1 : 40 000 do 100 000 (2, 3).

## Etiológia

Pri Gaucherovej chorobe dochádza k akumulácii glukozylceramidu v bunkách makrofágového pôvodu v dôsledku **deficitu  $\beta$ -glukocerebrozidázy**. Nedegradovaný substrát sa hromadí v bunkách monocyto-makrofágového systému a vznikajú tzv. *Gaucherove bunky*, ktoré sa nachádzajú v jednotlivých tkanivách a orgánoch. Väčšinou ide o metabolicky aktívne orgány. Prvotne býva postihnutá kostná dreň, potom re-

tikuloendotel sleziny, Kupfferove bunky v pečeni, osteoklasty, ale aj ktorýkoľvek orgán či tkanivo, ako aj CNS, pľúca či oko (3, 4).

## Klinický obraz

Podľa orgánového postihnutia a klinických príznakov rozdeľujeme Gaucherovu chorobu na 3 základné typy. Najčastejší **typ 1 – non-neuronopatická forma**, ktorý sa vyskytuje až v 94 %, bol nesprávne nazývaný tiež adultný typ. Prvé príznaky sa najčastejšie manifestujú už počas detstva, respektíve puberty. V detskom veku býva typickým príznakom neprospevanie, nižší vzrast, neskorší nástup puberty. Pacienti sa sťažujú na únavu, ľahkú tvorbu modrín, bolesti kostí, bolesti brucha. Splenomegália či kombinovaná hepatosplenomegália patrí k jedným z typických príznakov. Zvýšená krvácavosť je spôsobená útlakom červej kostnej drene ukladajúcim sa glukocerebrozidom s následným poklesom krvotvorby. Prvé bývajú postihnuté trombocyty potom erytrocyty a leukocyty (5). Akumulácia nedegradovaného materiálu v kostiach spôsobuje ich remodeláciu a útlak cievneho zásobenia. Dôsledkom bývajú intenzívne bolesti kostí, takzvané kostné krízy. Tento stav býva sprevádzaný celkovými prejavmi ako zvýšená teplota, leukocytóza, zvýšenie zápalovej aktivity. Kostné krízy sa nesprávne interpretujú ako akútna osteomyelitída, avšak hemokultúra býva opakovane negatívna. Môžu vznikáť patologické fraktúry (3). Mentálny vývoj je bez patológie. **Typ 2 – akútna neuronopatická forma** je najzávažnejšou formou GD. Príznaky sa objavujú už prenatálne či perinatálne, najneskôr v prvých mesiacoch života. Patrí k nim hepatosplenomegália, kachexia, retroflexia krku, rýchlo progredujúce neurologické postihnutie v zmysle bulbárneho syndrómu, myoklonickej epilepsie či atypický očný pohyb. Kožné postihnutie má väčšinou charakter kož-

nej ichtyózy typu collodion-baby. Časté sú dysmorfné rysy. K úmrtiu dochádza včasne, často do dvoch rokov (1). **Typ 3 – chronická neuronopatická forma** sa vyskytuje približne u 5 % pacientov s GD. Manifestuje sa v skorom detstve podobnými príznakmi ako u pacientov s GD typ 1. Postupne sa však rozvíja aj neurologické postihnutie. V predškolskom či školskom veku sa objavujú atypické pohyby hlavy a očí, strabizmus, nystagmus, sekundárna epilepsia, myoklonické krče, tremor, dystónie, spomalenie psychomotorického vývoja až demencia (2). U niektorých pacientov sa rozvíjajú deformity hrudníka a chrbtice, tvorí sa až gibus. U ďalších je najzávažnejšie postihnutie myokardu, chlopni aorty, často s masívnymi kalcifikáciami (4).

## Diagnostika

Výskyt Gaucherových buniek v kostnej dreni alebo v pečeni nie je pre diagnózu jednoznačne patognomický. Tieto bunky možno nájsť aj pri iných hematologických chorobách, pri malígnych lymfómoch a pri juvenilnej forme GM1 gangliosidózy. U pacientov sledujeme elevovanú aktivitu chitotriozidázy, ktorá hovorí o narušenom makrofágovom systéme. V prípade fyziologických hodnôt je dôležité určenie genotypu, či nejde o mutáciu v géne pre chitotriozidázu. Skriningovým testom je stanovenie enzymovej aktivity zo suchej kvapky krvi. Na potvrdenie diagnózy je potrebné vyšetrenie enzymovej aktivity glukocerebrozidázy v leukocytoch alebo fibroblastoch. Dopĺňa sa molekulárno-genetické vyšetrenie na určenie genotypovo-fenotypovej korelácie. Je možná prenatálna diagnostika (5).

## Terapia

V minulosti sa využívala transplantácia kostnej drene. Niektorí pacienti boli splenektomovaní. Odstránenie sleziny sa v súčasnosti využíva len pri refrak-

térnom hypersplenizme a masívnej splenomegálii. Pre pacientov s Gaucherovou chorobou bola ako prvá dostupná enzýmová substitučná liečba (ERT). ERT má podobu intravenózne podávaného enzýmu vyrobeného rekombinantnou technológiou. Upravuje hepatosplenomegáliu, zmierňuje postihnutie kostí, infiltráciu kostnej drene, osteopéniu a kostné bolesti, zlepšuje trombocytopéniu, anémiu a celkovú slabosť chorých. Najlepší efekt liečby sledujeme u pacientov bez postihnutia CNS, t. j. pri type 1. U pacientov s typom 2 nie je ERT indikovaná. Ďalšou možnosťou liečby je aj perorálne podávaná substrát redukujúca liečba (SRT – substrate reduction therapy), ktorá využíva princíp redukcie patologického

substrátu. Účinná látka je inhibítor a znižuje glykolipidovú biosyntézu. Zložením patrí medzi malé molekuly, môže prechádzať hematoencefalickou bariérou, reverzibilne inhibuje glukozylceramidovú syntézu a tým znižuje akumuláciu patologického substrátu. Je indikovaná len pre dospelých pacientov (6).

*Autor nie je v konflikte záujmov.*

#### Literatúra

1. Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic Heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis.* 2011 January 15;46(1):75-84. doi:10.1016/j.bcmd.2010.08.012.
2. Zimran A. High Frequency of the Gaucher Disease Mutation at Nucleotide 226 among Ashkenazi Jews. *Am. J. Hum. Genet.* 1991;49:855-859.
3. Linari S. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism.* 2015;12(2):157-164.
4. Kaplan P, et al., Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr.* 2013;172:447-458. DOI 10.1007/s00431-012-1771-z.
5. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of non-neuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:603-608.
6. Biegstraaten M. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules and Diseases.* 2018;68:203-208.

#### MUDr. Anna Hlavatá, PhD., MPH

Detská klinika LF UK  
a NÚDCH, Centrum dedičných  
metabolických porúch  
Limbová 1, 833 40 Bratislava  
anna.hlavata@nudch.eu

