

Medenica Sanja¹, Nedeljković Arsenović Olga², Vujičić Vesko³,
Vujošević Snežana⁴

GAUCHEROVA BOLEST I KOŠTANE MANIFESTACIJE

Sažetak: Gaucherova bolest (GB) je redak autozomno recesivni nasledni poremećaj nastao kao defekt u sintezi enzima glukocerebrozidaze (GBA), što uzrokuje manjak ili potpuni nedostatak aktivnosti tog enzima. Glavna karakteristika bolesti je nakupljanje glikosfingolipida glukozilceramida (GL-1) i glikozilsfingozina (LysoGL-1) u lizozomima mononuklearnih fagocita, a mutacije u GBA genu manifestuju se različitom kliničkom prezentacijom.

Koštane manifestacije u kliničkoj prezentaciji pacijenata sa GB su česte kod tipa I i III GB, a javljaju se u više oblika kao: deformiteti, koštani infarkt, avaskularna nekroza, osteoskleroza i frakture nastale kao posledica osteopenije i osteoporoze, retko akutni osteomijelitis. Kao glavne terapijske opcije prepoznate su primena enzimske terapije i terapija redukcijom supstrata, a bitno mesto zauzimaju i primena biofosfonata, hormonske supstitucione terapije, raloksifena, kalcitonina, stroncijum-ranelata, paratiroidnog hormona. Ortopedske intervencije takođe imaju svoje mesto u terapiji koštanih manifestacija GB, dok je pokazano da splenektomija ima negativan dugoročni uticaj na koštane manifestacije u GB.

Patofiziološki mehanizam nastanka koštanih manifestacija u GB još uvek je nedovoljno razjašnjen, a iste imaju za posledicu smanjenje funkcijske sposobnosti i kvaliteta života pacijenta. Rana dijagnoza koštanih promena u pacijenata sa GB ključ je za dobre terapijske odluke i što raniju primenu istih.

Ključne reči: Gaucherova bolest, glukocerebrozidaza, koštane manifestacije, enzimska terapija

¹ Odeljenje za endokrinologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički centar Crne Gore, Podgorica, Crna Gora.

² Medicinski fakultet, Univerzitet Beograd, Beograd, Srbija.

³ Klinika za hematologiju, Klinički centar Crne Gore, Podgorica, Crna Gora.

⁴ Odeljenje za endokrinologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički centar Crne Gore, Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore, Podgorica, Crna Gora.

Gaucherova bolest

Gaucherova bolest (GB) je redak nasledni poremećaj, ali ujedno najčešći lizozomalni poremećaj deponovanja. Nazvana je prema francuskom lekaru Philippe Charles Ernest Gaucheru, koji ju je prvi opisao 1882. godine (1). GB uzrokuje autozomno recesivni nasledni defekt u sintezi enzima glukocerebrozidaze (GBA) što uzrokuje manjak ili potpuni nedostatak aktivnosti tog enzima. Glukocerebrozidaza je enzim koji se nalazi u skoro svim ćelijama i neophodan je za razgradnju lipida glukocerebrozida. Bolest se javlja sa učestalošću u 1 od 850 rođenih Aškenazi Jevreja (2), a 1 na 40.000 u nejevrejskoj populaciji (3). Posledica nedostatka aktivnosti GBA je nakupljanje glikosfingolipida glukozilceramida (GL-1) i glikozilsfingozina (LysoGL-1) u lizozomima mononuklearnih fagocita (2), a mutacije u GBA genu manifestuju se različitom kliničkom slikom (4). Shodno prisustvu ili odsustvu neuroloških simptoma i njihovoj progresiji izdvajaju se tri tipa GB. Tip 1 GB je neneuropatski tip bolesti, tip 2 GB akutni neuropatski i tip 3 GB hronični neuropatski tip bolesti.

Pacijenti sa tipom 1 GB najčešće se prezentuju bezbolnom splenomegalijom, anemijom i trombocitopenijom, ali često se žale na hronični umor, imaju hepatomegaliju sa očuvanim ili abnormalnim testovima funkcije jetre, bol u kostima ili patološke frakture, a kao posledicu trombocitopenije skloni su krvarenjima (5). Ranija dijagnoza je povezana sa lošijom prognozom. U beloj populaciji 20 godina je prosečni uzrast dijagnostikovanja bolesti, ali bolest ima bimodalan oblik ispoljavanja od 10. do 15. godine i oko 25. godine. I dok su u kliničkoj slici mlađih pacijenata zastupljenije visceromegalija i citopenija, kod starijih dominiraju koštane promene, dovodeći do razaranja aksijalnog i perifernog skeleta. Oštećenja nastaju najverovatnije usled infiltracije kostne srži Gaucherovim ćelijama, makrofagima koji sadrže lipide, a koji mogu da dovedu do razaranja kortikalne kosti. Često se, pored zahvatanja kostne srži, vide i promene, najčešće na femuru i kičmenim pršljenovima, u smislu smanjenja koštane gustine do nivoa osteoporoze.

Tip 2 GB je redak, sa letalnim ishodom u prve dve godine života (6). Može se manifestovati na rođenju ili tokom detinjstva, a karakteriše ga brza progresija neurodegenerativnih manifestacija sa ekstenzivnim zahvatanjem unutrašnjih organa.

Tip 3 GB karakteriše se neurološkim simptomima koji sporo progrediraju, splenomegalijom i/ili hepatomegalijom, skeletnim malformacijama, anemijom, respiratornim poremećajima, ali obično dožive odraslo doba (7). Zastupljen je među Švedanima.

Merenje aktivnosti GBA u leukocitima periferne krvi i nalaz manje od 15% srednje normalne aktivnosti uz mutaciju GBA gena, smeštenog na hromozomu 1q21, potvrđuje dijagnozu GB. U laboratorijskim analizama mogu se naći i povišeni parametri jetre, angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE), feritina. Hitotriozidaza je klinički marker GB, a proizvode je Gaucherove ćelije (8). Pokazane su i mutacije u aktivatoru enzima, sapozinu C (9). Najčešće mutacije u Aškenazi Jevreja su N370S,

84GG, L444P i IVS2+1G (10, 11), dok su mutacije N370S i L444P česte i u jevrejskoj i nejevrejskoj populaciji. Homozigote za L444P karakteriše pojava neuropatske bolesti, dok mutacije makar jednog alela N370S obično prevenira razvoj istih (12).

Terapija nadoknade enzima ili enzimska terapija (ET) indikovana je kod pacijenata sa tipa I GB koji imaju anemiju, trombocitopeniju, skeletne malformacije ili visceromegaliju (10). Primena oralne terapije zasnovana je na inhibiciji glukozilceramid sintaze, i deluje kao terapija redukcijom supstrata (SRT), a primenjuju se miglustat (Zavesca) i eliglustat (Cerdelga). Simptomatska terapija citopenija i hirurgija i dalje imaju važno mesto u terapiji GB, dok je od uvođenja ET splenektomija retko potrebna. ET uključuje imiglucerazu (Cerezyme), velaglucerazu alfa (VPRIV) i taliglucerazu alfa (Elelyso), koji ostvaruje dobre rezultate prvenstveno na visceralne i hematološke manifestacije GB, dok skeletne malformacije imaju sporiji odgovor na terapiju, plućne promene su skoro rezistentne, a nije uočeno poboljšanje neuroloških simptoma na ET (13).

Koštane manifestacije u Gaucherovoj bolesti

Promene na kostima su česte kod GB kod 70–100% pacijenata sa GB tip I i III (14). Kičma, karlica i dijafize femura i humerusa su često zahvaćene. Sam mehanizam nastanka promena na kostima nije razjašnjen, ali je moguće objašnjenje simptoma i koštanih manifestacija infiltracija kostne srži Gaucherovim ćelijama, smanjenje aktivnosti progenitornih ćelija kostne srži i izmene aktivnosti osteoblasta i osteoklasta. Nakupljanje glukocerebrozida u kostnoj srži dovodi do progresivnog širenja crvene kostne srži spolja, tako da se uočavaju polja sa vitalnom kostnom srži i sa delom gde postoji nekrotična i avitalna srž (15). Zamenom žute crvenom srži na periferiji dolazi do promene vaskularnosti i pojave tromboze izazvane Gaucherovim ćelijama, dok nakupljanje glukocerebrozida dovodi do aktivacije makrofaga i zapaljenja koje utiče na aktivnost osteoklasta i osteoblasta (15). Polni hormone i hormoni štitaste i paraštitaste žlezde kontrolišu aktivnost osteoklasta. Aktivnost interleukina (IL) 10 inhibira aktivnost osteoblasta (16), dok IL-1b, IL-6 i faktor stimulacije kolonija makrofaga (M-CSF) povećavaju aktivnost osteoklasta i resorpciju kosti (16,17). Makrofagni inflamatorni protein (MIP)-1b je povišen kod osoba sa multiplim mijelomom, ali takođe i kod GB, a dovodi do resorpcije kosti (18), što je od značaja budući da pacijenti sa GB imaju povišen rizik za razvoj multiplog mijeloma. Prema Wenstrup i saradnicima, promene na kostima kod GB podeljene su u tri grupe: fokalne ireverzibilne lezije, kao što su osteonekroza i osteofibroza, lokalne reverzibilne lezije, kao što su koštani deformiteti, i generalizovana osteopenija (19).

Patološke promene na kostima se mogu klasifikovati i kao primarne, sekundarne i tercijarne. Primarne promene su obično reverzibilne i posledica su poremećene aktivnosti citokina i povećanja lokalnog pritiska. Kod sekundarnih promena, pored

povećanog lokalnog pritiska, kao posledica nakupljanja glukocerebrozida dolazi do poremećaja i vaskularizacije kosti, što dovodi do infarkta. Tercijarne promene nastaju usled pogoršanja sekundarnih promena pa zajedno spadaju u ireverzibilne koje se na ET ne popravljaju.

Koštane manifestacije kod GB javljaju se u više oblika kao: deformiteti, koštani infarkt, avaskularna nekroza, osteoskleroza i frakture nastale kao posledica osteopenije i osteoporoze, retko akutni osteomijelitis (15). Bolovi u kostima i zglobovima, kao i poremećaj funkcije zgloba najbolje se leče nadoknadom enzima. Erlenmajerovi deformiteti karakteristični su za distalni femur ili proksimalnu tibiju. Osteonekroza je najtipičnija koštana promena kod GB koja zahvata humerus ili femur. Klinički se javljaju bol, otok, lokalno crvenilo uz moguću povišenu temperaturu. Na RTG se obično vidi promena kao avaskularna nekroza ili koštani infarkti. Retko, može se javiti i osteomijelitis izazvan anaerobnim mikroorganizmima. Radiografski snimci su dovoljni da ukažu na dijagnozu. Kompjuterizovana tomografija (CT) je korisna kod uočavanja promena na zglobovima, dok je magnetna rezonanca (MRI) najbolja za uočavanje mogućih komplikacija kao što su infekcija, avaskularne nekroze i infarkt. Scintigrafija kosti je korisna metoda za razlikovanje osteomijelitisa od avaskularne nekroze (20). Tu je tehnika označena kao *quantitative chemical shift imaging* (QCSI), koja meri sadržaj masti u aksijalnoj kostnoj srži i procentualno zamenu iste Gauthierovim ćelijama (15). Osteodenzitometrija (DXA) ima centralnu ulogu u merenju koštane gustine, dok se biopsija kosti ne koristi u rutinskoj praksi osim ukoliko ne postoji sumnja na malignitet.

Gustina kosti je snižena kod osoba sa GB tip I i to je povezano sa N370S/84GG genotipom (21). Terapija bifosfonatima može da popravi gustinu kosti uz supstituciju vitamina D i kalcijuma, ali nema podataka o uticaju na rizik za nastanak fraktura. Katepsin K, lizozomalna cistein proteaza, uključen u resorpciju i remodelovanje kosti, predominantno je eksprimiran u osteoklastima. Povišen je u serumu osoba sa GB i doprinosi nastanku osteoporoze i lize kosti. Nakon ET dolazi do pada vrednosti katepsina K (22).

Pored ET i još nedovoljno podataka o učinku SRT, primena bifosfonata, hormone supstitucione terapije, raloksifena, kalcitonina, stroncijum-ranelata, paratiroidnog hormona je od velikog značaja. Ortopedske intervencije takođe imaju svoje mesto u terapiji koštanih manifestacija GB, dok je pokazano da splenektomija ima negativan dugoročni uticaj na koštane manifestacije u GB (23).

Zaključak

Koštane manifestacije u GB nastaju složenim i još nedovoljno razjašnjenim patofiziološkim mehanizmima. Promene na kostima koje se javljaju u sklopu GB bitno utiču na funkcijsku sposobnost i smanjuju kvalitet života pacijenta. Rana dijagnoza

koštanih promena u pacijenata sa GB ključ je za dobre terapijske odluke i što raniju primenu istih.

REFERENCE:

1. Gaucher P. Thesis, Doctor of Medicine. Octave Doin; Paris, France: 1882. On primary epithelioma of the spleen: idiopathic hypertrophy of the spleen without leukemia.
2. Mistry PK, Liu J, Sun L, Chuang W-L, Yuen T, Yang R, et al. Glucocerebrosidase 2 gene deletion rescues type 1 Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111: 4934–9.
3. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*. 2000;160: 2835e43.
4. Grabowski GA. Gaucher disease and other storage disorders. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2012; 2012: 13–8.
5. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, Mistry P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med*. 2005; 7: 105–10.
6. Laks Y, Passwell J. The varied clinical and laboratory manifestations of type II Gaucher's disease. *Acta Paediatr Scand*. 1987; 76: 378–80.
7. Dreborg S, Erikson A, Hagberg B. Gaucher disease--Norrbottnian type. I. General clinical description. *Eur J Pediatr*. 1980; 133(2): 107–18.
8. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J. Clin. Investig*. 1994; 93: 1288–1292.
9. Tamargo RJ, Velayati A, Goldin E, Sidransky E. The role of saposin C in Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2012; 106(3): 257–63.
10. Koprivica V, Stone DL, Park JK, Callahan M, Frisch A, Cohen IJ, et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am J Hum Genet*. 2000; 66: 1777–86.
11. Beutler E. Gaucher disease: multiple lessons from a single gene disorder. *Acta Paediatr Suppl*. 2006; 95: 103–9.
12. Linari S, Castaman G. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015; 12(2): 157–64.
13. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(2), pii: E441.
14. Pastores GM, Meere PA. Musculoskeletal complications associated with lysosomal storage disorders: Gaucher disease and Hurler-Scheie syndrome (mucopolysaccharidosis type I). *Curr Opin Rheumatol*. 2005; 17: 70–8.
15. Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr*. 2010; 160: 609–624.

16. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM, Rushton N, Cox TM. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *QJM*. 1997; 90: 19–25.
17. Barak V, Acker M, Nisman B, Kalickman I, Abrahamov A, Zimran A, Yatziv S. Cytokines in Gaucher's disease. *Eur Cytokine Netw*. 1999; 10: 205–210.
18. Abe M, Hiura K, Wilde J, Moriyama K, Hashimoto T, Ozaki S, et al. Role for macrophage inflammatory protein (MIP)-1a and MIP-1b in the development of osteolytic in multiple myeloma. *Blood*. 2002; 100: 2195–2302.
19. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol*. 2002; 75 (Suppl 1): A2-12.
20. Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol*. 2002; 75(Suppl 1): A13–A24.
21. Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in Type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res*. 1996; 11: 1801–7.
22. Moran MT, Schofield JP, Hayman AR, Shi GP, Young E, Cox TM. Pathologic gene expression in Gaucher disease: up-regulation of cysteine proteinases including osteoclastic cathepsin K. *Blood*. 2000; 96: 1969–1978.
23. Schiffmann R, Mankin H, Dambrosia JM, Xavier RJ, Kreps C, Hill SC, et al. Decreased bonedensity in splenectomized Gaucher patients receiving enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis*. 2002; 28: 288–96.