

Pregledni članek / Review article

## **GAUCHERJEVA BOLEZEN PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI – POMEN ZGODNJEGA ODKRIVANJA ZA USPEŠNO ZDRAVLJENJE**

### **GAUCHER DISEASE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS - THE IMPORTANCE OF ITS EARLY DETECTION FOR SUCCESSFUL TREATMENT**

A. Potočnik<sup>1</sup>, L. Kitanovski<sup>2</sup>, M. Žerjav Tanšek<sup>3</sup>, J. Breclj<sup>4</sup>, M. Benedik Dolničar<sup>2</sup>,  
M. Zupančič<sup>5</sup>, T. Battelino<sup>3,6</sup>, U. Grošelj<sup>3</sup>

*(1) Oddelek za pediatrijo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Slovenj Gradec, Slovenija*

*(2) Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika,  
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

*(3) Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika,  
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

*(4) Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika,  
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

*(5) Služba za specialno laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična klinika,  
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

*(6) Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija*

#### **IZVLEČEK**

Gaucherjeva bolezen je posledica prirojenega pomanjkanja encima glukocerebrozidaze v celičnih lizosomih s posledičnim kopičenjem glukocerebrozida v makrofagih (t. i. Gaucherjevih celicah), pri Gaucherjevi bolezni tipa 1 (oblika brez nevrološke prizadetosti) predvsem v vranici, jetrih, kostnem mozgu in kosteh. Simptomi in znaki Gaucherjeve bolezni tipa 1 se pogosto pojavijo že v otroštvu in v najstništvu do 20. leta starosti. Prvi znak je najpogosteje splenomegalija s hepatomegalijo, ki jima je pridružena trombocitopenija. Klinični sum lahko večinoma podkrepimo s pozitivnim izvidom presejalnega testiranja (zvišana vrednost encima hitotriozidaze), diagnozo pa potrdimo z ugotavljanjem znižane vrednosti encima glukocerebrozidaze v levkocitih ali v kulturi fibroblastov ter z genetsko analizo. Ob pravočasnem diagnosticiranju in

zgodnjem začetku nadomestnega encimskega zdravljenja lahko preprečimo zaplete bolezni in bolnikom omogočimo kakovostno življenje.

**Ključne besede:** Gaucherjeva bolezen, glukocerebrozidaza, encimsko nadomestno zdravljenje.

### ABSTRACT

Gaucher disease is an inherited disorder caused by defective activity of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase. The resulting accumulation of glucocerebroside in the lysosomes of macrophages (Gaucher cells) in various tissue and organ compartments leads to multiple manifestations. The most prevalent form of Gaucher disease is the non-neuronopathic (type 1) variant, which lacks primary involvement of the central nervous system. The majority of individuals with non-neuronopathic Gaucher disease manifest during childhood or adolescence. The most frequent first signs of non-neuronopathic Gaucher disease are splenomegaly and hepatomegaly with thrombocytopaenia. The definitive diagnosis of Gaucher disease in a child is based on reduced glucocerebrosidase activity in either the peripheral leucocytes or cultured skin fibroblasts and detection of the mutations in the glucocerebrosidase gene. Early recognition and assessment of paediatric non-neuronopathic Gaucher disease enable early intervention using enzyme therapy, which can restore health in reversible manifestations and prevent the development of serious, disabling and irreversible complications.

**Key words:** Gaucher disease; glucocerebroside; enzyme replacement therapy.

### UVOD

Gaucherjeva bolezen (GB), ki jo uvrščamo med najpogostejše lizosomske bolezni kopičenja, je posledica prirojenega pomanjkanja encima glukocerebrozidaze v celičnih lizosomih (1). To vodi v bolezensko kopičenje glukocerebrozida, tj. glukozilceramida, v makrofagih, predvsem v vranici, jetrih, kostnem mozgu in v kosteh (1, 2). Makrofagi, napolnjeni z glukocerebrozidom, so tudi najpomembnejša značilnost bolezni in jih imenujemo Gaucherjeve celice (1). Bolezen je posledica mutacije gena *GBA1* na kromosomu 1q21 in se kot večina drugih prirojnih presnovnih bolezni deduje avtosomno recesivno (2, 3). Pojavnost GB znaša od 0,39–5,80 na 100.000 živorojenih novorojenčkov (4, 5, 6). Precej pogostejša je pri Judih Aškenazih, pri katerih jo ocenjujejo na 1 primer na 500 živorojenih novorojenčkov (7).

Izraženost klinične slike določata način in hitrost kopičenja glukocerebrozida, ki sta pogojena z vrsto mutacije v genu *GBA1* ter sta osnova za razvrstitev GB v tri podtipe (2). GB tipa 1 je kronična oblika

brez nevrološke prizadetosti, ki se kaže predvsem s prizadetostjo visceralnih organov. Za akutno nevronopatsko obliko (GB tipa 2) in kronično nevronopatsko obliko (GB tipa 3) pa je značilna različna stopnja prizadetosti osrednjega živčnega sistema, od hitro napredujoče oblike, ki ji sledi smrt v prvih letih življenja (GB tipa 2), do blažjih nevroloških simptomov pri GB tipa 3 (2, 3). V prispevku obravnavamo predvsem GB tipa 1, ki je prisotna pri večini bolnikov z GB. Od leta 1994 smo na KO za otroško hematologijo in onkologijo PK UKCLJ obravnavali osem bolnikov z GB, trenutno pa na KO za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni PK UKCLJ spremljamo dva pediatrična bolnika.

### KLINIČNA SLIKA

Klinična slika GB tipa 1 je zelo raznolika, saj se bolezen lahko izrazi že v zgodnjem otroštvu ali šele v odraslosti (2). Velike razlike v klinični sliki, sta-

Tabela 1. Pogostost simptomov in znakov Gaucherjeve bolezni tipa 1 ob postavitvi diagnoze (povzeto po 10).  
Table 1. Frequency of symptoms and signs of Gaucher disease type 1 at diagnosis (adapted from 10).

Simptom ali znak	Delež bolnikov
Splenomegalija - huda (>15x*) in zmerna (5-15x*)	95 %
Hepatomegalija - huda (>2,5x*) in zmerna (1,25 - 2,5x*)	87 %
Trombocitopenija <120 x 10 <sup>9</sup> /L	50 %
Anemija	40 %
Bolečine v kosteh	27 %
Kostna kriza	9 %
Radiološka prizadetost kosti	81 %
Nizka rast (< 5. percentilo za starost in spol)	34 %

\*povečanje organa glede na normalno velikost za telesno težo otroka

rosti ob pojavu prvih simptomov in napredovanju bolezni so prisotne celo pri enakem genotipu in monozigotnih dvojčkih (8). Pri polovici bolnikov se prvi simptomi in znaki bolezni pojavijo do 10. leta starosti, v dveh tretjinah do 20. leta (9). Zgodnejši pojav bolezni napoveduje hujšo obliko bolezni in večje tveganje zapletov (10).

Simptomi in znaki GB tipa 1 pri otrocih ob postavitvi diagnoze prikazujemo v Tabeli 1. Najpogostejše je prvi znak splenomegalija (11), ob tem pa so navadno povečana tudi jetra. Hepatosplenomegalija je lahko brez simptomov ali pa jo spremljajo napenjanje, tiščanje in bolečine v trebuhu (9). Zaradi hipersplenizma in včasih hkrati zavrte hematopoeze zaradi kopičenja penastih makrofagov v kostnem mozgu nastopijo anemija, trombocitopenija s krvavitvami in redkeje levkopenija. Bolniki so pogosto zelo utrujeni in manj zmogljivi. Pri otroku se lahko pojavijo razvojne motnje (zavrta rast in zakasnel pubertetni razvoj) (2). Nepravilno delovanje in pomanjkanje trombocitov ter motnje faktorjev strjevanja krvi lahko vodijo do povečanega tveganja krvavitvev (1). Pogoste so motnje pregrajevanja kosti, ki se kažejo z razširitvijo medularnega kanala, najprej v distalnem delu stegenice in proksimalnem delu golenice (Erlenmeyerjeva deformacija), ter osteopenija oz. osteoporoza (pri vsaj 80 % bolnikov). Lahko pride do osteoskleroze, kostnih infarktov (t.

i. kostnih kriz), nekroze kosti z zlomi in posledično težke invalidnosti. Zelo redko so prizadeti pljuča, srca, kože in ledvice (2). Čeprav je GB tipa 1 nenevrološka oblika GB, se pri bolnikih lahko pojavljajo posamezni simptomi s strani osrednjega živčevja, predvsem v smislu perifernih nevropatij in simptomov, značilnih za Parkinsonovo bolezen (12, 13). Pri zelo izraženi obliki bolezni se kakovost življenja močno poslabša, življenjska doba pa skrajša (2). Bolniki z GB imajo tudi večje tveganje malignomov, predvsem hematoloških (limfomi, levkemije, multipli mielom) (13). Pri bolnikih z GB je multipli mielom 25-krat pogostejši kot pri posameznikih v splošni populaciji (14).

## DIAGNOSTICIRANJE

Ob kliničnem sumu na GB kot prvi presejalni test opravimo določitev serumske koncentracije encima hitotriozidaze, ki je pri bolnikih z GB močno povišana (2). Do 10 % bolnikov z GB ima zaradi mutacije gena za hitotriozidazo sicer lahko pomanjkanje tega encima, zato pri njih hitotriozidaza ni primerna za spremljanje aktivnosti bolezni. Poleg hitotriozidaze lahko pri bolnikih z GB ugotavljamo tudi vrednosti nekaterih drugih serumskih proteinov, kot sta kislina fosfataza, ACE (angl. *angiotensin-converting encime*) in kemokin CCL18 (14), ki pa so manj ob-

čutljivi in specifični kot hitotriozidaza. V zadnjem času za diagnosticiranje in spremljanje bolnikov z GB vse več uporabljamo tudi glukozilsfingozin (lyso-GL1), ki nastane z deacilacijo glukozilceramida (15, 16), biološkega označevalca GB z najvišjima občutljivostjo in specifičnostjo (16). V Sloveniji za zdaj vrednosti lyso-GL1 še ne določamo.

Diagnozo GB potrdimo z ugotavljanjem znižane vrednosti encima glukocerebrosidaze v levkocitih ali kulturi fibroblastov in z genetsko analizo gena *GBA 1* (9). V osrednji mednarodni bazi mutacij »*Human Genome Mutation Database*« (HGMD) je doslej opisanih več kot 200 različnih mutacij gena *GBA 1*. Na podlagi ugotovljene mutacije lahko do neke mere napovemo potek bolezni (9), vendar ujemanje med genotipom in fenotipom ni popolno in je zato takšna napoved lahko nezanesljiva (2).

Odkar je na voljo encimsko diagnosticiranje, pri potrditvi diagnoze aspiracijska biopsija kostnega mozga za ugotavljanje morebitne prisotnosti Gaucherjevih celic ni smiselna (2). V praksi jo sicer v sklopu diagnostične obdelave otroka še vedno izvajamo, pri nas le takrat, ko v diagnostičnem postopku na GB ne pomislimo dovolj zgodaj ali pri morebitnih netipičnih oblikah bolezni (14).

Nekatere države v Evropi in po svetu imajo v svojih nacionalnih programih presejanja novorojenčkov tudi presejanje za nekatere lizosomske bolezni, med katerimi je GB (17, 18). Tudi v Sloveniji pripravljajo nove programe presejanja novorojenčkov, ki ga za zdaj zaradi odsotnosti jasnega soglasja glede smotnosti presejanja GB v stroki za zdaj še ni.

## **OBRAVNAVA BOLNIKOV Z GAUCHERJEVO BOLEZNIJO TIPA 1**

Po postavitvi diagnoze GB moramo opredeliti razširjenost bolezni, ki določa nadaljnjo obravnavo in

zdravljenje. Odločitev o uvedbi in odmerku nadomestnega zdravljenja je odvisna od stopnje bolnikove prizadetosti (14).

V laboratorijskih izvidih lahko poleg anemije in trombocitopenije ugotavljamo tudi povišane vrednosti imunoglobulinov in feritina, nižje vrednosti serumskih lipoproteinov (LDL-C, HDL-C) in vitamina B12 ter podaljšan protrombinski čas in delni trombotični čas (pri 30 % bolnikov) (10, 14). Pred uvedbo encimskega zdravljenja naj bi zamrznjen vzorec seruma shranili za morebitne nove raziskave (10).

S kliničnim pregledom ter dodatnimi slikovnimi in drugimi preiskavami ocenimo velikost jeter in vranice ter iščemo morebitne spremembe v kosteh (2). Za oceno velikosti vranice in jeter v sklopu razširjenih periodičnih preiskav mednarodne smernice priporočajo magnetnoresonančno slikanje (MRI) trebuha. Ultrazvočna preiskava (UZ) je zaradi slabe občutljivosti in velike subjektivnosti smiselna samo, če MRI ni na voljo (10). Vendar pa UZ pride v poštev tudi pri sprotne, nekoliko bolj okvirnem spremljanju stanja, saj je povednost UZ v ta namen zadovoljiva, dostopnost preiskave pa zelo dobra.

Ocena prizadetosti kosti z MRI in merjenjem kostne gostote (denzitometrijo) je zelo pomembna, saj prav kostni simptomi pogosto bolnike najbolj ovirajo (10, 14). V kosteh lahko ugotavljamo difuzno osteopenijo ali osteoporozo, razširitev medularnega dela kosti, osteolizo, ciste, nekrozo oz. sklerozo ter destrukcijo in kolaps (2). Najpogostejši zaplet GB tipa 1 je avaskularna nekroza, ki vodi v okvaro sklepa s potrebo po zamenjavi prizadetega sklepa in kronično invalidnostjo. Ali se bo pojavila avaskularna nekroza, ne moremo predvideti, in tudi ne odraža stopnje visceralne prizadetosti (19), čeprav je po naših izkušnjah bolj značilna za zgodaj izraženo bolezen.

## ZDRAVLJENJE IN NADALJNJE SPREMLJANJE BOLNIKOV

Cilj zdravljenja je zmanjšanje oziroma odprava simptomov, izboljšanje splošnega počutja bolnikov in preprečevanje nepovratnih posledic bolezni, zlasti tistih, ki prizadenejo kosti (1). Trenutno sta na voljo dve obliki zdravljenja – nadomestno encimsko zdravljenje in zdravljenje z zmanjšanjem substrata (3).

### Nadomestno encimsko zdravljenje

Nadomestno encimsko zdravljenje z rekombinantno izdelanim manjkajočim encimom deluje v makrofagih in poveča razgradnjo že nakopičenih glikolipidov (3). Prvo nadomestno encimsko zdravljenje z nerekombinantno obliko encima agluceraza (Ceredase®, Genzyme) so predstavili leta 1991. Od leta 1994 je na voljo rekombinantno nadomestno encimsko zdravljenje z imiglucerazo, v Sloveniji pa je na voljo tudi novejšo zdravilo velegluceraza alfa (VPRIV®, Shire).

Drugje v Evropi je trenutno poleg imigluceraze in velagluceraze alfa na voljo tudi taligluceraza alfa, ki pa v Evropi trenutno še nima uporabnega dovoljenja (10).

Z nadomestnim zdravljenjem bistveno izboljšamo počutje in kakovost življenja bolnikov. Medtem ko se velikost jeter pogosto normalizira, pa izredno povečana vranica včasih tudi po več letih zdravljenja, verjetno zaradi fibroznih sprememb, ne doseže normalne velikosti. Izboljšata se delovanje kostnega mozga in mineraliziranost kosti (1, 2, 3, 20, 21). Bolniki imajo manj bolečin v kosteh, manj kostnih kriz oziroma njihovo prenehanje, zmanjša se število zapletov na kosteh in sklepih, pri otrocih pa se počasi normalizirata rast in pubertetni razvoj (19, 21). Z nadomestnim zdravljenjem torej zaustavimo napredovanje bolezni in s tem preprečimo invalidnost (2, 10, 20). Povišane vrednosti bioloških označevalcev

(hitotriozidaza, lyso-Gb1, ACE, kislja fosfataza) se znižajo v območje skoraj normalnih vrednosti (10). Podobne rezultate ugotavljamo tudi v Sloveniji pri spremljanju osmih bolnikov z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, pri katerih so bolezen odkrili v starosti 2–15 let in prejemajo nadomestno encimsko zdravljenje (20).

Nadomestno encimsko zdravljenje je indicirano pri vseh otrocih s simptomi bolezni (9). Zdravimo parenteralno na dva tedna (2, 10). Zmanjšanje vranice in jeter ter izboljšanje hemograma ugotavljamo že 6 mesecev po začetku nadomestnega encimskega zdravljenja (2, 18), ki ga bolnik prejema do konca življenja (2).

Nadomestno encimsko zdravljenje je povsem varno, neugodni učinki pa se pojavijo izjemoma. Zelo redko opisujejo alergijske reakcije in pojav nevtralizirajočih protiteles, ki pa ne zmanjšajo učinkovitosti zdravljenja (2, 10). Če zdravljenja ne spremljajo neželeni učinki, lahko po začetnem 6- do 12-mesečnem prejetju zdravila v bolnišnici nadomestno encimsko zdravljenje izvaja bolnik sam ali s pomočjo svojcev na domu (10), kar v Sloveniji poteka že vrsto let.

Rekombinantno izdelan encim ne prehaja možgansko-krvne pregrade in zato pri zdravljenju GB tipa 2 ni učinkovit, medtem ko ima pri GB tipa 3 dovolj nje le v nekaterih državah, predvsem za zmanjšanje visceralnih in hematoloških težav (1, 10).

### Odmerjanje zdravila

Optimalni odmerek nadomestnega zdravljenja določimo glede na izraženost bolezni in ga prilagodimo posameznemu bolniku (2, 10, 22).

Priporočen začetni odmerek nadomestnega encimskega zdravljenja pri težki obliki bolezni, tj. močno izraženi kostni obliki, obsežni hepatosplenomegaliji in pancitopeniji, je 60 E/kg TT/14 dni. Pri zmernih in blažjih oblikah (predvsem ob manjši izraženosti

Tabela 2. Indikacije za začetek nadomestnega encimskega zdravljenja pri otrocih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 (povzeto po 10).  
Table 2. Indications for starting replacement enzyme therapy in children with Gaucher disease type 1 (adapted from 10).

Ena ali več od naštetih	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postavitev diagnoze simptomatske bolezni do 20. leta življenja</li> <li>• Anemija (Hb &lt;80 g/L)</li> <li>• Trombocitopenija (&lt;60 x 10<sup>9</sup>/L)</li> <li>• Levkociti &lt;3 x 10<sup>9</sup>/L)</li> <li>• Simptomatska bolezen kosti (kostna kriza, osteonekroza)</li> <li>• Upočasnjena hitrost rasti ali višina pod 5. percentilo za spol in starost</li> <li>• Pozna puberteta</li> <li>• Sorojenec s težko obliko bolezni, ki potrebuje nadomestno encimsko zdravljenje</li> <li>• Genotip, ki povzroča težjo obliko bolezni</li> <li>• Kostna gostota Z-score pod -2.0</li> <li>• Volumen vranice ali jeter več kot 2x večji od referenčnih vrednosti</li> </ul>

Tabela 3. Terapevtski cilji pri zdravljenju otrok z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 (povzeto po 10).  
Table 3. Therapeutic goals in children with Gaucher disease type 1 (adapted from 10).

Simptom ali znak	Terapevtski cilji
Anemija	Dvig vrednosti hemoglobina nad 110 g/L v 1 do 2 letih in nato vzdrževanje normalnih / skoraj normalnih vrednosti hemoglobina za starost. Zmanjšati utrujenost in dispnejo.
Trombocitopenija	Dvig vrednosti trombocitov nad mejo spontanih in kirurških krvavitev v 1 letu in nato vzdrževanje normalnih / skoraj normalnih vrednosti trombocitov. Preprečiti splenektomijo.
Hepatomegalija	Zmanjšati in vzdrževati volumen jeter na 1,0 do 1,5 kratniku normalne vrednosti. Zmanjšati volumen jeter za 20 do 30 % v 1 do 2 letih in za 30 do 40 % v 3 do 5 letih od začetka zdravljenja.
Splenomegalija	Zmanjšati in vzdrževati volumen vranice na 2-8 kratniku normalne vrednosti. Zmanjšati volumen vranice za 30 do 50 % znotraj 1 leta in 30 do 40 % znotraj 3 do 5 let od začetka zdravljenja. Odpraviti hipersplenizem.
Kosti	Zmanjšati oziroma odpraviti bolečine v kosteh. Preprečiti kostne krize, osteonekrozo, kolaps sklepov. Izboljšati mineralno gostoto kosti v 2 letih. Doseči normalno kostno maso.
Rast in razvoj	Doseči normalno višino glede na starost v 3 letih. Doseči normalen začetek pubertete.

bolezni v kosteh) je lahko začetni odmerek nižji, in sicer 30–45 E/kg TT/14 dni (2, 10, 22). Če šest mesecev po začetku nadomestnega zdravljenja ni izboljšanja, odmerek povečamo za 20 E/kg TT/14 dni (2, 10).

Nadomestno zdravljenje v visokem odmerku mora bolnik prejemati do izboljšanja simptomov in znakov ter do zadovoljivega znižanja vrednosti hitotriozidaze, kar lahko pri bolniku z že izraženo boleznijo v kosteh pričakujemo šele po 1–3 letih (2, 22).

Ko dosežemo terapevtski cilj, otrok pa normalna rast in razvoj, lahko odmerek znižujemo za 10–20 E/kg TT do vzdrževalnega odmerka 30 E/kg TT/14 dni za otroke in 20 E/kg/14 dni za odrasle (2, 22). Skrbno moramo spremljati spremembe v kosteh, simptome prizadetosti kosti in koncentracijo hitotriozidaze, da potrebno povečanje odmerka odredimo oz. pravočasno prilagodimo. Odmerek moramo prilagajati glede na povečevanje telesne teže (2, 10, 22).

V nekaterih prispevkih v literaturi poročajo o zadovoljivi učinkovitosti nadomestnega encimskega zdravljenja tudi v nižjih odmerkih (20, 23, 24), medtem ko v drugih ugotavljajo, da je odziv na zdravljenje hitrejši in boljši pri višjih odmerkih (60 enot/kg TT/14 dni) (25, 26). To nakazuje, da moramo odmerjanje prilagoditi posamezniku in ga stalno prilagajati.

V stabilnem bolezenskem obdobju lahko nadomestno encimsko zdravljenje dajemo tudi na 4 tedne ob upoštevanju enakega skupnega mesečnega odmerka kot ob odmerjanju na dva tedna (27, 28).

### Zdravljenje z zmanjšanjem substrata

Miglustat (Zavesca®, Actelion) je peroralno zdravilo za odrasle bolnike z GB tipa 1, ki zmanjša pro-

izvodnjo substrata glukozilceramida in drugih glikosfingolipidov. Miglustat je odobren za uporabo pri simptomatskih odraslih z blago do zmerno težko klinično sliko, predvsem v primerih, ko nadomestno encimsko zdravljenje ni mogoče (npr. huda alergijska reakcija, problematičen venski dostop) (10, 29). Pri otrocih zdravilo ni odobreno (10). Zaradi nevarnosti neplodnosti in prirojenih napak pri plodu je zdravilo kontraindicirano pri nosečnicah ter moških in ženskah, ki si želijo ustvariti družino (30).

Nova oblika zdravljenja z zmanjšanjem substrata eliglustat tartat (Cerdelga®, Genzyme) je bila najprej leta 2014 v ZDA in nato leta 2015 v Evropi odobrena kot zdravljenje prve izbire pri odraslih bolnikih z GB tipa 1 (31, 32). Raziskave o varnosti in učinkovitosti tega zdravila pri otrocih z GB tipa 1 potekajo (10).

### Druge oblike zdravljenja

V obdobju pred uvedbo nadomestnega encimskega zdravljenja so velikemu številu bolnikov z izrazito povečano vranico in pomembno pancitopenijo kot posledico hipersplenizma vranico odstranili operativno. Izkazalo se je, da po splenektomiji bolezen v kosteh hitreje napreduje, pogostejša pa je tudi pljučna hipertenzija (33, 34). Odkar je na voljo nadomestno encimsko zdravljenje, splenektomija pri bolnikih z GB ni več upravičena (2) in pride v poštev pride samo pri težki obliki trombocitopenije in simptomatski organomegaliji, ki se ne odzivata na nadomestno encimsko zdravljenje (1).

Zaradi invazivnosti in pogostosti zapletov presaditve krvnotvornih matičnih celic pri bolnikih z GB tipa 1 ne uporabljamo. Ker je nadomestno encimsko zdravljenje varno in zelo učinkovito, ostaja zdravljenje prve izbire pri bolnikih z GB tipa 1 (10).

V fazi raziskav je gensko zdravljenje, ki bi lahko pomenilo novo razsežnost zdravljenja GB (10).

## Podporno zdravljenje

Če z nadomestnim zdravljenjem začnemo prepozno, se lahko razvijejo nepopravljive okvare kosti, ki zahtevajo zdravljenje z analgetiki in ortopedske operacije (1, 2). Pri močno izraženi kostni obliki boleznih kot podporno zdravljenje uporabljamo tudi inhibitorje osteoklastov, tj. bisfosfonate, ki pa so le dopolnitev nadomestnega encimskega zdravljenja in nikakor ne alternativa (2).

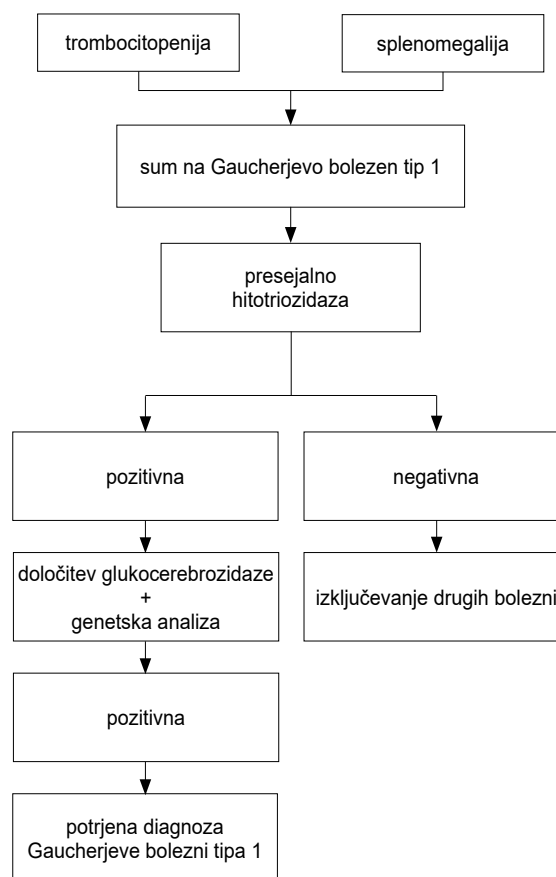
## Spremljanje bolnikov na nadomestnem encimskem zdravljenju

Spremljanje bolnikov na nadomestnem encimskem zdravljenju je izredno pomembno, saj se tako izognemo predpisovanju prenizkih in previsokih odmerkov zdravila (2). Pri bolnikih, ki zdravila ne prejemajo, lahko z zdravljenjem začnemo pravočasno, če se izkaže za potrebno (2, 14).

Spremljati moramo predvsem bolnikove simptome in znake, tudi nevrološke, njegovo storilnost ter kakovost življenja. Klinični pregled z merjenjem telesne teže in višine ter določitev pubertetnega stadija, hemograma in laboratorijskih bioloških označevalcev (hitotriozidaza, kislina fosfataza, ACE) opravimo ob postavitvi diagnoze in nato na 3–6 mesecev (10). Velikost organov spremljamo z MRI trebuha na 12–24 mesecev, ko dosežejo stabilno velikost, lahko redkeje (10). Za nekoliko bolj orientacijsko, a pogostejše spremljanje velikosti organov v praksi uporabljamo tudi ultrazvočno preiskavo (UZ) trebuha na 6–12 mesecev oz. po potrebi.

Izraženost bolezni v kosteh spremljamo klinično in s slikovnim diagnosticiranjem. Bolnike vprašamo po bolečinah v kosteh, ocenimo telesno višino, gibljivost sklepov, skoliozo in deformacije (35). Kostno gostoto ocenimo ob postavitvi diagnoze in nato stanje spremljamo do normalnih vrednosti na 12–24 mesecev; ko dosežemo normalno in stabilno stanje, lahko kostno gostoto spremljamo na 3 leta. Za oce-

no sprememb v spodnjih udih in ledvenem predelu priporočamo vsakoletno MRI, ob stabilnem stanju tudi manj pogosto. Pri manjših otrocih je problematična odsotnost jasnih normativov za tolmačenje slikovnih izvidov, zato naj posnetke odčita izkušen radiolog. Zaradi sevanja in dostopnosti MRI spremljanje z rentgenskim slikanjem (RTG) in računalniško tomografijo (CT) odsvetujemo (10). Dodatne preiskave opravljamo glede na simptome in znake, ki smo jih ugotovili ob postavitvi diagnoze oziroma ob pojavu novih simptomov (9).



Slika 1. Shema začetne obravnave otroka s sumom na Gaucherjevo bolezen tipa 1.

Figure 1. Scheme depicting management start in children suspected to have Gaucher disease type 1.



Tabela 4. Spremljanje otrok s Gaucherjevo boleznijo tipa 1 (povzeto po 9 in 10).  
Table 4. Follow-up of children with Gaucher disease type 1 (adapted from 9 and 10).

Vsi otroci ob postavitvi diagnoze	Asimptomatski otroci, niso na nadomestnem zdravljenju	Nadomestno zdravljenje, še niso dosegli ciljev	Nadomestno zdravljenje, dosegli cilje
<b>KLINIČNI PREGLED:</b>			
- teža, višina, pubertetni stadij - ocena kliničnega stanja	6 – 12 mesecev	6 mesecev	6 – 12 mesecev
<b>LABORATORIJ:</b>			
- Hemogram - Hitotriozidaza	12 mesecev	3 – 6 mesecev	6 – 12 mesecev
- Transaminaze, bilirubin - Alkalna fosfataza - Elektroliti (Na, Cl, K, Mg, Ca, P) - Albumini, proteini - Testi koagulacije (PČ, APTČ) - Fe, feritin, TIBC - Vitamin B12	pp <sup>1</sup>	pp <sup>1</sup>	pp <sup>1</sup>
<b>PREISKAVE:</b>			
- UZ/MR trebuha <sup>2</sup>	12 mesecev	6 mesecev	6 – 12 mesecev
- MRI hrbtenice in stegenice	24 mesecev	12 mesecev	12 – 24 mesecev
- denzitometrija	12 mesecev	12 mesecev	6 – 12 mesecev
- EKG, UZ srca, spirometrija	pp <sup>1</sup>	pp <sup>1</sup>	pp <sup>1</sup>
<b>KONZILIARNI PREGLEDI:</b>			
- nevrolog	12 mesecev oziroma pp <sup>1</sup>		
- okulist	pp <sup>1</sup>		
- psiholog	pp <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Po potrebi glede na izhodiščne vrednosti ozirima ob pojavu težav

<sup>2</sup> Ocena velikosti vranice in jeter

## Spremljanje otrok brez simptomov

Otroke, ki nimajo simptomov in pri katerih smo bolezen prepoznali v sklopu diagnosticiranja sorojencev, spremljamo klinično in z določanjem vrednosti hitotriozidaze prav tako na 6 mesecev; so namreč nosilci enake genetske napake, zato pri njih pričakujemo podoben potek bolezni. V starosti, ko se je pri sorojencu izrazila simptomatska bolezen, preglede opravljamo pogosteje. Težavni so predvsem otroci, pri katerih smo GB ugotovili s presejanjem, saj lahko simptome razvijejo pri kateri koli starosti ali pa so brez simptomov celo življenje. Priporočajo

preglede na 12 mesecev, pri genotipih, povezanih s težjo obliko bolezni, pa tudi pogosteje. Za spremljanje velikosti vranice in jeter pri otrocih brez simptomov opravljamo UZ trebuha. MRI spodnjih udov in ledvenega predela naj bi po priporočilih opravljali na 12–24 mesecev, merjenje kostne gostote pa na 12 mesecev (10). Pri manjših otrocih preiskavo opravljamo v splošni anesteziji. Zaradi odsotnosti jasnih normativov za tolmačenje MRI pri manjših otrocih naj posnetke odčita izkušen radiolog.

Po pregledu literature smo na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni Pediatrične klinike pripravili algoritem obravnave in spremljanja otrok z GB tipa 1 (Tabela 4 in Slika 1).

## ZAKLJUČKI

Gaucherjeva bolezen (GB) je posledica prirojenega pomanjkanja encima glukocerebrozidaze v celičnih lizosomih ter posledičnega kopičenja glukocerebrozida v makrofagih (t. i. Gaucherjevih celicah), predvsem v vranici, jetrih, kostnem mozgu in kosteh. GB uvrščamo med najbolj pogoste lizosomske bolezni kopičenja. GB je tudi prva bolezen, pri kateri so razvili učinkovito encimsko nadomestno zdravljenje, ki je povsem spremenilo potek bolezni in tako izjemno izboljšalo kakovost življenja bolnikov. Za učinkovito zdravljenje GB tipa 1 moramo encimsko nadomestno zdravljenje uvesti čim prej po pojavu prvih kliničnih znakov, zato je pomembno, da diagnozo postavimo karseda zgodaj. V prihodnosti bo verjetno smiselno tudi presejanje novorojenčkov za GB.

## LITERATURA

1. Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol* 2005; 129(2): 178–88.
2. Benedik-Dolničar M, Kitanovski L. Obravnava bolnikov z Gaucherjevo boleznijo, tip 1. *Zdrav Vestn* 2003; 72; 701–4.
3. Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug M, Berger MG et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2018; 68: 203–8.
4. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281(3): 249–54.
5. Grabowski GA. Recent clinical progress in Gaucher disease. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17(4): 519–24.
6. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology* 2017; 22(2): 65–73.
7. Weinreb NJ, Andersson HC, Banikazemi M, Barranger J et al. Prevalence of type 1 Gaucher disease in the United States. *Arch Intern Med* 2008; 168(3): 326–7;
8. Elstein D, Gellman A, Altarescu G, Abrahamov A et al. Disease severity in sibling pairs with type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33(1): 79.
9. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004; 163(2): 58.
10. Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 447–58.
11. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Ozsan H et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol* 2011; 86(1): 110.
12. Biegstraaten M, van Schaik IN, Aerts JM, Hollak CE. 'Non-neuronopathic' Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and a systematic review of the literature. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31(3): 337.
13. Lo SM, Stein P, Mullaly S, Bar M et al. Expanding spectrum of the association between Type 1 Gaucher disease and cancers: a series of patients with up to 3 sequential cancers of multiple types--correlation with genotype and phenotype. *Am J Hematol* 2010; 85(5): 340.
14. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Özsan H et al. Consensus Conference: A reappraisal of Gaucher disease - diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol* 2011; 86(1): 110–15.
15. Rolfs A, Giese A-K, Grittner U, Mascher D et al. Glucosylsphingosine Is a Highly Sensitive

- and Specific Biomarker for Primary Diagnostic and Follow-Up Monitoring in Gaucher Disease in a Non-Jewish, Caucasian Cohort of Gaucher Disease Patients. *PLOS ONE* 2013; 8(11): Dosegljivo na: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0079732>.
16. Murugesan V, Chuang WL, Liu J, Lischuk A et al. Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease. *Am J Hematol* 2016; 91: 1082–9.
  17. Matern D, Gavrilov D, Oglesbee D, Raymond K et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Semin Perinatol* 2015; 39(3): 206–16.
  18. Kang L, Zhan X, Gu X, Zhang H. Successful newborn screening for Gaucher disease using fluorometric assay in China. *J Hum Genet* 2017; 62(8): 763–68.
  19. Mistry PK, Deegan P, Vellodi A, Cole JA et al. Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis. *Br J Haematol* 2009; 147(4): 561–70.
  20. Benedik-Dolničar M, Kitanovski L. Individualized long-term enzyme therapy for gaucher disease type 1 in Slovenia. *Pediatr Int* 2011; 53(6): 1018–22.
  21. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher registry. *Am J Med* 2002; 113(2): 112–9.
  22. Andersson H, Charrow J, Kaplan P, Mistry P et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med* 2005; 7(2): 105–10.
  23. Tukan I, Hadas-Halpern I, Altarescu G, Abrahamov A et al. Achievement of Therapeutic Goals with Low-Dose Imiglucerase in Gaucher Disease: A Single-Center Experience. *Adv Hematol* 2013 (21): Article ID 151506.
  24. Serratrice C, Jacques Serratrice J, Stirnemann J. Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evidence* 2016; 11: 37–47.
  25. Sidransky E, Pastores GM, Mori M. Dosing Enzyme Replacement Therapy for Gaucher disease: Older, but are we wiser? *Genet Med* 2009; 11(2): 90–1.
  26. Grabowski GA, Kacena K, Cole JA, Hollak CE et al. Dose-response relationships for enzyme replacement therapy with imiglucerase/algucerase in patients with Gaucher disease type 1. *Genet Med* 2009; 11(2): 92–100.
  27. Kishnani PS, DiRocco M, Kaplan P, Mehta A et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of imiglucerase (Cerezyme) infusions every 4 weeks versus every 2 weeks in the maintenance therapy of adult patients with Gaucher disease type 1. *Mol Genet Metab* 2009; 96(4): 164–70.
  28. de Fost M, Aerts JM, Groener JE, Maas M et al. Low frequency maintenance therapy with imiglucerase in adult type I Gaucher disease: a prospective randomized controlled trial. *Haematologica* 2007; 92(2): 215–21.
  29. Cox TM, Aerts JM, Andria G, Beck M et al. The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (miglustat) in the management of type I (non-neuronopathic) Gaucher disease: a position statement. *J Inher Metab Dis* 2003; 26(6): 513.
  30. Lachmann RH: Miglustat. *Oxford GlycoSciences/Actelion, Curr Opin Investig Drugs* 2003; 4(4): 472.
  31. FDA News Release: FDA approves new drug to treat a form of Gaucher disease. Dosegljivo na: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm410585.htm>.
  32. Eliglustat (Cerdelga)- An Oral Drug for Gaucher Disease. *Med Lett Drugs Ther* 2015; 57(1472): 100–1.
  33. Niederau C, Poll L, van Dahl S, Häussinger D. The spleen in Gaucher disease. *Gaucher Clin Perspect* 2001; 9: 14–23.

34. Fleshner PR, Aufses AH, Grabowski GA. A 27-year experience with splenectomy for Gaucher disease. *Am J Surg* 1991; 161: 69–75.
35. Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, Zimran A et al: Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res.* 2007 Jan; 22(1): 119–26.

**Kontaktna oseba / Contact person:**

doc. dr. Urh Grošelj, dr. med.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni,

Pediatrična klinika,

Univerzitetni klinični center Ljubljana,

Ljubljana,

Slovenija

E-pošta: urh.groselj@kclj.si

**Prispelo / Received: 19. 2. 2018**

**Sprejeto / Accepted: 13. 4. 2018**