

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review****Zarys objawów klinicznych, leczenia oraz trudności w rozpoznawaniu choroby Gauchera***An outline of clinical manifestations, treatment and causes of diagnostic pitfalls in Gaucher disease*Alicja Markuszewska-Kuczyńska¹, Maciej Machaczka^{1,2,*}¹Hematology Center Karolinska, Karolinska University Hospital Huddinge, Head: dr med. Christina Löfgren, Stockholm, Sweden²Division of Hematology, Department of Medicine at Huddinge, Karolinska Institutet, Head: prof. dr med. Jan Bolinder, Stockholm, Sweden

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 04.02.2015

Zaakceptowano: 16.02.2015

Dostępne online: 28.02.2015

Słowa kluczowe:

- choroba Gauchera
- objawy kliniczne
- biopsja aspiracyjna
- cytomorfologia
- pułapki diagnostyczne
- leczenie

Keywords:

- Gaucher disease
- Clinical symptoms
- Aspiration biopsy
- Cytomorphology
- Diagnostic pitfalls
- Treatment

A B S T R A C T

Gaucher disease, a rare autosomal recessive disorder caused by the deficient activity of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase, can be difficult to diagnose in the absence of a known affected family member. This is particularly true in non-Jewish patients with mild phenotypes due to the incomplete awareness of signs and symptoms of Gaucher disease among physicians (e.g., internists). Here, we present an outline of clinical manifestations of Gaucher disease with a particular focus on hematologic symptoms. A historical outline of Gaucher disease and currently available treatment options for this disorder are briefly summarized. Last but not least, we present issues related to possible diagnostic pitfalls in non-neuropathic patients with an undiagnosed Gaucher disease.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Hematology Center Karolinska, M54, Karolinska University Hospital Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden. Tel.: +46-8-585 826 63; fax: +46-8-774 87 25.

Adres email: maciej.machaczka@ki.se (M. Machaczka).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.009>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Choroba Gauchera (*Gaucher disease*) jest heterogennym schorzeniem, które w najcięższych postaciach może objawiać się zgonem w życiu płodowym albo jako ostro postępująca, nieuleczalna choroba neurodegeneracyjna ośrodkowego układu nerwowego (OUN) prowadząca do zgonu pacjenta w pierwszych latach życia [1–3]. Z drugiej strony, u części pacjentów choroba Gauchera ma przebieg łagodny lub bezobjawowy do wieku dorosłego, a nawet przez całe życie [3–6].

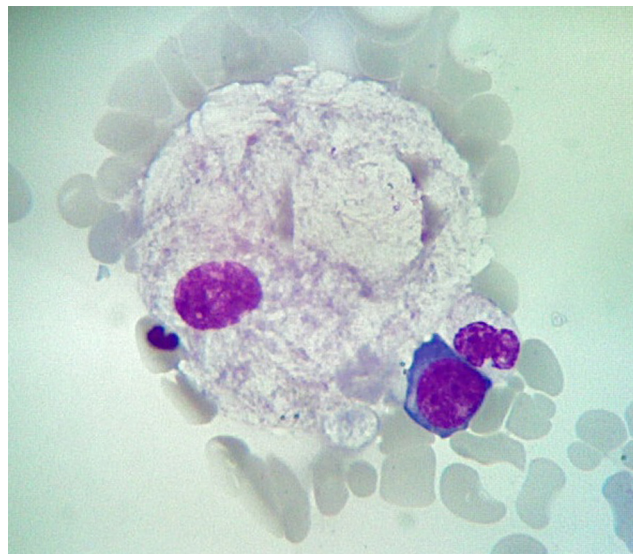
Choroba Gauchera jest wrodzoną lizosomalną chorobą spichrzeniową, powodowaną przez niedostateczną aktywność enzymu lizosomalnego glukocerebrozydazy, zależną od dziedziczonych autosomalnie recesywnie mutacji genu *GBA1* (1q21) [2, 3]. Rolą biologiczną glukocerebrozydazy jest rozkład substancji tłuszczowej glukocerebrozydu, która stanowi istotny składnik błon komórkowych [2, 7]. Obniżenie aktywności glukocerebrozydazy na skutek choroby Gauchera prowadzi do rozpoczęcia procesu spichrzenia nierozłożonego glukocerebrozydu w komórkach [3]. Proces ten zachodzi w różnych tkankach i organach w niejednakowym stopniu, a najbardziej wyrażony jest w układzie monocytów-makrofagów z powodu ich aktywności fagocytarnej. Makrofagi wypełnione glukocerebrozydem nazywa się „komórkami Gauchera” [2, 3]. Komórki Gauchera barwią się lekko zasadochłonne, mają stosunkowo duże rozmiary (20–100 μm średnicy), ekscentrycznie położone jądro komórkowe oraz piankową i pofałdowaną cytoplazmę (Ryc. 1) [3]. Komórki te naciekają różne organy, powodując ich powiększenie (śledziona, wątroba) oraz niewydolność (szpik kostny, układ kostny) [8–10].

Podobnie jak w przypadku innych chorób rzadkich, rozpoznanie choroby Gauchera może być bardzo trudne, a ustalenie ostatecznej diagnozy opóźnione o wiele lat [3]. Dotyczy to szczególnie postaci choroby o łagodniejszym fenotypie, które nie ujawniają się we wczesnym dzieciństwie, lecz w późniejszym okresie życia chorego, a zwłaszcza takich, których pierwsze objawy kliniczne stają się widoczne dopiero w wieku dorosłym.

Rys historyczny najważniejszych odkryć w chorobie Gauchera

Pierwszy opis choroby został wykonany przez Philippe Gauchera w 1882 roku w Paryżu [11]. Na zakończenie swych studiów medycznych Gaucher opublikował rozprawę doktorską, w której opisał wyniki sekcji zwłok młodej kobiety zmarłej z niejasnych powodów. W badaniu mikroskopowym jej znacznie powiększonej śledziona Gaucher zauważył obecność charakterystycznych dużych komórek i podejrzewał, że chodzi o pierwotny nowotwór śledziona. Jak się jednak później okazało, były to komórki zmienionych chorobowo makrofagów, które z biegiem czasu nazwano jego nazwiskiem.

W 1905 roku Brill, Mandelbaum i Libman wprowadzili do literatury medycznej termin „choroba Gauchera” i na podstawie badań rodzinnych stwierdzili, że dziedziczy się ona



Ryc. 1 – Komórka Gauchera w preparacie cytologicznym uzyskanym metodą biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego (barwienie Wrighta)

Fig. 1 – Gaucher cell in the bone marrow aspirate smear (Wright's stain)

autosomalnie recesywnie [12]. Następnie Aghion w swojej rozprawie doktorskiej opublikowanej w roku 1934 w Paryżu dostarczył dowodów na to, że substancją spichrzaną w chorobie Gauchera jest glukocerebrozyd [13]. W 1965 roku Brady, Kanfer i Shapiro opublikowali dane świadczące o tym, że rozwój choroby Gauchera zależy od niedostatecznej aktywności glukocerebrozydazy [14]. W 1983 roku Barneveld ze współpracownikami zlokalizował na długim ramieniu chromosomu 1 (1q21) gen *GBA1*, którego mutacje są przyczyną choroby Gauchera [15].

Przez długie lata choroba Gauchera pozostawała nieuleczalna, a chorzy o fenotypach, które współcześnie można by uznać za stosunkowo łagodne, umierali w dramatycznych okolicznościach z powodu przede wszystkim powikłań okolicznych, niewydolności wątroby lub uszkodzenia płuc [12, 16–18]. Jedynym sposobem na przedłużenie życia chorego było wykonanie splenektomii, co było oczywiście tylko rozwiązaniem czasowym. Dopiero w 1982 roku Groth i Ringdén z zespołem wykonali w Sztokholmie pierwsze w świecie udane przeszczepienie allogenicznego szpiku kostnego (*allogeneic bone marrow transplantation; allo-BMT*) w chorobie Gauchera i wykazali, że jest to skuteczna i trwała metoda leczenia tej choroby [19]. Dziewczynka otrzymała szpik od swego zdrowego brata, a jej leczenie wywołało wielkie zainteresowanie w świecie i poskutkowało próbami leczenia innych wrodzonych chorób metabolicznych za pomocą allo-BMT. Wzmiankowana pacjentka żyje do tej pory, a w ciągu ostatnich lat znajduje się pod opieką współautora (M. Machaczka).

Pod koniec XX wieku opracowano metody terapii medycznej choroby Gauchera. W 1991 roku Barton i wsp. opublikowali pierwsze wyniki leczenia z zastosowaniem

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328120>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328120>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)