

# Gaucherova choroba

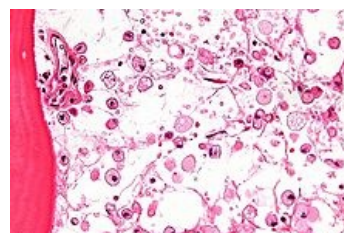
**Gaucherova choroba** je dědičné lysosomální střádavé onemocnění, které je způsobené genetickým defektem (deficitem nebo absencí) lysozomálního enzymu **glukocerebrosidázy**. Tento enzym je zodpovědný za hydrolytické štěpení glukosylceramidu na glukózu a ceramid.

Gaucherova choroba patří mezi **autosomálně recesivní** onemocnění. Vyskytuje se u všech národů, nejčastěji u východoevropských Židů s incidencí až 1:2500. Nedostatečná enzymatická aktivita způsobuje **hromadění molekul tuků zvaných cerebrosidy** – glukosylceramidu (glukocerebrosid) v buňkách retikuloendoteliálního systému (RES) a vede ke zvětšení jater a sleziny se symptomy hypersplenismu (anémie a trombocytopenie). Dochází k poruchám kosterního systému – kvůli infiltraci těchto buněk RES do kostní dřeně. Zřídka se choroba manifestuje v plicích a CNS. Na základě **enzymatické terapie** může dojít k signifikantnímu zlepšení se zvráceným zvětšováním orgánů a normalizaci krevního obrazu. Při včasném nasazení enzymatické terapie může dojít i k pozitivnímu vlivu na neurologické symptomy.

## Patofyziologie a genetika

### Patogeneze

Hromadí se substance, glukocerebrosid, se skládá z ceramidu (sfingosin + MK) a glukózy. Představuje meziprodukt biosyntézy nebo degradace komplexních komponent membrán – např. globosid u erytrocytů. Glukocerebrosidasa, převážně lysozomálně se vyskytující hydroláza lipidů, odštěpuje glukózu od ceramidu. Zmenšená enzymatická aktivita vede k akumulaci glukocerebrosidu v buňkách RES a k následnému poškození různých orgánů. Zadržování glukocerebrosidu v buňkách je možné histologicky dokázat v játrech, slezině a jiných orgánech.



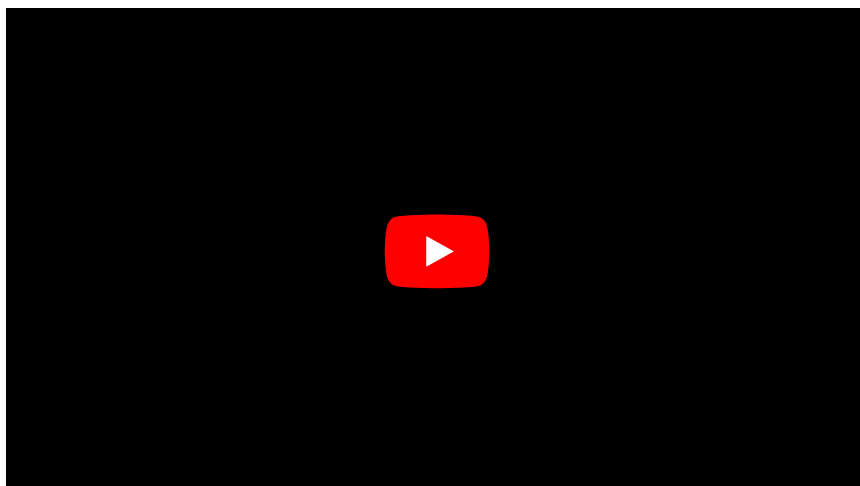
Kostní dřeň u nemocného s Gaucherovou chorobou

### Gen $\beta$ -glukosocerebrosidasy

- Je lokalizován na dlouhém raménku 1. chromozomu (1q21);
- obsahuje 11 exonů o délce přibližně 7,3 kb;
- v blízkosti se vyskytuje pseudogen, který vykazuje vysokou homologii k funkčnímu genu;
- nejvíc genových mutací bylo prokázáno v exonu 2;
- mezi nejčastější tři mutace patří:
  - výměna bází nukleotidu 5841 (1226A → G),
    - je ze 70 % zodpovědná za zvýšený výskyt choroby v židovské populaci,
    - všeobecně je doprovázena lehkým průběhem onemocnění,
  - mutace 1448T → C,
    - často dokazovaná u neuropatické formy Gaucherovy choroby,
  - inserce jedné báze v nukleotidu 84 (84G → GG),
    - vede k posunutí čtecího rámce a tím k předčasnému ukončení syntézy enzymu s plnou ztrátou aktivity (nulová alela),
    - její nosiči jsou těžce postiženi,
    - homozygot pro tuto nulovou alelu ještě nebyl dosud pozorován,
- v mnoha případech Gaucherovy choroby jde o komplexní změnu genů s četnými mutacemi, které postihují částečně i pseudogen a jiné sousedící geny,

B-glukocerebrosidasa vyžaduje pro svoji hydrolytickou funkci aktivátor, jehož defekt vede taktéž ke Gaucherově chorobě.

## Klinika



**Postihuje různé orgány**, zvl. slezinu, játra a kostní dřeň, kde se hromadí makrofágy naplněné lipidy (tzv. Gaucherovy buňky). Mohou být postiženy i lymfatický systém, plíce, kůže, oči, ledviny, srdce, vzácně i mozek a nervový systém.

**Typ a závažnost symptomů** se může u jednotlivých pacientů významně lišit – známe **téměř asymptotické až život ohrožující** průběhy nemoci.

První typ Gaucherovy nemoci se začíná projevovat v různém věku, různou závažností a progresí příznaků.

Podle toho, jaké orgány jsou postiženy, rozlišujeme dvě formy Gaucherovy choroby, **viscerální** a **neuropatickou**.

## Viscerální forma

Pacient má symptomy způsobené infiltrací různých orgánů strádajícími buňkami. Vypuknutí nemoci, tak jako klinické projevy, se případ od případu liší.

### Kostra

Na radiologickém vyšetření je možné pozorovat rozvolnění ve falangách, čelisti a v tělech obratlů.

- Charakteristické je *nafouknutí na distálních koncích femuru ve tvaru Erlenmeyerovy baňky*.
- Kvůli poruše cirkulace může v mladém věku dojít k akutním nebo chronickým ischemiím s následným rozvojem nekrózy hlavice femuru – *aseptické nekrozy hlavic velkých kloubů, avaskulární nekroza*.
- Destrukce a komprese těl obratlů (*patologické fraktury a kompresivní fraktury obratlů*).
- *Chronické bolesti kostí nebo kloubů*.
- *Kostní krize* – mohou být provázené horečkou.
- Při raném vypuknutí nemoci jsou *děti nízkého vzrůstu a dystrofické*.
- Může se vyskytovat *osteonekróza, osteopenie, osteoporóza a ztenčení kortikální kosti*.

### Kůže

Žluté zbarvení kůže a hnědá pigmentace spojivky, takzvané Pingueculae jsou častými příznaky Gaucherovy choroby u dospělých.

## Vnitřní orgány

### Slezina

- Již ve raném dětství se může dostavit splenomegalie, která vede k hypersplenismu s anémií, leukocytopenií a trombocytopenií. Velikost sleziny může narušovat příjem potravy a je častěji infarkt sleziny.

### Játra

- Navzdory hepatomegalii dochází jenom zřídka k poruše funkce a portální hypertenzi. Poruchy funkce jater se mohou projevit odchylkami v proteosyntéze. Může být přítomna fibróza až cirhoza jater, jícnové varixy při portální hypertenzi.

### Plíce

- Kašel a recidivující pneumonie jsou příznaky postižení plic, které potvrzují difuzní, flekovité infiltráty při radiologickém vyšetření.

### Ledviny

- Hromadění lipidů v ledvinách nevede k žádným klinickým projevům.

## Změny u starších pacientů

Zde je častý rozvoj maligních tumorů, např. Hodgkinův lymfom nebo myelom. K další pozorované komplikaci patří pulmonální hypertenze bez doposud objasněného původu.

## Hematologie

Typicky se u pacientů vyskytuje:

- anémie (Hb < 135 g/l u mužů, Hb < 116 g/l u žen) – provázené zvýšenou únavou,
- trombocytopenie (PLT < 100 x 10<sup>9</sup>/l) – sklon ke krvácení a tvorbě hematomů,
- leukopenie (< 4 x 10<sup>9</sup>/l) – provázené častými infekcemi.

Zpravidla nacházíme zvýšený počet retikulocytů a bývají pozorovány změny srážlivosti.

## Biochemické změny

Projevem zvyšující se aktivity makrofágů jsou sekundární biochemické změny: již dlouho známé je zvýšení koncentrace kyselé fosfatázy a angiotensin konvertujícího enzymu. Ještě citlivější parametr představuje měření aktivity chitotriosidázy: tento enzym, jehož fyziologický význam ještě není znám, vykazuje u pacientů s Gaucherovou nemocí až tisícinásobnou aktivitu oproti normě.

## Neuropatická forma

### Raná forma

Při rané formě onemocnění (podle staré nomenklatury označované jako typ II) dochází k rozvoji mezi 2. a 3. měsícem života. Příznačné jsou problémy s příjmem potravy a časté infekce dýchacích cest. Kvůli vyhraněné hepatosplenomegalii je břicho výrazně vyklenuto. Ve druhém roce života se do popředí dostávají symptomy postihující CNS. Kojenci bývají stále více spastičtí a opistotoničtí. Dochází k dysfagii, stridoru a ochrnutí očních svalů. Křečovitě záchvaty jsou převážně ojedinělé. Proces odbourávání rychle postupuje, finální stadium je charakterizováno těžkou kachexií, kontrakturou kloubů a infekcemi odolnými vůči léčbě. Smrt nastává nejčastěji mezi 2.–3. rokem života. V jednotlivých případech byla pozorována i neonatální manifestace nemoci, která ale nebyla slučitelná se životem. Tak jako jiné lysozomální strádavé onemocnění má i Gaucherova choroba kongenitální formu, která se manifestuje těžkým hydropsem.

### Subakutní forma

Subakutní neuropatická forma (podle staré nomenklatury typ III) se odlišuje od typu II pozdějším nástupem a pomalejším průběhem. Vysoká variabilita klinického obrazu poukazuje na značnou heterogenitu uvnitř skupiny. Mezi 2. a 3. rokem života se u dětí vyskytuje horečka nejasného původu a zvýšená krvácivost, zvětšení jater a sleziny způsobuje silné bolesti břicha. Infiltrace kostní dřene způsobuje pancytopenii, kterou podporuje i hypersplenie. K dalším symptomům patří mentální retardace spolu s nápadným chováním, choreoatetózou a křečovými záchvaty. S progredující nemocí se pacienti stávají více spastickými, zřídka dosáhnou druhého roku života. Subakutní forma Gaucherovy choroby je nejčastěji pozorována u rodin ze severního Švédska. Myoklonie jsou symptomy se špatnou prognózou a mohou vyústit v demenci. V posledních letech byl u dospělých pacientů s Gaucherovým onemocněním popsán častý výskyt Parkinsonovy choroby, která je charakterizována rychlým nástupem a vysokou rezistencí. Předpokládá se, že se Gaucherova nemoc nepodílí přímo na patogenezi Parkinsonovy choroby, ale vede jenom ke zvýšené citlivosti organismu vůči ní.

## Diagnostika

Diagnóza je lehce proveditelná na základě měření aktivity  $\beta$ -glukocerebrosidázy v leukocytech. Není na to potřebná biopsie kostní dřene. Genová analýza má jenom omezené využití. Určení enzymu chitotriosidázy je vhodné pro sledování průběhu onemocnění a určení vhodných dávek při enzymatické terapii.

Klinik určí podezření na Gaucherovu chorobu na základě hepatomegalosplenie, anémie, trombocytopenie a bolesti kostí. Konečná diagnóza musí být určena enzymaticky.

### Nálezy na zobrazovacích metodách (UZ, RTG, MRI):

- *játra* – hepatomegalie, zaoblení dolního úhlu jater, vyšší echogenita parenchymu, později nehomogenní parenchym s uzly, fibrozou;
- *slezina* – splenomegalie (slezina mlže zasahovat až do malé pánve a před střední čáru), hyperechogenní parenchym difúzně, později nehomogenní parenchym s uzly (okrsky hromaděných Gaucherových bb.), infarkty sleziny, větvení se a zvlněné lineální cévy při začínající portální hypertenzi
- *kosti* – fraktury (dlouhých kostí, žeber, kompresivní fraktury obratlových těl), osteolýza, osteonekróza, remodelace dlouhých kostí (femur – deformity tvaru Erlenmayerovy baňky), kostní krize (na podkladě ischemie, kostního infarktu s následnou nekrózou příslušného okrsku kosti), klinické projevy kostní krize – kruté bolesti kostí několik dnů imobilizují pacienta, teploty až septické, leukocytóza, přitom negativní hemokultura)

## Terapie

### Symptomatické ošetření

Silné bolesti kostí jsou řešeny podáním kortikoidů. Před zavedením enzymatické terapie představovala splenektomie jedinou možnost jak zlepšit symptomy (anémie, trombocytopenie), přičemž její efekt nebyl trvalý. Strádací funkci převzaly následně buňky jater. V současné době již splenektomie není indikována kvůli současnému zvýšení rizika pulmonální hypertenze.

### Enzymatická terapie

První experimenty pokoušející se exogenně dodat chybějící enzym byly provedeny již před více než 20 lety, ale selhaly na tom, že byl enzym inkorporován do jaterních buněk místo do strádajících buněk (makrofágů) a proto nedošlo k žádnému zlepšení symptomů.

Průlom nastal po objevení membránových receptorů pro mannózu na povrchu makrofágů, které jsou vhodné k cílené endocytóze  $\beta$ -glukocerebrosidasy. Nativní  $\beta$ -glukocerebrosidasa, glykoprotein, byla modifikována tak, aby terminálním cukrem byla mannóza. To umožnilo několikanásobnou inkorporaci enzymu do makrofágů. Už po několika měsících léčby se pacienti cítí fyzicky lépe, tlak v oblasti břicha ustupuje spolu se zmenšujícími se játry a slezinou, problémy se zvýšenou krvácivostí ustávají. Díky dlouhodobé enzymové substituční terapii mizí i bolesti kostí a děti dorůstají do normální výšky. Vedlejší účinky nejsou známy, v jednotlivých případech došlo k imunitní reakci proti dodávanému enzymu.

## Odkazy

### Související články

- Dědičné poruchy metabolismu tuků
- Poruchy metabolismu lyzozomů/Léčba

### Externí odkazy

- Medicína pro 21. století – Gaucherova choroba (<http://www.ceskatelevize.cz/porady/10175805663-medicina-pr-o-21-stoleti/208572231040005-gaucherova-choroba>)

### Použitá literatura

- HOFFMANN, Georg F. *Stoffwechselerkrankungen in der Neurologie*. 1. vydání. Georg Thieme Verlag, 2004. 212 s. ISBN 3-13-136321-5.
- [www.focusongaucher.cz](http://www.focusongaucher.cz) (<http://www.focusongaucher.cz>) (infokarty pro praktické lékaře)