

Νόσος Gaucher

Περιγραφή πέντε περιπτώσεων

Ν. Γομπάκης¹, Ε. Βαργιάμη¹, Ε. Μιχελακάκη², Ε. Δημητρίου²,
Μ. Μωραΐτου², Χ. Τσαντάλη¹, Μ. Αθανασίου-Μεταξά¹, Δ. Ζαφειρίου¹

¹ Α' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

² Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού, Αθήνα

Περίληψη. Η νόσος του Gaucher είναι η πιο συχνή γενετικά καθοριζόμενη διαταραχή των λυσοσωμακών ενζύμων. Οφείλεται σε ανεπάρκεια του ενζύμου β-γλυκοσερεμπροσιδάση και είναι πολυσυστηματική νόσος η οποία εκδηλώνεται με τρεις διαφορετικές κλινικές εικόνες, τους τύπους I, II και III, ανάλογα με την παρουσία και τη βαρύτητα της συμπτωματολογίας από το ΚΝΣ. Η ενζυμική θεραπεία υποκατάστασης μπορεί να επιδράσει θετικά στις αιματολογικές παραμέτρους, στον όγκο του σπλήνα και τις σκελετικές εκδηλώσεις της νόσου. Περιγράφονται 5 περιπτώσεις παιδιατρικών ασθενών με νόσο του Gaucher οι οποίοι παραπέμφθηκαν στην κλινική μας σε χρονικό διάστημα ενός έτους. Οι τέσσερις από τους ασθενείς αυτούς διαγνώστηκαν στον έλεγχο που διενεργήθηκε για διερεύνηση ηπατοσπληνομεγαλίας ενώ ο πέμπτος ασθενής ήταν ασυμπτωματικός αδελφός ενός από τους προηγούμενους ασθενείς και βρέθηκε στον έλεγχο ρουτίνας των οικογενειών.

Λέξεις-κλειδιά: v. Gaucher, β-γλυκοσερεμπροσιδάση, ηπατοσπληνομεγαλία.

Gombakis N, Vargiami E, Michelakaki E, Dimitriou E, Moraitou M, Tsantali C, Athanasiou-Metaxa M, Zafeiriou DI. Gaucher disease. Report of five cases. 1st Pediatric Clinic, Aristotle University of Thessaloniki, Institute of Child Health, Athens, Greece. *Paediatr N Gr* 2005, 17: 274 - 280.

Gaucher disease is a lysosomal disorder due to deficiency of the enzyme β-glucocerebrosidase. Currently, three variants of Gaucher disease have been defined clinically and are distinguished by the presence and severity of neuronopathic involvement. Each of types I, II and III displays heterogeneity concerning the disease rates and progression as well as the degree of visceral involvement. Enzyme replacement therapy improves hematologic parameters, splenic volume, and skeletal manifestations. We describe 5 patients with Gaucher disease who were diagnosed within one year in our Department; four of them presented with hepatosplenomegaly, while the fifth was the asymptomatic brother of one of the patients who was diagnosed during routine family check up.

Key words: Gaucher disease, β-glycocerebrosidase, hepatosplenomegaly.

Εισαγωγή

Η νόσος του Gaucher είναι η πιο συχνή γενετικά καθοριζόμενη διαταραχή των λυσοσωμακών ενζύμων. Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον P. Gaucher το 1882 ως επιθηλίωμα του σπλήνα,

ενώ ο Mandelbaum το 1900 περιέγραψε την πολυσυστηματική μορφή της νόσου^{1,2}.

Οφείλεται σε ανεπάρκεια του ενζύμου β-γλυκοσερεμπροσιδάση, που έχει ως αποτέλεσμα την συσσώρευση σφιγγομυελίνης στα λυσοσώματα

κυρίως των μακροφάγων (κύτταρα του Kupffer στο ήπαρ, μακροφάγα του σπλήνα και μυελού των οστών, στους οστεοκλάστες και, λιγότερο συχνά, στα κυψελιδικά μακροφάγα στους πνεύμονες καθώς επίσης και σε άλλα όργανα όπως στο δέρμα, στους νεφρούς, στην καρδιά, στους οφθαλμούς και στο νευρικό σύστημα)^{3,4}.

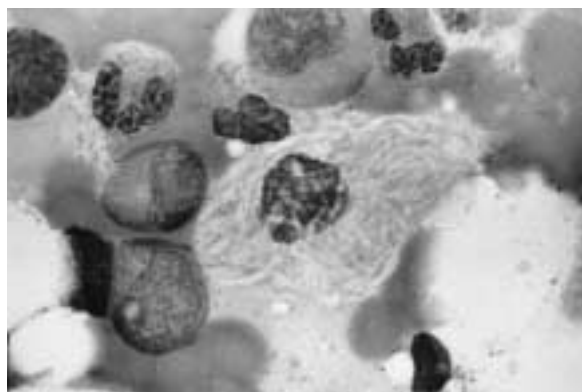
Η νόσος Gaucher είναι πολυσυστηματική νόσος και χαρακτηρίζεται από προοδευτικά αυξανόμενη ηπατοσπληνική διόγκωση και σταδιακή αντικατάσταση του μυελού των οστών από μακροφάγα στα οποία έχουν συσσωρευτεί λιποειδή κύτταρα (κύτταρα Gaucher). Σε συγκεκριμένους τύπους της νόσου συνυπάρχουν και συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Εκδηλώνεται με τρεις διαφορετικές κλινικές εικόνες: τους τύπους I, II και III, ανάλογα με την παρουσία και τη βαρύτητα της συμπτωματολογίας από το ΚΝΣ³⁻⁵.

Περιγράφονται 5 περιπτώσεις παιδιατρικών ασθενών με νόσο του Gaucher οι οποίοι παραπέμφθηκαν για διερεύνηση στην κλινική μας σε χρονικό διάστημα ενός έτους. Οι τέσσερις από τους ασθενείς αυτούς διαγνώστηκαν στον έλεγχο που διενεργήθηκε για διερεύνηση ηπατοσπληνομεγαλίας ενώ ο πέμπτος ασθενής ήταν ασυμπτωματικός αδελφός ενός από τους παραπάνω ασθενείς και βρέθηκε στον έλεγχο ρουτίνας των οικογενειών.

Περιγραφή περιπτώσεων

Πρώτος ασθενής

Πρόκειται για κορίτσι ηλικίας 4 ετών το οποίο παραπέμφθηκε λόγω ηπατοσπληνομεγαλίας και κοιλιακής διάτασης. Το ιστορικό ξεκινάει μερικούς μήνες πριν όταν σε κλινική εξέταση λόγω επεισοδίου γαστρεντερίτιδας διαπιστώθηκε ηπατοσπληνομεγαλία. Λόγω εμμονής της συμπτωματολογίας παραπέμφθηκε για περαιτέρω έλεγχο. Κατά την εισαγωγή, από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε επισκοπικά ήπια ωχρότητα και ήπια διάταση της κοιλίας ενώ ψηλαφητικά ήπαρ ~2 cm και σπλήνας ~5-6 cm. Η λοιπή κλινική εξέταση ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε Hb 11 gr/dl, Ht 34%, λευκά 6300/mm³, PLT (c/μl) 143000, SGOT 42U/L, SGPT 20U/L, γ-GT 8U/L, LDH 394 mg/ml, όξινη φωσφατάση ορού 28 (ΦΤ<7 ng/ml). Στο echo κοιλίας διαπιστώθηκε ήπια λιπώδης διήθηση του ήπατος και διόγκωση του σπληνός. Λόγω αυτών των εργαστηριακών ευρημάτων διενεργήθηκε μυελόγραμμα όπου βρέθηκαν τυπικά κύτταρα Gaucher (μακροφάγα στα ο-



Εικ. 1. Βιοψία μυελού των οστών όπου φαίνονται τα τυπικά κύτταρα Gaucher.

ποία έχουν συσσωρευτεί λιποειδή κύτταρα) (Εικ. 1). Η διάγνωση της νόσου επιβεβαιώθηκε στο Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού με προσδιορισμό των επιπέδων της γλυκοσερεμπροσιδάσης στα λευκοκύτταρα [1,74 nmoles/mg p/h (ΦΤ 6-23 nmoles/mg p/h)] και στους ινοβλάστες δέρματος [2,5 nmoles/mg p/h (ΦΤ 62-113 nmoles/mg p/h)]. Ακολούθησε προσδιορισμός της χιτοτρισιδάσης στους ινοβλάστες, που είναι ένζυμο-δείκτης της εξέλιξης της νόσου, με τιμή εξαιρετικά υψηλή 21600 nmoles/ml/h (ΦΤ<150/nmoles/ml/h). Η DNA ανάλυση για την ανεύρεση ειδικών μεταλλάξεων της νόσου κατέταξε τον ασθενή στο γονότυπο N370S/L444P. Αφού τέθηκε η διάγνωση, συμπληρώθηκε ο ειδικός εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος για την ύπαρξη πιθανών επιπλοκών της νόσου Gaucher. Η α/α θώρακος, η α/α μακρών οστών, η οφθαλμολογική εξέταση, το σπινθηρογράφημα οστών, η μαγνητική τομογραφία (MRI) μηριαίων οστών, η MRI εγκεφάλου, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) καθώς και τα οπτικά και ακουστικά προκλητά δυναμικά (VEP και BAEP) ήταν όλα εντός φυσιολογικών ορίων.

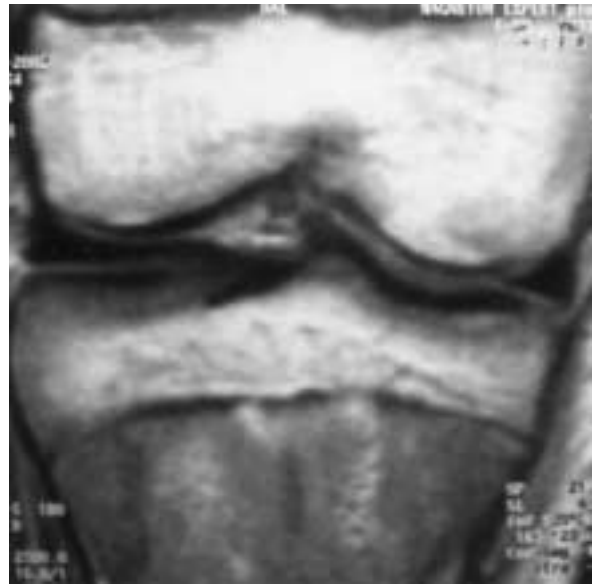
Δεύτερος ασθενής

Πρόκειται για αγόρι ηλικίας 9 ετών που παραπέμφθηκε για έλεγχο ηπατοσπληνομεγαλίας, ήπιας αναιμίας και θρομβοπενίας. Το ιστορικό ξεκινάει λίγους μήνες πριν όταν νοσηλεύτηκε σε Περιφερειακό Νοσοκομείο για διερεύνηση σπληνομεγαλίας από 8μηνου. Από τον εργαστηριακό έλεγχο αποκλείστηκαν η χρόνια αιμολυτική αναιμία, τα αυτοάνοσα νοσήματα και οι λοιμώξεις και παραπέμφθηκε για περαιτέρω έλεγχο. Κατά την εισαγωγή, από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε επισκοπικά ήπια ωχρότητα και ήπια διάταση της

κοιλίας ενώ ψηλαφητικά ήπαρ ~ 2 cm και σπλήνας ~ 8 cm. Η λοιπή κλινική εξέταση ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε Hb 10,7 gr/dl, Ht 31,7%, λευκά 5900/mm³, PLT (c/μl) 136000, SGOT 33U/L, SGPT 14U/L, γ-GT 15U/L, LDH 205 mg/ml, όξινη φωσφατάση ορού 15 (ΦΤ < 7 ng/ml). Στο echo κοιλίας διαπιστώθηκε διόγκωση ήπατος και σπληνός ομοιογενούς υφής. Λόγω αυτών των εργαστηριακών ευρημάτων έγινε μυελόγραμμα όπου βρέθηκαν τυπικά κύτταρα Gaucher. Η διάγνωση της νόσου επιβεβαιώθηκε στο Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού με προσδιορισμό της γλυκοσερεμπροσιδάσης στα λευκοκύτταρα [0,67 nmoles/mg p/h (ΦΤ 6-23 nmoles/mg p/h)] και στους ινοβλάστες δέρματος [1,4 nmoles/mg p/h (ΦΤ 62-113 nmoles/mg p/h)]. Ο προσδιορισμός της χιτοτριουσιδάσης στους ινοβλάστες έδειξε πολύ υψηλές τιμές 22595 nmoles/ml/h (ΦΤ < 150 nmoles/ml/h), ενώ η DNA ανάλυση για την ανεύρεση ειδικών μεταλλάξεων της νόσου Gaucher κατέταξε τον ασθενή στο γονότυπο N370S/N370S. Η α/α θώρακος, η α/α μακρών οστών, η οφθαλμολογική εξέταση, το σπινθηρογράφημα οστών, η MRI μηριαίων οστών, η MRI εγκεφάλου, το ΗΕΓ, τα VEP και τα ΒΑΕΡ έδωσαν φυσιολογικά ευρήματα.

Τρίτος ασθενής

Στον έλεγχο της οικογένειας του δεύτερου ασθενούς βρέθηκε ότι έπασχε και ο μικρότερος αδελφός, ο οποίος ήταν ασυμπτωματικός. Πρόκειται για αγόρι ηλικίας 15 χρόνων ο οποίος ανέφερε περιοδικά οστικά άλγη στην δεξιά κατά γόνα αρθρωση. Η κλινική εξέταση αποκάλυψε μέτρια ηπατοσπληνομεγαλία (ήπαρ ~ 2 cm και σπλήνας ~ 3 cm). Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε Hb 11,9 gr/dl, Ht 37,6%, λευκά 6800/mm³, PLT (c/μl) 193000, SGOT 16U/L, SGPT 9U/L, γ-GT 7U/L, LDH 200 mg/ml. Στο echo κοιλίας που διενεργήθηκε φάνηκε μέτρια διόγκωση ήπατος και σπληνός ομοιογενούς υφής ενώ στο μυελόγραμμα βρέθηκαν επίσης τυπικά κύτταρα Gaucher. Η διάγνωση της νόσου επιβεβαιώθηκε στο Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού με προσδιορισμό της γλυκοσερεμπροσιδάσης στα λευκοκύτταρα [1,4 moles/mg p/h (ΦΤ 6-23 nmoles/mg p/h)]. Ο προσδιορισμός του επιπέδου της χιτοτριουσιδάσης στους ινοβλάστες έδωσε πολύ υψηλές τιμές 18144 nmoles/ml/h (ΦΤ < 150 nmoles/ml/h). Η DNA ανάλυση κατέταξε τον ασθενή στο γονότυπο N370S/N370S. Και σε αυτόν τον ασθενή η α/α θώρακος, η α/α μακρών οστών, η οφθαλμολογική

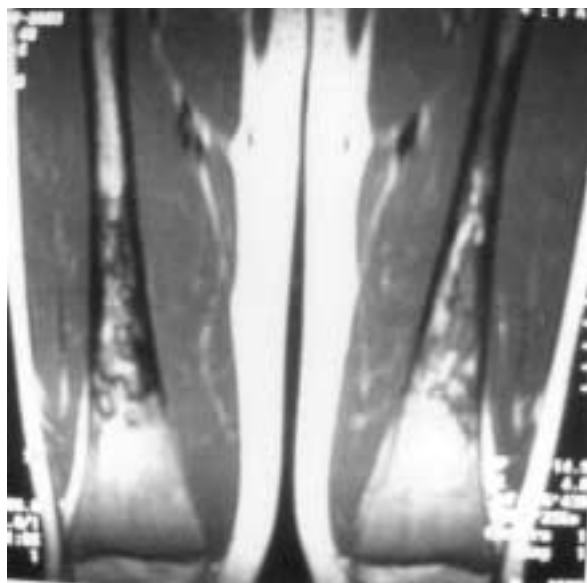


Εικ. 2. MRI γονάτων του τρίτου ασθενή έδειξε παθολογικό σήμα στις μεταφύσεις των οστών που απαρτίζουν τις κατά γόνα αρθρώσεις άμφω.

εξέταση, το σπινθηρογράφημα οστών, η MRI εγκεφάλου, το ΗΕΓ, τα VEP και τα ΒΑΕΡ ήταν όλα εντός φυσιολογικών ορίων. Η MRI γονάτων έδειξε παθολογικό MRI σήμα στις μεταφύσεις των οστών που απαρτίζουν τις κατά γόνα αρθρώσεις άμφω, εύρημα συμβατό με νόσο Gaucher (Εικ. 2).

Ο τέταρτος ασθενής

Πρόκειται για κορίτσι ηλικίας 15 ετών που παραπέμφθηκε για έλεγχο ηπατοσπληνομεγαλίας, θρομβοπενίας και οστικών αλγών στις διαφύσεις των μηριαίων άμφω. Σε κλινική εξέταση λίγους μήνες πριν διαπιστώθηκε τυχαία ηπατοσπληνομεγαλία ενώ προϋπήρχαν μερικές εβδομάδες τα οστικά άλγη. Κατά την εισαγωγή ο ασθενής είχε μέτρια ηπατοσπληνομεγαλία (ήπαρ ~ 2 cm και σπλήνας ~ 4 cm) ενώ ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε Hb 11,3 gr/dl, Ht 33,8%, λευκά 5100/mm³, PLT (c/μl) 103000, SGOT 29U/L, SGPT 22U/L, γ-GT 15U/L, LDH 144 mg/ml. Στο echo κοιλίας διαπιστώθηκε μέτρια διόγκωση ήπατος και σπληνός. Λόγω της ηπατοσπληνομεγαλίας, της ήπιας αναιμίας και της θρομβοπενίας έγινε μυελόγραμμα στο οποίο βρέθηκαν τυπικά κύτταρα Gaucher. Η διάγνωση της νόσου επιβεβαιώθηκε στο Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού με προσδιορισμό της γλυκοσερεμπροσιδάσης στα λευκοκύτταρα [0,6 nmoles/mg p/h (ΦΤ 6-23 nmoles/mg p/h)]. Η χιτοτριουσιδάση στους ινοβλάστες ήταν επίσης υψηλή 9504 nmoles/ml/h



Εικ. 3. MRI μηριαίων του τέταρτου ασθενή αποκάλυψε παθολογικό σήμα στον οστικό μυελό της διάφυσης των μηριαίων οστών άμφω.

(ΦΤ < 150 nmoles/ml/h). Η DNA ανάλυση κατέταξε τον ασθενή στο γονότυπο N370S/N370S. Ακολούθησαν α/α θώρακος, οφθαλμολογική εξέταση, σπινθηρογράφημα οστών, MRI εγκεφάλου, ΗΕΓ, VEP και ΒΑΕΡ τα οποία ήταν όλα εντός φυσιολογικών ορίων, ενώ η α/α μακρών οστών έδειξε διόγκωση και ανωμαλία των μεταφύσεων των μηριαίων οστών με ασαφείς αραιωτικές εστίες. Η MRI μηριαίων που ακολούθησε αποκάλυψε παθολογικό MRI σήμα στον οστικό μυελό της διάφυσης των μηριαίων οστών άμφω (Εικ. 3).

Ο πέμπτος ασθενής

Πρόκειται για κορίτσι ηλικίας 10 μηνών που παραπέμφθηκε για έλεγχο ηπατοσπληνομεγαλίας, αναιμίας, λευκοπενίας και θρομβοπενίας. Το ιστορικό ξεκινάει λίγες μέρες πριν με εμπύρετο για το οποίο νοσηλεύτηκε σε Γενικό Νοσοκομείο και διαπιστώθηκε κλινικά ηπατοσπληνομεγαλία και εργαστηριακά αναιμία, λευκοπενία και θρομβοπενία. Κατά την εισαγωγή του στην κλινική μας είχε ηπατοσπληνομεγαλία (ήπαρ ~ 5 cm και σπλήνας ~ 6 cm), ενώ ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε Hb 10,2 gr/dl, Ht 32,7%, λευκά 3000/mm³, PLT (c/μl) 67000, SGOT 81 U/L, SGPT 23 U/L, γ-GT 18U/L, LDH 140 mg/ml. Στο echo κοιλίας διαπιστώθηκε διόγκωση ήπατος και σπληνός ομοιογενούς υφής (με μέγεθος σπληνός 11 cm και ήπατος 4 cm). Λόγω της ηπατοσπληνομεγαλίας, της ήπιας αναιμίας, της λευκοπενίας και της θρομβοπενίας έγινε μυε-

λόγραμμα στο οποίο βρέθηκαν τυπικά κύτταρα Gaucher. Η διάγνωση της νόσου επιβεβαιώθηκε στο Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού με προσδιορισμό του ενζύμου της γλυκοσερεμπροσιδάσης στα λευκοκύτταρα [1,9 nmoles/mg p/h (ΦΤ 6-23 nmoles/mg p/h)]. Η χιτοτριουσιδάση στους ινοβλάστες ήταν επίσης αυξημένη 9660 nmoles/ml/h (ΦΤ < 150 nmoles/ml/h). Η DNA ανάλυση που ακολούθησε κατέταξε τον ασθενή στο γονότυπο L444P/L444P, επομένως στον τύπο ΙΙΙ της νόσου. Ο υπόλοιπος ειδικός εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος για την ύπαρξη πιθανών επιπλοκών από την νόσο (α/α θώρακος, α/α μακρών οστών, οφθαλμολογική εξέταση, σπινθηρογράφημα οστών, MRI εγκεφάλου, ΗΕΓ, VEP και ΒΑΕΡ) ήταν φυσιολογικός.

Συζήτηση

Η νόσος Gaucher είναι η πιο συχνή γενετικά καθοριζόμενη διαταραχή των λυσοσωμικών ενζύμων και οφείλεται σε ανεπάρκεια του ενζύμου β-γλυκοσερεμπροσιδάση, που έχει ως αποτέλεσμα την συσσώρευση σφιγγομυελίνης στα λυσοσώματα κυρίως των μακροφάγων του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος^{3,4}. Διακρίνεται σε τρεις διαφορετικούς τύπους: Ι, ΙΙ και ΙΙΙ με βάση την παρουσία (Ι) ή απουσία (ΙΙ, ΙΙΙ) νευρολογικών επιπλοκών³⁻⁵. Ο τύπος Ι της νόσου, στον οποίο ανήκαν οι 4 από τους 5 ασθενείς της παρούσας μελέτης, παρουσιάζει κλινική ποικιλομορφία και αποτελεί την χρόνια μορφή της νόσου.^{6,7} Είναι συχνότερος σε Εβραίους Ashkenazi, όπου η συχνότητα φορείας ανέρχεται σε 1:10 ενώ η αντίστοιχη συχνότητα στο γενικό πληθυσμό είναι 1:100⁸. Η ηλικία έναρξης ποικίλλει αλλά όταν η νόσος εμφανιστεί πριν την ηλικία των 5 χρόνων η πορεία της είναι πιο σοβαρή. Επίσης πολλοί ασθενείς μπορεί να μην παρουσιάσουν ποτέ κανένα σύμπτωμα ή να προσβληθούν ελαφρά. Κοινά συμπτώματα είναι η ηπατοσπληνομεγαλία, η αναιμία, η θρομβοπενία (ως αποτέλεσμα υπερασπληνισμού), τα οστικά άλγη (λόγω διήθησης του μυελού των οστών από κύτταρα Gaucher), ενώ σε πιο προχωρημένα στάδια μπορεί να παρουσιαστούν κατάγματα των οστών. Η θρομβοπενία αποτελεί συχνότερο σύμπτωμα από την αναιμία ενώ η λευκοπενία είναι σπάνια. Αν και η ηπατομεγαλία είναι συχνή, λίγοι σχετικά ασθενείς έχουν επηρεασμένα ηπατικά ένζυμα ή συμπτωματολογία χρόνιας ηπατικής νόσου. Η παρουσία οστικής νόσου είναι από τα πιο σοβαρά συμπτώματα. Τα παιδία

μπορεί αν υποφέρουν από πόνο, να οδηγηθούν σε περιορισμό της κίνησης και δυσκολία στην αποκατάσταση. Παθολογοανατομικά προεξάρχει η οστεοκλαστική δυσλειτουργία (κατασκευή του οστού), οστεοβλαστική δυσλειτουργία (οστεοπενία και λυτικές περιοχές) και οστεονέκρωση. Πολλά παιδιά έχουν καθυστέρηση σωματικής ανάπτυξης, ενώ πολλά κορίτσια μπορεί να παρουσιάσουν καθυστέρηση εμμηναρχής. Συμπτωματική πνευμονική συμμετοχή (παρεγχυματικής ή αγγειακής αιτιολογίας σε ασθενείς με νόσο τύπου I) μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά είναι γενικά σπάνια. Δεν υπάρχει συμμετοχή από το ΚΝΣ σε αυτόν τον τύπο της νόσου^{6,7,9-11}.

Ο τύπος II ή οξεία μορφή της νόσου είναι σπάνια. Παρουσιάζεται στους πρώτους μήνες ζωής με χαρακτηριστική τριάδα νευρολογικών συμπτωμάτων: στραβισμός, τριγμός μασητήρων και κάμψη κεφαλής. Ακολουθούν σπασμοί, σπαστικότητα, δυσφαγία και εξωπυραμιδική συνδρομή. Συνοδεύεται από ηπατοσπληνομεγαλία. Η εξέλιξη της νόσου είναι γρήγορη και οι ασθενείς καταλήγουν μέχρι την ηλικία των 2 ετών συνήθως λόγω λοιμώξεων του αναπνευστικού. Η συχνότητα της νόσου για τον τύπο II αναφέρεται να είναι 1:100.000 γεννήσεις^{3,4,7,11}.

Ο τύπος III ή υποξεία μορφή της νόσου είναι σπάνια μορφή. Παρουσιάζει σπλαχνικές εκδηλώσεις και τουλάχιστον μία νευρολογική εκδήλωση, με πιο συχνή την οριζόντια πάρεση του βλέμματος (γνωστή και ως οφθαλμοκινητική απραξία). Η σοβαρότητα της νόσου σε αυτούς τους ασθενείς εξαρτάται από τον βαθμό της νευρολογικής ή σπλαχνικής συμμετοχής. Ο επιπολασμός του τύπου III έχει αναφερθεί γύρω στις 1:50.000 γεννήσεις. Υπάρχει και ο τύπος IIIc της νόσου με ήπιες σπλαχνικές εκδηλώσεις, πάρεση βλέμματος και προοδευτική συμμετοχή της μιτροειδούς ή αορτικής βαλβίδας (απειλητική για την ζωή σε μεγαλύτερες ηλικίες)^{7,12}.

Υποψία της νόσου πρέπει να τίθεται σε κάθε ασθενή με ανεξήγητη σπληνομεγαλία. Στοιχεία που μπορεί να οδηγήσουν στην διάγνωση είναι η ανεύρεση κυττάρων Gaucher στο μυελό των οστών καθώς και η αύξηση της όξινης φωσφατάσης στον ορό των ασθενών. Τα κύτταρα Gaucher είναι μακροφάγα στα οποία έχει συσσωρευτεί γλυκοσερεμπροσιδάση. Παρόμοια κύτταρα μπορεί να ανευρεθούν και σε άλλες σφιγγολιπιδώσεις. Η διάγνωση της νόσου επιβεβαιώνεται με την ανεύρεση ανεπάρκειας του ενζύμου στα λευκοκύτταρα και

στους ινοβλάστες δέρματος. Υπολειπόμενη ενζυμική δραστηριότητα βρίσκεται σε όλους τους ασθενείς. Για την ανίχνευση φορέων της νόσου η μέτρηση του ενζύμου δεν είναι πάντα αξιόπιστη επειδή συχνά παρατηρείται αλληλοεπικάλυψη των τιμών μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και φορέων (το 20% των φορέων έχει φυσιολογική δραστηριότητα του ενζύμου). Έτσι, πιο αξιόπιστη θεωρείται η μέθοδος ανίχνευσης μεταλλάξεων, με την βοήθεια της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμερισμού (PCR). Πρέπει όμως πριν να έχει καθοριστεί ο γονότυπος του πάσχοντος. Πάνω από 36 μεταλλάξεις του γονιδίου της β-γλυκοσερεμπροσιδάσης (χρωμόσωμα 1) έχουν καταγραφεί έως σήμερα. Η πιο συχνή μετάλλαξη για τον τύπο I της νόσου είναι η N370S, ενώ για τους τύπους II και III, η L444P. Οι ομοζυγώτες για την μετάλλαξη N370S παρουσιάζουν ήπια συμπτωματολογία, ενώ οι ομοζυγώτες για την μετάλλαξη L444P εκδηλώνουν βαριά συμπτωματολογία με θανατηφόρες επιπλοκές^{3,13-16}.

Ο πέμπτος ασθενής της μελέτης, παρόλο ότι είναι ομοζυγώτης για την παραπάνω μετάλλαξη, δεν έχει εκδηλώσει ακόμα κάποια νευρολογική συμπτωματολογία, πιθανότατα λόγω του νεαρού της ηλικίας.

Η προγενετική διάγνωση της νόσου βασίζεται στην μέτρηση της δραστηριότητας του ενζύμου σε τροφοβλάστες ή αμνιοκύτταρα. Ανάλυση του DNA μπορεί να γίνει εφόσον είναι γνωστή η μετάλλαξη του πάσχοντος.

Πριν την εισαγωγή της ενζυμικής θεραπείας η σπληνεκτομή χρησιμοποιούνταν ως θεραπεία εκλογής, σε ασθενείς με τύπο I της νόσου, που εμφάνιζαν υπερσπληνισμό ή πίεση παρακειμένων οργάνων¹⁷. Όμως, η σπληνεκτομή έχει βρεθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σπληναιμίας, επιδείνωσης των ηπατικών βλαβών και των οστικών αλλοιώσεων¹⁸. Οι ενδείξεις σπληνεκτομής έχουν περιοριστεί τα τελευταία χρόνια και συνήθως εφαρμόζεται σε εμφάνιση κακοθηγιών¹⁷. Επίσης για την θεραπεία των τύπων I και III έχει χρησιμοποιηθεί μεταμόσχευση μυελού των οστών^{18,19}. Πάντως δεν έχει μέχρι τώρα εκτιμηθεί η επίπτωση της μεταμόσχευσης στην νευρολογική εξέλιξη ασθενών με τύπο III της νόσου.

Από το 1990 χορηγείται στις ΗΠΑ το ένζυμο β-γλυκοσερεμπροσιδάση, ως θεραπεία αποκατάστασης στους ασθενείς με νόσο Gaucher²⁰⁻²². Παρσκευάζεται από ανθρώπινο πλακούντα. Χορηγείται όχι μόνο σε ασθενείς με επιπλοκές της νόσου (αναιμία, θρομβοπενία σπληνομεγαλία, οστι-

κές εκδηλώσεις) αλλά και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που ανευρέθησαν σε έλεγχο των οικογενειών. Τα αποτελέσματα από την ενζυμική θεραπεία θεωρούνται ικανοποιητικά αφού από το πρώτο τρίμηνο χορήγησης βελτιώνονται η αναιμία, η θρομβοπενία και η ηπατοσπληνική διόγκωση^{23,24}.

Για την βελτίωση των οστικών εκδηλώσεων της νόσου έχει υπολογιστεί ότι χρειάζεται χορήγηση για διάστημα περίπου 24-42 μηνών²⁵. Σε περιπτώσεις εκδηλώσεων από το Κ.Ν.Σ. περιορίζεται η δυνατότητα χορήγησης του ενζύμου, δεδομένου ότι δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και έτσι ελαχιστοποιούνται οι πιθανότητες διόρθωσης του ελλείμματος στον εγκέφαλο^{19,21}. Μεγάλα μειονεκτήματα της ενζυμικής θεραπείας θεωρούνται το κόστος και η δια βίου χορήγησή της.

Τελευταία χρησιμοποιείται η από του στόματος θεραπεία ασθενών με νόσο Gaucher για τους οποίους η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης δεν είναι κατάλληλη²⁶. Πρόκειται για τη N-butyldeoxyjirimycin (OGT 918) η οποία αναστέλλει τη συνθετάση του γλυκοκεραμιδίου, το πρώτο ένζυμο που ευθύνεται για τη σύνθεση των γλυκοσφιγγολιπιδίων (GSL)²⁷. Σε πρόσφατες μελέτες που αφορούσαν ασθενείς με νόσο Gaucher που έλαβαν OGT 918, διαπιστώθηκε μείωση του όγκου του ήπατος και του σπληνός, αύξηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των αιμοπεταλίων, αύξηση του λιπώδους κλάσματος του μυελού των οστών καθώς και μείωση των επιπέδων της χιτοτριωσιδάσης^{26,28}. Παρόλα αυτά ο αριθμός των μελετών που αφορούν στη χρήση του φαρμάκου παραμένει ακόμα μικρός.

Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια ανεύρεσης γονιδιακής θεραπείας της νόσου²⁹.

Βιβλιογραφία

1. Gaucher P.C.E. De l' epithelioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate san leucemie. M.D. thesis, Paris, 1882.
2. Mandelbaum FS, Downey H. The histopathology and biology of Gaucher's disease (large- cell splenomegaly). *Folia Haemat* 1916, 20: 139.
3. Barranger JA, Ginns EI. Glucosylceramide lipidosis: Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic Basis of inherited disease*. 6th ed. New York: McGraw-Hill 1989; 1677-1698.
4. Beutler E. Gaucher Disease. *Blood Rev* 1988, 2: 59-70.
5. Stowens DW, Teiteldaum SL, Kahn AJ, Barranger JA. Skeletal complication of Gaucher disease. *Medicine* 1985, 64: 310-322.
6. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides II. Evidence *Biophys Res Commun* 1965, 18: 221.
7. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Gaucher's disease. *Lancet* 2001, 358: 324-7.
8. Diaz GA, Gelb BD, Risch N, Nygaard TG, Frisch AS, Cohen JJ, et al. Gaucher disease: The origins of Ashkenazi Jewish N370S and 84GG acid β -glucosidase mutations. *Am J Hum Genet* 2000, 66:1 821-32.
9. Grabowski GA, Horowitz M. Gaucher's disease: molecular, genetic and enzymologic aspects. *Bailliere's Clin Haematol* 1997, 10: 635.
10. Ida H, Rennert OM, Ito T, Maekewa K, Eto Y. Type I Gaucher disease: phenotypic expression and natural history in Japanese patients. *Blood Cell Mol Dis* 1998, 24: 73-81.
11. Elstein D, Abrahamov A, Dweck A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Gaucher disease: pediatric concerns. *Paediatr Drugs* 2002, 4: 417-26.
12. Abrahamov A, Elstein D, Gross-Tsur V, Farber B, Glaser Y, Hadas-Halpern I, et al. Gaucher's disease variant characterized by progressive calcification of heart valves and unique genotype. *Lancet* 1995, 346: 1000-3.
13. Barneveld RA, Keijzer N, Tegelaers FP, Ginns EI, Geurts van Kessel A, Brady RO, et al. Assignment of the gene coding for human β -glucocerebrosidase to the region q21-q31 of chromosome 1 using monoclonal antibodies. *Hum Genet* 1983, 64: 277-231.
14. Eyal N, Wilder S, Horowitz M. Prevalent and rare mutations among Gaucher patients. *Gene* 1990, 96: 277-83.
15. Theophilus B, Latham T, Grabowski GA, Smith FI. Gaucher disease: molecular heterogeneity and phenotype-genotype correlations. *Am J Hum Genet* 1989, 45: 211-225.
16. Zhao H, Grabowski GA. Gaucher disease: perspectives on a prototype lysosomal disease. *Cell Mol Life Sci* 2002, 59: 694-707.
17. Fleshner P, Aufses A, Grabowski GA, Elias R. A 27-year experience with splenectomy for Gaucher's disease. *Am J Surg* 1991, 161: 69-75.
18. Hobbs JR, Hugh-Jones K, Chumbers JD. Lysosomal enzyme replacement therapy by displacement bone marrow transplantation with immunoprophylaxis. *Adv Clin Enzymol* 1986, 3: 184-201.
19. Erikson A, Groth CG, Mansson JE, Persy A, Ringden O, Svennerholm L. Clinical and biochemical outcome of marrow transplantation for Gaucher disease of the Norrttnian Type. *Acta Paediatr Scand* 1990, 79: 680-685.
20. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Dopplet SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991, 324: 1464-70.
21. Beutler E, Kay A, Saven A, Garver P, Thurston D, Dawson A, et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood* 1991, 78: 1183-1189.

22. *Pastors G, Sibille A, Grabowski G.* Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: Dosage efficacy and adverse effects in 33 patients treated for 6 to 24 months. *Blood* 1993, 82: 408-416.
23. *Sly WS.* Enzyme replacement therapy: from concept to clinical practice. *Acta Paediatr Suppl* 2002, 91:71-8.
24. *Chan LL, Lin HP.* Enzyme replacement therapy for Gaucher Disease: the only experience in Malaysia. *Med J Malaysia* 2002, 57: 348-52.
25. *Rosenthal DL, Doppelt SH, Mankin HJ.* Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. *Pediatr* 1995, 96: 629-37.
26. *Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van Weely S, Hrebicek M, et al.* Novel oral treatment of Gaucher disease with N-butyldeoxyjirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet* 2000, 355: 1481-1485.
27. *Mc Cormack PL, Goa KL.* Miglustat. *Drugs* 2003, 63: 2427-2434.
28. *Mistry PK.* Treatment of Gaucher disease with OGT 918. *Lancet* 2000, 356: 676-677.
29. *Sorge J, Kuhl W, West C.* Complete correction of the enzymatic defect of type 1 Gaucher disease fibroblasts by retroviral mediated gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987, 84: 906-909.

Αλληλογραφία:

E. Βαργιάμη

Δορυλλαίου 3, Καλαμαριά

551 33 Θεσσαλονίκη

Τηλ.: 2310 455737

E-mail: keva@med.auth.gr

Fax: 2310 892439

Corresponding author:

E. Vargiami

3, Dorileou, Kalamaria

551 33 Thessaloniki

Greece