

Choroba Gauchera – objawy i leczenie

Gaucher's disease – ocular manifestation and treatment

Erita Filipek, Bronisława Koraszewska-Matuszewska

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Dziecięcej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bronisława Koraszewska-Matuszewska

Summary: Gaucher's disease is the most common lysosomal storage disorder due to a deficiency of glucocerebrosidase activity. It leads to an accumulation of glukosylceramide within the cells of the the reticuloendothelial system. Gaucher's disease is divided into three subtypes based on clinical symptoms. Type I – nonneuronopathic – chronically progressive in adulthood, type II – acute neuronopathic – infantile form lead up to the difficult damage nervous system, and type III – juvenile form – subacute neuronopathic. The aim of this paper is to present the typical ocular symptoms which occurred in the disease. Gaucher's disease is the lysosomal storage disorder which is treated by enzyme replacement therapy.

Słowa kluczowe: choroba Gauchera, objawy oczne, leczenie.

Key words: Gaucher's disease, ocular symptoms, treatment of Gaucher's disease.

Przez pojęcie genetycznie uwarunkowanych zaburzeń metabolicznych rozumie się występującą u dziecka, wrodzoną nieprawidłowość w cyklu reakcji metabolicznych. Zaburzenia te mogą dotyczyć przemiany aminokwasów i białek, węglowodanów, tłuszczów, barwników (np. porfiryn), hormonów i innych. Ich podstawę stanowi brak lub niedostateczna aktywność enzymu katalizującego poszczególne ogniwa cyklu metabolicznego, co doprowadza z jednej strony do deficytu, z drugiej zaś do występowania nadmiaru – spichrzenia – wadliwie metabolizowanego substratu czy też nieprawidłowych elementów powstałych w wyniku zaburzeń cyklu metabolicznego. Wiele z uwarunkowanych genetycznie zaburzeń metabolicznych u dzieci pozostaje w ścisłym związku ze zmianami w układzie nerwowym, co wynika z bardzo dużej wrażliwości tkanki nerwowej na wszelkie zaburzenia mające miejsce w okresie rozwoju ustroju dziecka. Dlatego większość spośród tych zaburzeń manifestuje się klinicznie wieloma objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego, np. opóźnieniem rozwoju psychoruchowego, powstawaniem zespołów demielinizacyjnych, objawami uszkodzenia dróg piramidowych czy zaburzeniami narządu wzroku (1).

Choroba Gauchera jest najczęstszą, genetycznie uwarunkowaną, lizosomalną chorobą spichrzeniową. Jest to rodzinne, dziedziczone autosomalnie recesywne zaburzenie przemiany lipidowej. U chorych występuje znaczne obniżenie aktywności lizosomalnej β -glukocerebrozydazy (kwaśnej β -glukozydazy; EC3.2.1.45), hydrolizującej glukozę od ceramidu. Defekt ten prowadzi do gromadzenia się w lizosomach komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego nierozłożonego substratu, którym jest glukozylceramid. Choroba Gauchera może być również spowodowana brakiem aktywatora dla β -glukocerebrozydazy (ang. sphingolipid activator protein C – SAP C). Chorobę tę opisał w 1882 r. we Francji Filip Gaucher, on też zidentyfikował charakterystyczne dla choroby „komórki piankowate”, które nazwane zostały jego nazwiskiem. Są one makrofagami wypełnionymi spichrzonym glukozylceramidem i „włóknistą” cytoplazmą. Komórki Gauchera naciekają wątrobę, śledzionę, szpik, węzły

chłonne, a w mózgu gromadzą się w przestrzeniach Virchowa-Robina. Podobne komórki mogą występować również w innych sfingolipidozach, np. w chorobie Niemann-Picka, jednak w chorobie Gauchera są najliczniejsze. Makrofagi, których lizosomy obciążone są spichrzonym glukozylceramidem, wytwarzają substancje powodujące wzmożoną ich proliferację, jak również substancje cytotoksyczne, zwłaszcza dla neuronów (ryc. 1).

Choroba Gauchera rozpoznawana jest wśród wszystkich grup etnicznych, ale znamienne częściej występuje wśród populacji Żydów aszkenazyjskich, gdzie nosicielem zmutowanego genu jest co dziesiąta osoba, podczas gdy w populacji nieżydowskiej – co setna.

W Polsce w latach 1975–2005 rozpoznano 54 przypadki. Choroba spowodowana jest mutacją znajdującego się na chromosomie 1p.21 genu kodującego enzym β -glukocerebrozydazę. Znanych jest około 40 mutacji tego genu, najczęstsze to: N370S, L444P, R436C, 84GG, IVS2 (za: 2).

Istnieją trzy główne postaci kliniczne choroby Gauchera. Podstawowe kryteria różnicujące poszczególne typy to zajęcie układu nerwowego i dynamika rozwoju zmian klinicznych.

Typ I jest postacią przewlekłą dorosłych, nieneuronopatyczną, najczęściej występującą, cechującą się głównie powiększeniem wątroby i śledziony, znaczną niedokrwiistością i uszkodzeniami kości. U części chorych nasilenie objawów jest niewielkie, a u około 20-25% choroba ma przebieg bezobjawowy. W typie I nie obserwuje się objawów neurologicznych, ale należy pamiętać o możliwości rozpoznania choroby Gauchera u pacjentów z wcześniej występującymi objawami parkinsonizmu i oporności na standardowe leczenie przeciwparkinsonowskie, a w szczególności z obecną hepatosplenomegalią, limfadenopatią, leukopenią i małopłytkowością (3).

Typ II jest postacią ostrą niemowlęcą, neuronopatyczną, w której już w pierwszych miesiącach życia, a nawet bezpośrednio po urodzeniu, występują zaburzenia rozwoju psychoruchowego dziecka, głuchota, wyniszczenie, powiększenie wątroby i śledziony, węzłów chłonnych, zrzutowienie kości,

leukopenia, małopłytkowość. Następuje szybkie uszkodzenie OUN, prowadzące do niedowładów, zespołu otępiennego, objawów odmłodzeniowych i zgonu dziecka przed ukończeniem 1. roku życia.

Typ III jest postacią młodzieńczą, określaną jako podostra neuronopatyczna, łączącą w sobie cechy przewlekłej postaci dorosłych z powoli postępującymi zaburzeniami neurologicznymi. Dominującym objawem jest splenomegalia. Ponadto występuje powiększenie wątroby, uszkodzenie szpiku, zmiany kostne o charakterze osteoporozy z tendencją do samoistnych złamań, nacieki w mózgu, upośledzenie rozwoju fizycznego, zaburzenia oczne, niewielkiego stopnia deficyt umysłowy.

W typie III wyróżnia się dwa podtypy: A i B. Podtyp A charakteryzuje się dość szybkim postępem zmian degeneracyjnych OUN i zgonem w 2., 3. roku życia. Jest to postać o nieco łagodniejszym i wolniejszym przebiegu niż typ II. W podtypie B objawy mogą mieć różne nasilenie i być dość dyskretne, co może powodować zaszeregowanie pacjentów do typu I. W typie III wyróżnia się ponadto postać Norrbottnian, występującą wśród Szwedów.

Niezależnie od typu choroby pierwszym charakterystycznym objawem jest powiększenie śledziony, nawet 15-, 20-krotne, niepowodujące dolegliwości bólowych. Drugim objawem jest powiększenie wątroby, ale nie tak znaczne jak śledziony; mogą w niej występować procesy włóknienia, jednak rzadko stwierdza się uszkodzenie funkcji komórki wątrobowej. Zajęcie śledziony i szpiku powoduje osłabienie hemopoety oraz nadmierny rozpad krwinek, prowadzący często do niedokrwistości aplastycznej. W wyniku małopłytkowości mogą występować nawet masywne krwawienia i wylewy. W układzie oddechowym obserwuje się zmiany pod postacią zwłóknienia śródmiąższowego płuc, co w konsekwencji prowadzi do przewlekłego serca płucnego. Do zmian kostnych należą: aseptyczna martwica kości, zaburzenia modelowania kości oraz zapalenia kości, będące prawdopodobnie wynikiem naciekania szpiku i osteoklastów komórkami Gauchera. Dochodzić może do patologicznych złamań nawet w wyniku błahych urazów. Zmiany skórne mają wygląd żółtawych pigmentacji. U dzieci obserwuje się również opóźniony rozwój fizyczny, niedobór wzrostu i masy ciała, opóźnienie dojrzewania, co w połączeniu z obecnością przyspieszonego OB, leukopenią, małopłytkowością, podwyższonym stężeniem fosfatazy kwaśnej może sugerować białaczkę, chorobę Hodgkina, inne choroby nowotworowe, niedokrwistość, chorobę Perthesa, Wolmana lub Niemann-Picka, a nawet nabyty zespół braku odporności.

Diagnostyka choroby Gauchera powinna być oparta na badaniach laboratoryjnych, punkcji aspiracyjnej szpiku kostnego, trepanobiopsji, biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej śledziony. Potwierdzeniem jest oznaczenie aktywności β -glukocerebrozydazy niższej lub równej ok. 30% wartości prawidłowych w leukocytach krwi obwodowej lub hodowanych fibroblastach skóry. Bardzo czułym wskaźnikiem niedoboru aktywności β -glukozydazy jest aktywność chitotriozydazy (enzymu wytwarzanego prawdopodobnie przez nadmiernie proliferujące makrofagi – komórki Gauchera), która jest u chorych ponad 600-krotnie wyższa niż u zdrowych (2). W badaniach cytogenetycznych wykazanie obecności jednej ze znanych mutacji genu kodującego β -glukocerebrozydazę potwierdza chorobę Gauchera.

Objawy oczne

W badaniu okulistycznym może występować obniżenie ostrości wzroku; reakcje źrenic, widzenie barw, pole widzenia, angiografia fluoresceinowa i ERG – mogą być prawidłowe. Obserwacje Eriksona i Wahlberga wykazały, że wśród pacjentów z typem Norrbottnian często występowała krótkowzroczność (4).

Zmiany oczne mogą się objawiać zaburzeniami okoruchowymi o charakterze:

- oftalmoplegii,
- ruchów sakadowanych (urywanych) w poziomie, ale też i we wszystkich kierunkach,
- apraksji okoruchowej pod postacią zaburzeń skojarzonego spojrzenia w bok,
- porażenia skojarzonego spojrzenia w bok z ruchami sakadowanymi,
- uciekania oczu ku górze podczas mrugania,
- porażenia nerwu VI,
- zez.

Zmiany spojówkowe mają wygląd klinowatego, żółto-brązowego guzka – tłuszczka (*pinguecula*). W odcinku przednim można obserwować białe depozyty w śródbłonku rogówki, kącie rogówkowo-twardówkowym i brzegu źrenicznym, zmętnienia lub złogi istoty właściwej rogówki, blizenki i prąжки Vogta, pęknięcia w błonie Bowmana i Descemeta, stożek rogówki. Nacieki w kącie rogówkowo-twardówkowym mogą być przyczyną wzrostu ciśnienia śródgałkowego. W ciele szklistym można wykazać liczne męty.

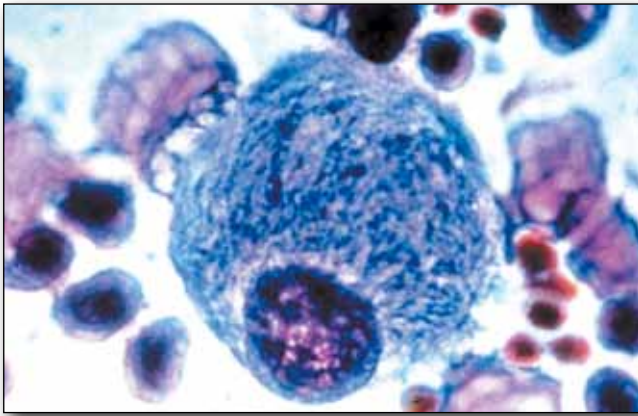
Zmiany w dnie oczu charakteryzuje polimorfizm:

1. nieregularne żółto-białe rozproszone plamki,
2. białe plamki („kule bawełny”) wielkością dochodzące do 500 μ m, pokrywające naczynia krwionośne,
3. liczne kredowobiałe, plamkowate nacieki mające tendencję do zlewania się w duże ogniska wyglądające jak „kraterki księżycowe”,
4. wylewy do siatkówki w pobliżu kredowych ognisk, wyglądające jak czerwono-biała kokarda,
5. zmiany dochodzą aż do dołka, ale sam dołek pozostaje wolny,
6. rzadko: obraz „wiśniowej” plamki,
7. cechy atrofii nerwów wzrokowych.

Ryciny 2. i 3. przedstawiają obraz dna oka wziernikowy i w angiografii fluoresceinowej pacjentki, u której w 8. roku życia rozpoznano chorobę Gauchera.

Autorzy najczęściej opisują zaburzenia okoruchowe pod postacią ruchów sakadowanych, którym mogą towarzyszyć inne wyżej wymienione.

Cogan (5, 6) opisuje dzieci, u których porażenie skojarzonego spojrzenia w bok objawiało się ruchami sakadowanymi – przy odwróceniu głowy lub ciała w prawą lub lewą stronę oczu ustawiały się przeciwnie, wykonując łukowaty ruch ku górze o odchyleniu nawet do 20°. Mruganiu powiek towarzyszył łukowaty zwrot oczu ku górze. Miller także opisywał brak ruchu skojarzonego w bok, King obserwował u jednego pacjenta ruchy sakadowane we wszystkich kierunkach i postępującą padaczkę miokloniczną, a Tripp dodatkowo zaburzenia przedsiolkowe (za: 6). Tsai i wsp. (7) wykazali apraksję okoruchową u 10-letniego chłopca pod postacią zaburzenia skojarzonego spojrzenia w bok, które polegało na tym, że przy próbie spojrzenia i odwró-



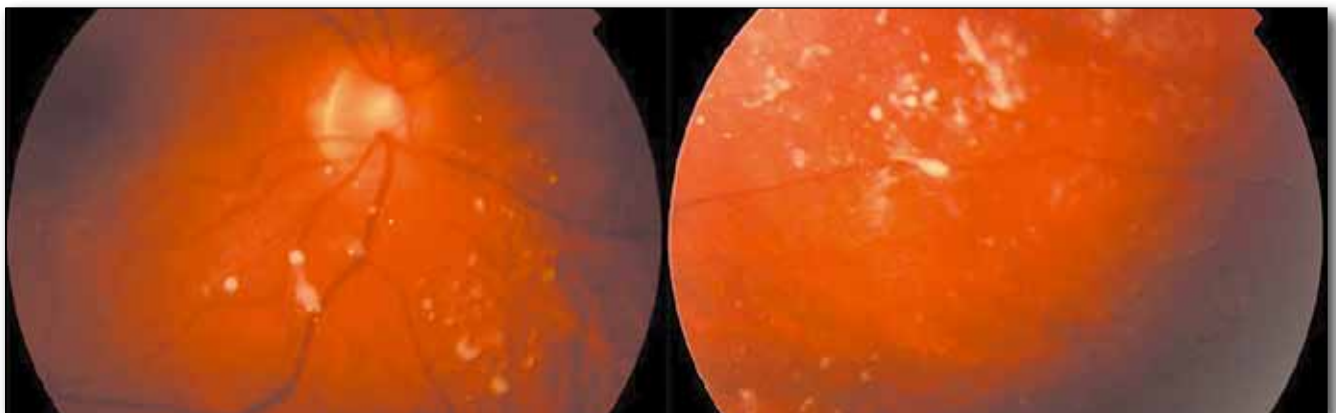
Ryc. 1. Komórka Gauchera – punktát ze szpiku kostnego.
Fig. 1. Gaucher cell (bone marrow aspirate).

ceniu głowy w prawą lub lewą stronę oczy wykonywały ruch w stronę przeciwną. Gdy pacjent był w głębokiej śpiączce jego oczy były ustawione rozbieżnie, ale gdy jego stan się poprawił, oczy ustawione były w pozycji neutralnej.

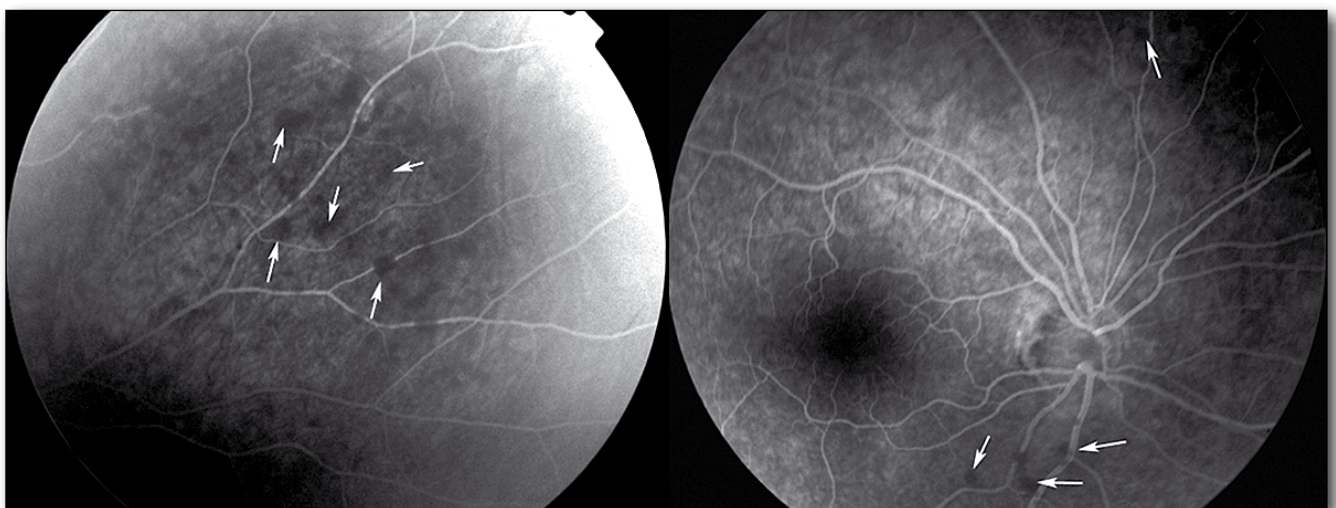
Prace dotyczące ruchów sakadowanych badanych za pomocą jednoczesnej dwuskroniowej elektrookulografii wyka-

zały, że mają one podobną sekwencję trwania do szybkiej fazy oczopląsu optokinetycznego (8). Uszkodzenie prowadzące do nieprawidłowych ruchów gałek ocznych może być usytuowane w pniu mózgu, mózdku, zwojach podstawy lub nowej korze. Pośmiertne badania Büttnera-Ennevera i wsp., wykazujące gęstą gliozę w szwie nakrywki, sugerują przerwanie neuronów i skrzyżowanych włókien hamujących, co powoduje generowanie ruchów sakadowanych poziomych. Progresa choroby narusza pęczki nerwu odwodzącego i jest przyczyną porażenia odwodzenia (za: 8). Objawy obserwowane w biomikroskopie są różnorodne. Zmiany spojówkowe mają wygląd klinowatego, żółto-brązowego guzka – tłuszczczyka (*pinguecula*), umiejscowionego w okolicy rąbka rogówki od strony skroniowej bądź nosowej. Histologicznie tłuszczczyki mogą zawierać komórki Gauchera i są patognomiczne dla tej choroby (9).

Sasaki i Tsukahara (10) opisują rodzeństwo 2 chłopców z chorobą Gauchera (rodzice nie byli spokrewnieni) o typowych objawach klinicznych. W badaniu okulistycznym stwierdzili obniżenie ostrości wzroku, reakcje źrenic prawidłowe, widzenie barw prawidłowe, pole widzenia prawidłowe, również angiografia fluoresceinowa i ERG prawidłowe. Podczas badania w biomikroskopie widoczne były białe depozyty w śród-



Ryc. 2. Choroba Gauchera – obraz wziernikowy dna oka.
Fig. 2. Gaucher disease – ophthalmic picture.



Ryc. 3. Choroba Gauchera – obraz dna oka w angiografii fluoresceinowej.
Fig. 3. Gaucher disease – fluorescein angiography picture.

blonku rogówki, kącie rogówkowo-twardówkowym i brzegu żrenicznym. W ciele szklistym widoczne były liczne męty, przypominające „kule bawełny”, na dnie oka zaś nieregularne żółto-białe rozproszone plamki. Nacieki rogówkowe i w kącie komory przedniej zależą od czasu trwania choroby, mogą być przyczyną utrudnienia odpływu cieczy wodnistej oraz wzrostu ciśnienia śródgałkowego.

Salgado-Borges i wsp. (11) opisują występowanie krótkowzroczności i stożka rogówki w rodzinie z chorobą Gauchera. W rogówce, w centralnej części, widoczne były blizenki i prążki Vogta, pęknięcia w błonie Bowmana i Descemeta, ziarniste lub mikrowłókienkowe depozyty oraz liczne keratocyty z wakuolami lub ciemnymi wtrętami w cytoplazmie. Autorzy uważają, że różnice morfologiczne w keratocytach u pacjentów z wykrytym deficytem enzymatycznym i zaburzeniami metabolizmu glikolipidów mogą być znacznikiem choroby Gauchera.

Stark (12) opisuje pacjenta z postacią młodzieńczą choroby Gauchera, o długim okresie obserwacji, który wynosił 11 lat. Uważa on, że zmiany siatkówkowe są właśnie charakterystyczne dla tej postaci. Obserwował liczne kredowobiałe, plamkowate nacieki rozrzucone na powierzchni siatkówki bezpośrednio przy naczyniach, mające tendencję do zlewania się w duże plamy, dochodzące aż do dołka, podczas gdy sam dołek pozostawał wolny. Wylewy do siatkówki w kształcie kokard, które po 2-3 miesiącach resorbują się, połyskują białawo i potem wyglądają jak tamte nacieki. Jak większość autorów nie obserwował „wiśniowej” plamki, miała ona raczej barwę różowo-brązową.

Cogan (5, 6) w dnie oczu najczęściej widział białe plamki, określane jako „kule bawełny”, wielkością dochodzące do 500 μm , pokrywające naczynia krwionośne, a plamkę – bardziej szarawą. Natomiast Rosenthal i wsp. (13) u 51-letniego pacjenta z typem I choroby obserwowali uniesienie plamki, które było widoczne w USG-B, w angiografii fluoresceinowej wykazywało hipofluorescencję dołka z pierścieniowatym barwieniem dookoła, a w angiografii indocyjaninowej objawiało się uniesieniem nabłonka barwnikowego z okołodołkową neowaskularyzacją. Autorzy sądzą, że jest to prawdopodobnie wynikiem agregacji komórek Gauchera. W doniesieniu Sobol i wsp. (14) obserwowano cechy obustronnego zaniku nerwów wzrokowych.

W leczeniu choroby Gauchera od 1991 roku stosuje się z powodzeniem dożylnie podawanie łożyskowej glukocerebrydazy – Ceredazy (Genzyme), enzymu oczyszczonego i tak zmodyfikowanego, by mógł łatwiej dotrzeć do lizosomów makrofagów (2). Ceredazę stosuje się w dawkach 60 lub 30 jednostek/kg masy ciała w iniekcjach co 2 tygodnie. Leczenie Ceredazą stosuje się głównie u osób z typem I choroby Gauchera, ale wyniki leczenia osób z typem III są również obiecujące. Poprawa kliniczna w postaci zmniejszenia objętości śledziony i wątroby, ustąpienia bólów kostnych, poprawy dynamiki rozwoju fizycznego dzieci występuje już po 3-6 miesiącach. Normalizuje się też stężenie hemoglobiny i zmniejsza się nasilenie małopłytkowości. W razie niedokrwistości, leukopenii lub trombocytopenii albo gdy duże rozmiary śledziony powodują dyskomfort, uzasadnione może być wykonanie splenektomii lub przeszczepu szpiku kostnego. Niedokrwistość można leczyć przetoczeniami krwi. Prowadzone są również badania nad preparatem miglustat (Zavesca), obniżającym ilość powstającego glukozyliceramidu (15), a rozwiązaniem może być terapia genowa.

PIŚMIENNICTWO:

1. Michałowicz R., Ślęzak J.: *Choroby układu nerwowego dzieci i młodzieży*. PWN, Warszawa, 1983, 140-186.
2. Tyłki-Szymańska A.: *Choroba Gauchera – postępy w diagnostyce i leczeniu*. *Pediatrica Polska* 1996, LXXI, 12.
3. Machaczka M., Rucińska M., Jurczak W., Papla B., Czartoryska B., Skotnicki A. B.: *Choroba Gauchera I typu rozpoznana u pacjenta z zespołem Parkinsona oraz leukopenią i małopłytkowością*. *Acta Haematologica Polonica*, 1998, 29 (4), 515-521.
4. Erikson A., Wahlberg I.: *Gaucher disease – Norrbottnian type. Ocular abnormalities*. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)*, 1985 Apr., 63 (2), 221-225.
5. Cogan D. G., Chu F. C., Gittinger J., Lawrence T.: *Funda abnormalities of Gaucher disease*. *Arch. Ophthalmol.*, 1980 Dec., 98, 2202-2203.
6. Cogan D. G., Chu F. C., Reinhold D., Barranger J.: *Ocular motor sinus in some metabolic disease*. *Arch. Ophthalmol.*, 1981, 99, 1802-1808.
7. Tsai L. P., Sue W. C., Hwu W. L., Lin K. H., Wang T. R.: *Oculomotor apraxia in a case of Gaucher's disease with homozygous T1448C mutation*. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*, 1996 Jan.-Feb., 37 (1), 52-55.
8. Harris C. M., Taylor D. S. I., Vellodi A.: *Ocular motor abnormalities in Gaucher disease*. *Neuropediatrics*, 1999, 30, 289-293.
9. Petrohelos M., Tricoulis D., Kotsiras I., Vouzoukos A.: *Ocular manifestations of Gaucher's disease*. *Am. J. Ophthalmol.*, 1975 Dec., 80 (6), 1006-1010.
10. Sasaki T., Tsukahara S.: *New ocular findings in Gaucher's disease: a report of two brothers*. *Ophthalmologica*, Basel 1985, 191, 206-209.
11. Salgado-Borges J., Silva-Araujo A., Lemos M. M., Sa-Miranda M. C., Abreu-Dias P., Tavares M. A.: *Morphological and biochemical assessment of the cornea in a Gaucher disease carrier with keratoconus*. *Eur. J. of Ophthalmol.*, 1995, 5 (2), 69-74.
12. Stark H.: *Über Augenveränderungen beim Morbus Gaucher*. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1983, 183, 216-220.
13. Rosenthal G., Wollstein G., Klemperer I., Yagev R., Lfshitz T.: *Macular changes in type I Gaucher's disease*. *Ophthalmic Surg. Lasers.*, 2000 Jul.-Aug., 31 (4), 331-333.
14. Sobol G., Mizia A., Pająk J., Madera-Buchta T., Woś H.: *Nietypowe złamanie kości jako przyczyna rozpoznania choroby Gauchera*. *Pediatrica Polska*, 2004, LXXIX, 5.
15. Elstein D., Holak C., Aerts J. M., van Weely S., Maas M., Cox T. M. et al.: *Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, N-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease*. *J. Inherit Metab. Dis.*, 2004, 27 (6), 757-766.

Praca wpłynęła do Redakcji 10.09.2005 r. (788).
Zakwalifikowano do druku 19.07.2006 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Erita Filipek
ul. Fliegera 18/14
40-060 Katowice