

„Choroba Gauchera - praca przeglądowa”



Oskar Krawczyk, Daria Sieniawska, Julia Sieniawska, Witold Krzemiński, Kinga Polityńska
Studenckie Koło Naukowe Genetyki Klinicznej
Opiekun: dr n. med. Antoni Pyrkosz

Abstrakt: Wprowadzenie:
Choroba Gauchera jest najczęstszą lizosomalną chorobą spichrzeniową. Jest spowodowana niedoborem enzymu glukocerebrozydazy, który rozkłada glukocerebrozyd, składnik błony komórkowej. Niedobór tego enzymu prowadzi do gromadzenia się glukocerebrozydu w lizosomach makrofagów w całym organizmie. Jest to choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Prowadzi do choroby wieloukładowej, której częstość występowania waha się od 1:30 000 do 1:50 000 w większości krajów. Dlatego tylko niewielka część lekarzy jest świadoma tej diagnozy, objawów, które powinny prowadzić do jej rozważenia, oraz dostępności konkretnych testów, które ją potwierdzają.
Cel:
Przedstawienie powikłań choroby Gauchera w aspekcie okulistycznym.
Materiały i metody:
Przebieg wiedzy z wykorzystaniem artykułów medycznych ze strony pubmed.
Analiza literatury:
Objawy kliniczne i objawy choroby Gauchera są niejednorodne. Rozpoznano ponad 30 mutacji w genie glukocerebrozydazy, a niektóre mutacje wydają się być powiązane z ekspresją konkretnego fenotypu choroby. Współczesną diagnostykę choroby Gauchera przeprowadza się albo poprzez określenie aktywności enzymatycznej w leukocytach krwi obwodowej, albo na podstawie analizy DNA. Istnieją trzy typy choroby Gauchera: typ 1 - najczęstszy - objawia się głównie objawami trzewnymi, hematologicznymi i kostnymi. Typy 2 i 3 są rzadsze i częściej wiążą się z dodatkowymi objawami neurologicznymi. Typowymi objawami są powiększenie wątroby i śledziony, choroby hematopoetyczne i dysfunkcje szkieletu spowodowane naciekiem śledziony i szpiku kostnego przez makrofagi obciążone glukocerebrozydami. Choroba Gauchera może wiązać się z następstwami okulistycznymi. Obejmują one zakres od zmian wewnątrzgałkowych do chorób obejmujących przydatki, nerwy obwodowe i mózg.
Wnioski: Choroba Gauchera jest również związana z chorobą Parkinsona i może zwiększać ryzyko nowotworów złośliwych. W związku z tym, że choroba ta zajmuje różne układy i narządy sprawia trudności zarówno diagnostyczne jak i terapeutyczne. Dokonałmy przeglądu literatury i w naszej pracy przedstawimy sposób postępowania z pacjentami z chorobą Gauchera w zależności od głównej manifestacji klinicznej, a także u pacjentek w ciąży.
Słowa kluczowe: choroba Gauchera, enzym glukocerebrozydazy, powikłania okulistyczne.

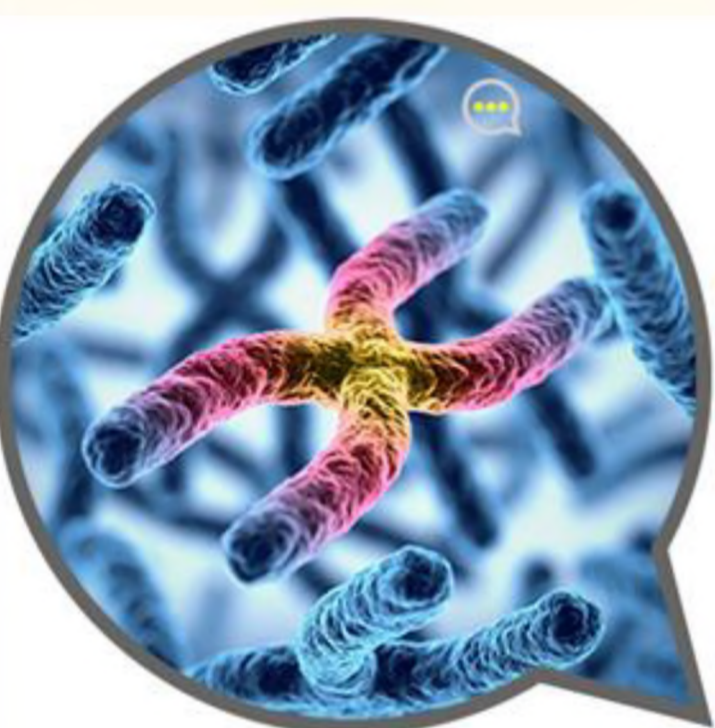
Definicja

Choroba Gauchera jest najczęstszą lizosomalną chorobą spichrzeniową. Jest spowodowana niedoborem enzymu glukocerebrozydazy, który rozkłada glukocerebrozyd, składnik błony komórkowej. Niedobór tego enzymu prowadzi do gromadzenia się glukocerebrozydu w lizosomach makrofagów w całym organizmie.

W efekcie dochodzi do pojawienia się objawów takich jak łatwe powstawanie siniaków, skłonność do krwawień, niedokrwistość, przewlekłe zmęczenie, małopłytkowość, hepato- i/lub splenomegalia, powiększenie węzłów chłonnych, nieprawidłowości w układzie kostnym, opóźnienie wzrastania, komplikacje neurologiczne, rozdzęcie brzucha, brązowy odcień skóry oraz obecność żółtych depozytów tłuszczu na twardówce oka.



Pierwszego opisu choroby dokonał francuski lekarz Philippe Gaucher w r. 1882

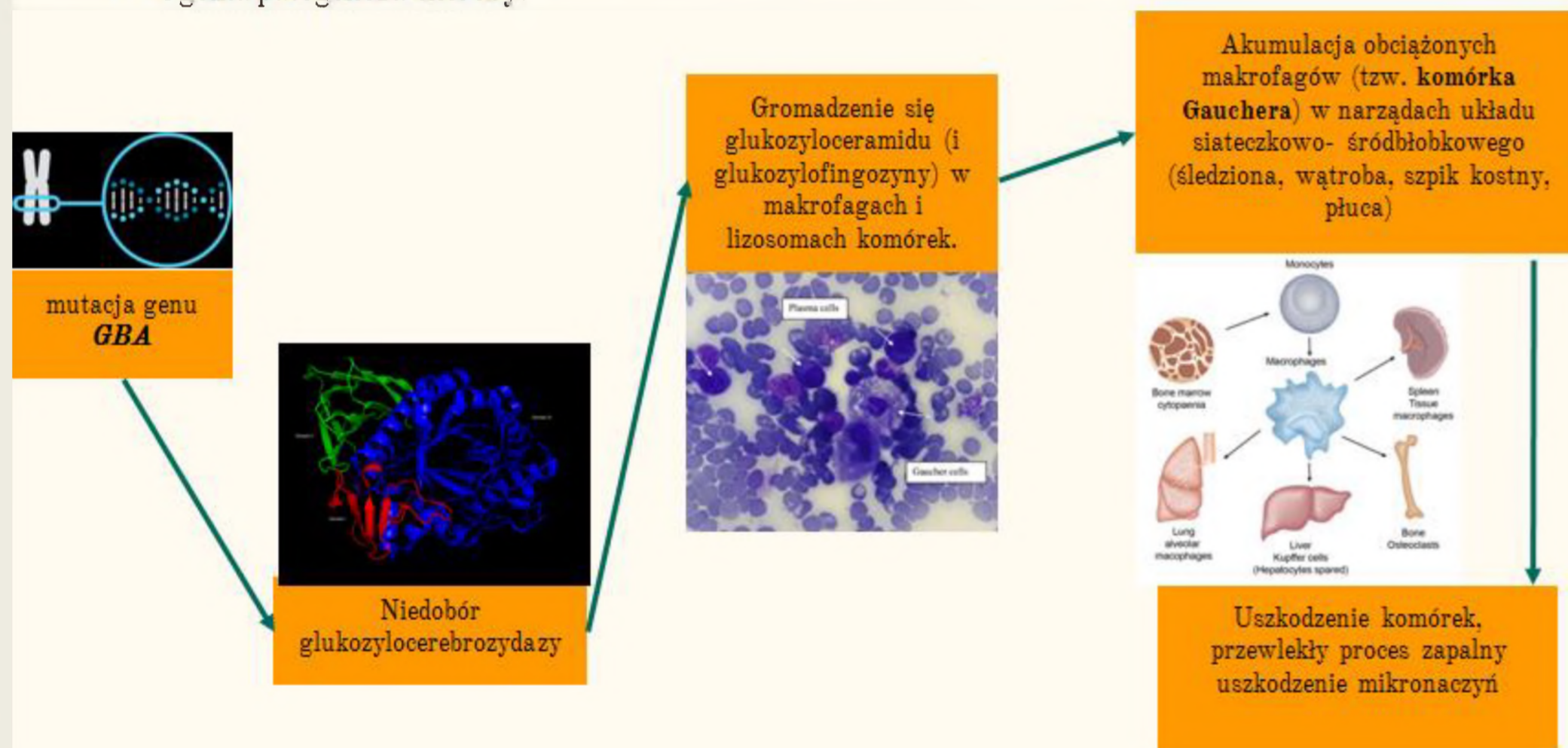


Jest to choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Prowadzi do choroby wieloukładowej, której częstość występowania waha się od 1:30 000 do 1:50 000 w większości krajów.

Objawy kliniczne i objawy choroby Gauchera są nie są jednorodne u każdego pacjenta.

Przyczyna choroby leży w mutacjach genu **GBA**, kodującego beta-glukocerebrozydazę. Do tej pory rozpoznano **ponad 30 mutacji** tego genu. Zadaniem beta-glukocerebrozydazy jest rozkład substancji o relatywnie dużych rozmiarach cząsteczki-glukozylocerebrozydu do glukozy oraz ceramidu (prostego lipidu).

- Najczęstsza lizosomalna choroba spichrzeniowa (średnio 1/57 000 urodzeń)
- Ogólna patogenezę choroby:

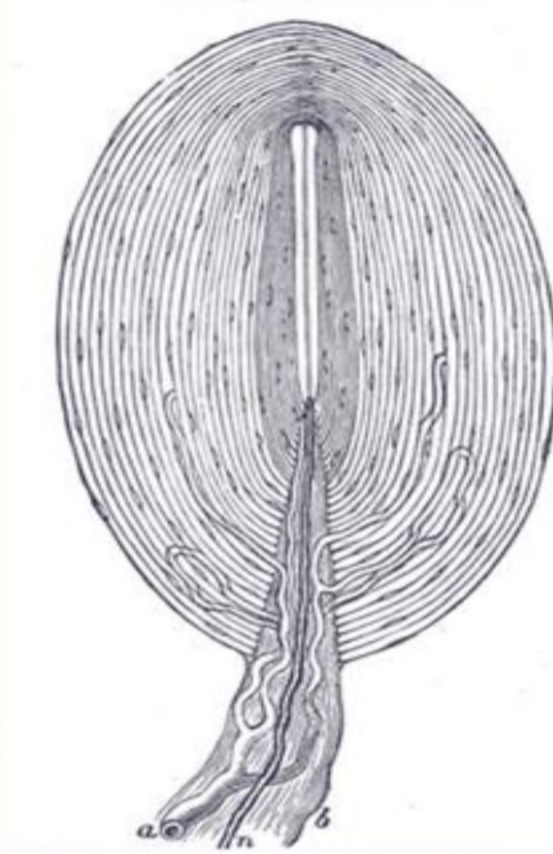
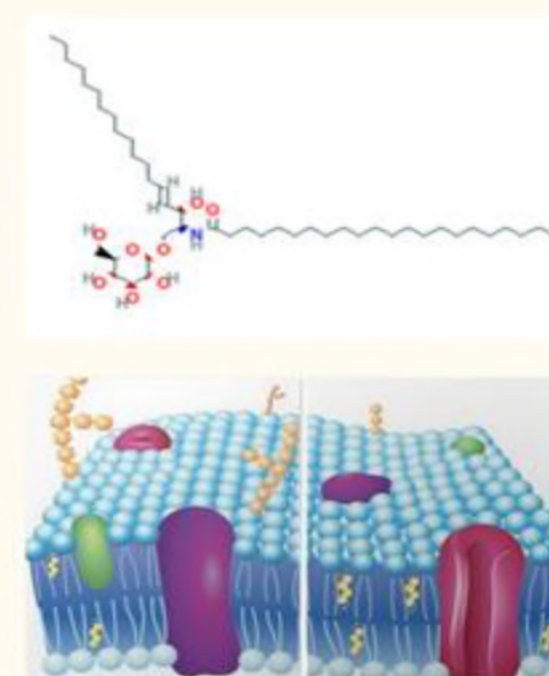


O glukozylocerebrozydzie

Nazywany również **glukozyloceramidem**.

Należy do sfingolipidów, których wspólną funkcją jest współtworzenie glikokaliksu błony komórkowej i ochrona komórki przed niekorzystnymi czynnikami środowiska zewnętrznego.

Jego charakterystyczną zaś funkcją jest uczestnictwo w formowaniu się ciałek blaszkowatych w warstwie rogowej naskórka

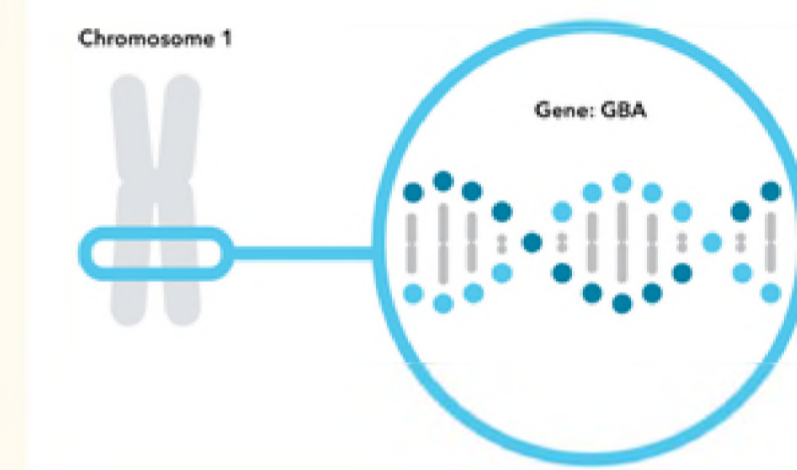


Powyszej: ciało blaszkowate (Vatera-Pacinego) - receptor dotyku i nacisku

O mutacji genu **GBA**

Wszystkie 3 znane typy choroby Gauchera są powodowane przez mutację w tym samym genie kodującym enzym.

Dziedziczenie choroby we wszystkich 3 przypadkach zachodzi **autosomalnie recesywnie**. Oboje rodziców chorego musi być nosicielami wadliwego genu.



Ogółem znanych jest do tej pory ok. 80 kombinacji w jakich może być zmutowany gen **GBA**. Przydzielono je do 3 typów choroby (w nawiasie najczęstsza mutacja).

- typ 1 (N370S, zamiana asparaginy na serynę w pozycji 370 w obu allelach),
- typ 2 (L444P w jednym lub obu allelach)
- typ 3 (L44P tak samo w jednym lub obu allelach, rozwój i nasilenie choroby są opóźnione prawdopodobnie dzięki zjawisku polimorfizmu).

Postacie choroby Gauchera

Typy choroby:

- o **typ 1**, najczęstszy (1/50 000 urodzeń); w większości źródeł opisywany jako nie-neuronopatyczny. Wywołuje jednak wiele objawów poza układem nerwowym, powodując zmiany kości i krwi, **męczliwość oraz powiększenie śledziony**.
- o **typ 2**, rzadsza (1/100 000) i cięższa postać, występująca u najmłodszych dzieci. Objawy obejmują te same zaburzenia co w typie I, jednak typowo z większym nasileniem. Dodatkowo dochodzi do **uszkodzenia mózgu** i innych części układu nerwowego, co może się przejawiać **sztywnością rąk i nóg, zaciskaniem powiek, drgawkami i trudności z polykaniem**. Prowadzi do **zgonu przed ukończeniem 2. roku życia**.
- o **typ 3**, występujący 1 na 100 000 urodzeń, również manifestujący się uszkodzeniem układu nerwowego. Nieco łagodniejszy od typu 2. Objawy mogą się ujawnić w okresie niemowlęcym, ale także w późniejszym wieku. Obecne są **zaburzenia ruchów gałki ocznej**.

Manifestacja choroby Gauchera w badaniach okulistycznych

Wszystkie typy choroby mogą być powiązane z funkcjonalnymi i strukturalnymi zaburzeniami oka.

Najczęstsze nieprawidłowości dotyczące narządu wzroku w GD: **apraksja okoruchowa** (spowolnienie ruchów sakkadowych), horyzontalne i/lub pionowe **nadjądrowe porażenie spojrzenia** (supranuclear gaze palsy) oraz **zez**. Dodatkowo stosunkowo często występują: **oftalmoplegia, oczopląs, zaburzenia odruchu przedsionkowo-ocznego, zmniejszenie maksymalnej szybkości ruchu gałki ocznej oraz faz szybkich oczopląsu optokinetycznego**.

Opisywano także: Upośledzenie odruchu źrenicznego, zmniejszenie wzrokowych potencjałów wywołanych, zmniejszenie mierzonych potencjałów w elektretinografii a także ptóżę i drgania powieki.

Typ choroby Gaucher'a	Typ I	Typ II	Typ III
Częstość występowania	94%	<1%	5%
Wiek pojawienia się objawów	w każdym wieku	niemowlęstwo/wczesne dzieciństwo	dzieciństwo
Przeżycie	do późnej starości	<2 (lat)	10 - 30 (lat)
Manifestacje układowe/narządowe			
układ nerwowy	nie występuje	w ciężkiej postaci występuje	w postaci podostrej występuje
pluca	występuje	nie występuje	nie występuje
serce	nie występuje	nie występuje	występuje
narząd ruchu	występuje	nie występuje	występuje

Źródła:

1. Gaucher disease: diagnosis and treatment; Ksenija Fumić, Ana Stavljenić-Rukavina, Mirando Mrsić, Kristina Potocki
2. Gaucher's disease: a review for the internist and hepatologist; C Niederau, D Häussinger
3. Gaucher's disease in pregnancy; J S Rosnes, M F Sharkey, J C Vcille, E Mueller-Heubach
4. Gaucher's disease and pregnancy; S J Fasouliotis, Y Ezra, J G Schenker
5. Gaucher's disease - an overview about a sphingolipidosis; Raphael Tamó, Michel Hochuli, Felix Beuschlein, Albina Nowak
6. Ophthalmic manifestations of Gaucher disease: the most common lysosomal storage disorder; Winter AW, Salimi A, Ospina LH, Roos JCP
7. M. Machaczka, A Smyk, M. Bubnowski, M. Walczak, P. Hasiński, M. Koba-Wszedzobył Choroba Gauchera - zalecenia dotyczące rozpoznawania, leczenia i monitorowania Acta Haematologica Polonica
8. Choroba Gauchera - prezentacja przypadku klinicznego lek. Weronika Plutniak, dr n. med. Izabella Karska-Basta, prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon
9. Gaucher disease: multiple lessons from a single gene disorder; Beutler, E. (2007).