

A Gaucher-kór gasztroenterológiai és gyermekgyógyászati vonatkozásai

Papp Ferenc

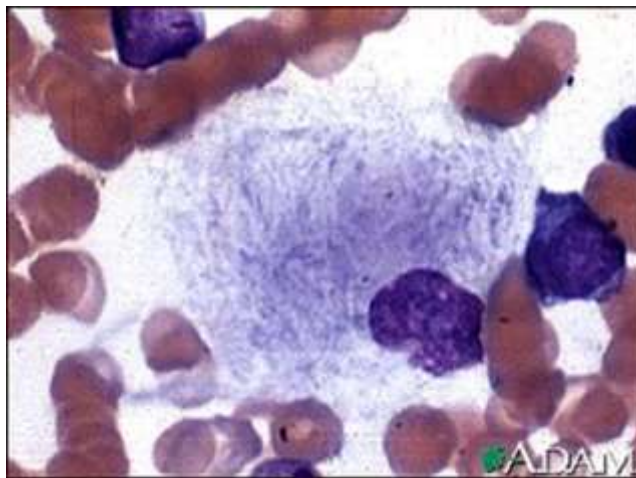
FIGYEGAMU V.
Kecskemét
2018. január 27.

Gaucher-kór

- Az elsőként leírt lizoszómális betegség
 - Philippe Gaucher, 1882
- A leggyakoribb lizoszómális betegség
 - Prevalencia 1:100000 (Askenázi zsidókban 1:400-2500)
 - Magyarországon 35 ismert beteg (Gaucher-regiszter)
 - A prevalencia alapján kb. 100 beteg feltételezhető
- Első enzimpótló kezelés
 - Placentából kivont algluceráz, 1991 (Ceredase)
 - Rekombináns imigluceráz, 1994 (Cerezyme)

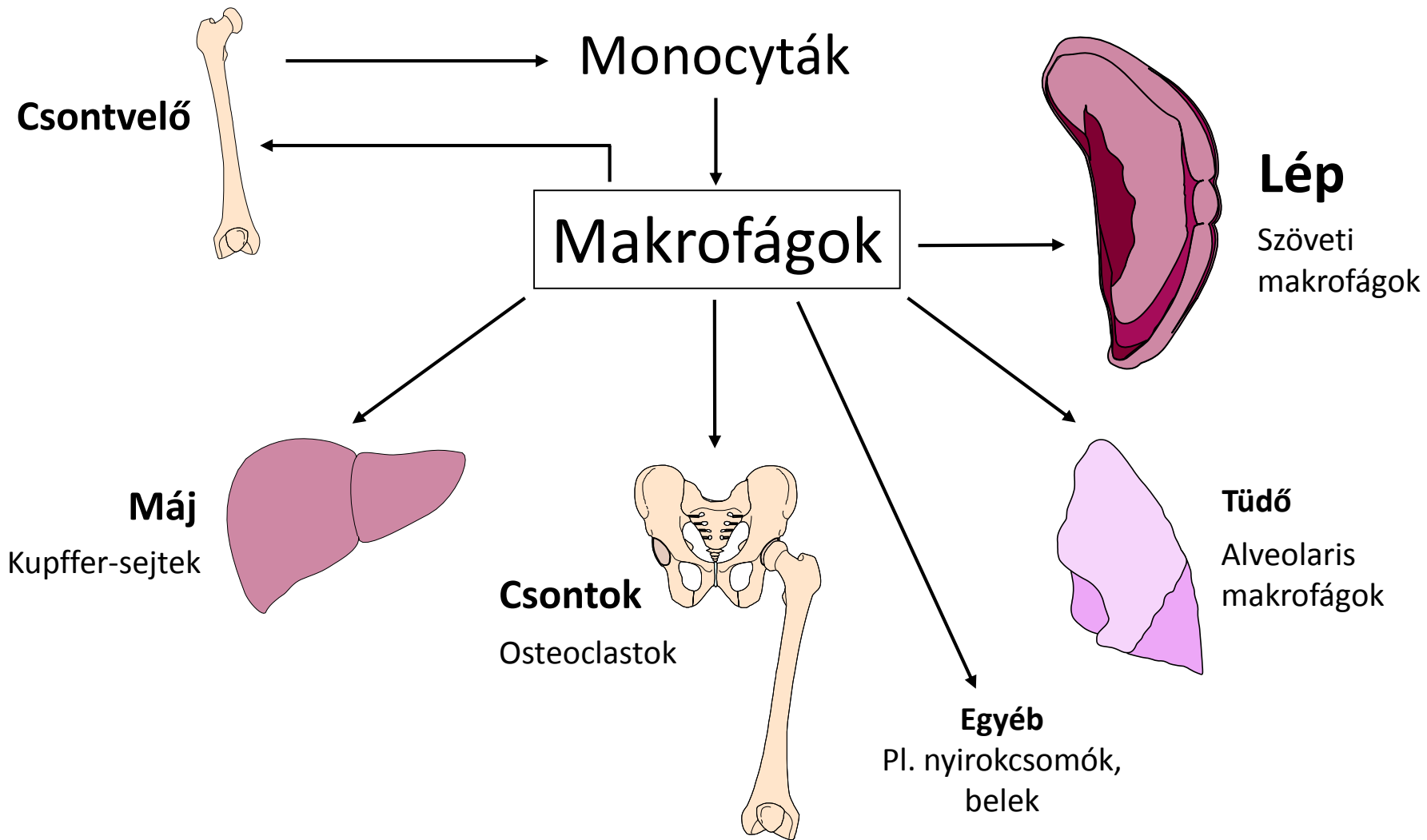
Gaucher-kór patofiziológiája

- Glükocerebrozidáz enzim (savi β -glükozidáz) veleszületett defektusa
- Membránok felépítésében szerepet játszó szfingolipidek lebontása károsodik
- Glükocerebrozid felhalmozódás a makrofágokban
- Kóros makrofág aktiváció (Gaucher-sejtek)
- Aktivált makrofágok okozta szövet/szervkárosodás
- Több szervet érintő, krónikus progresszív betegség



Gaucher-sejt

Szervérintettség Gaucher-kórban



Gaucher-kór klinikai formái

Glükocerebrozidáz gén (GBA) mindkét allélján kóroki mutáció

Kb. 300 mutáció, a leggyakoribbak: N370S, L444P*, 84GG, IVS2+1, D409H*



Csökkent enzimaktivitás, ↑-↑↑↑ glükocerebrozid



Klinikai tünetek

1-es típus
Nem neuropathiás

- Gyakori (> 90%)
- Gyermekek-/felnőttkor
- Lassú progresszió
- Változó súlyosságú visceralis és csont tünetek
- Idegrendszeri tünetek nincsenek

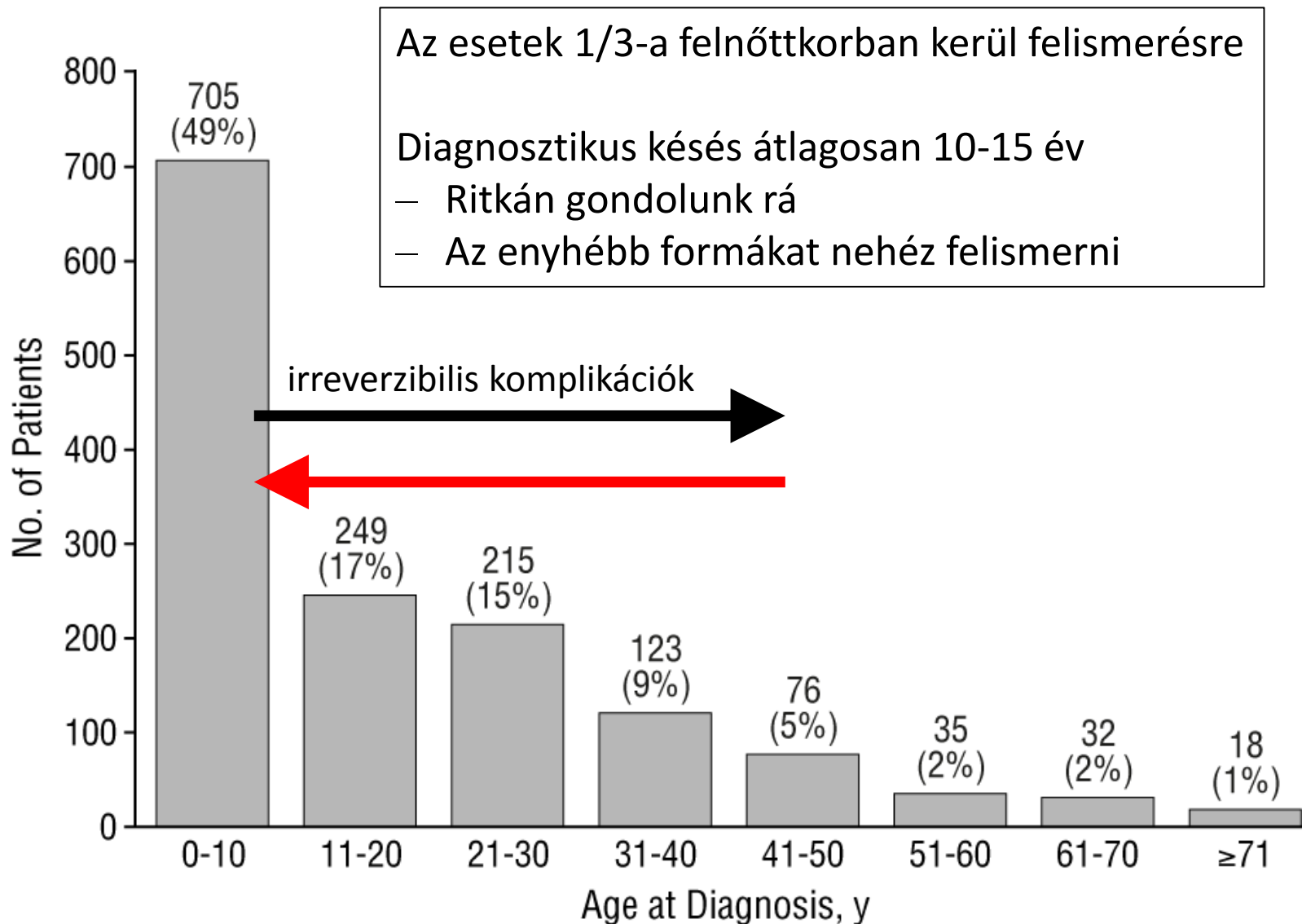
3-as típus
Krónikus neuropathiás*

- Ritka (5%)
- Gyermekkor
- Lassú progresszió
- **Horizontális szupranukleáris tekintésbénulás**
- Görcs, demencia, spaszticitás, extrapyramidális mozgászavar
- Változó súlyosságú visceralis és csont tünetek

2-es típus
Akut neuropathiás

- Nagyon ritka (1%)
- Csecsemőkor
- Gyors progresszió
- Súlyos idegrendszeri és visceralis tünetek





Charrow J et al. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2835-2843.

Hasi zsigeri szervek eltérései

■ Splenomegalia (95%)

- Jelentős mértékű lehet (15x)
- Hypersplenia (thrombocytopenia)
- Infarktus, nekrózis, fibrózis

■ Hepatomegalia (63%)

- Később jelentkezik, kisebb fokú (2-3x)
- Enyhe májenzim emelkedés lehet
- Infarktus, fibrózis (20%), epekő
- Ritkán cirrózis, HCC

■ Belek érintettsége (ritka)

- Nyálkahártya Gaucher-sejt infiltráció
- Bármely bélszakasz érintve lehet
- Hasi fájdalom, emésztési zavarok, fogyás, hasmenés, véres széklet

Tapintható splenomegalia

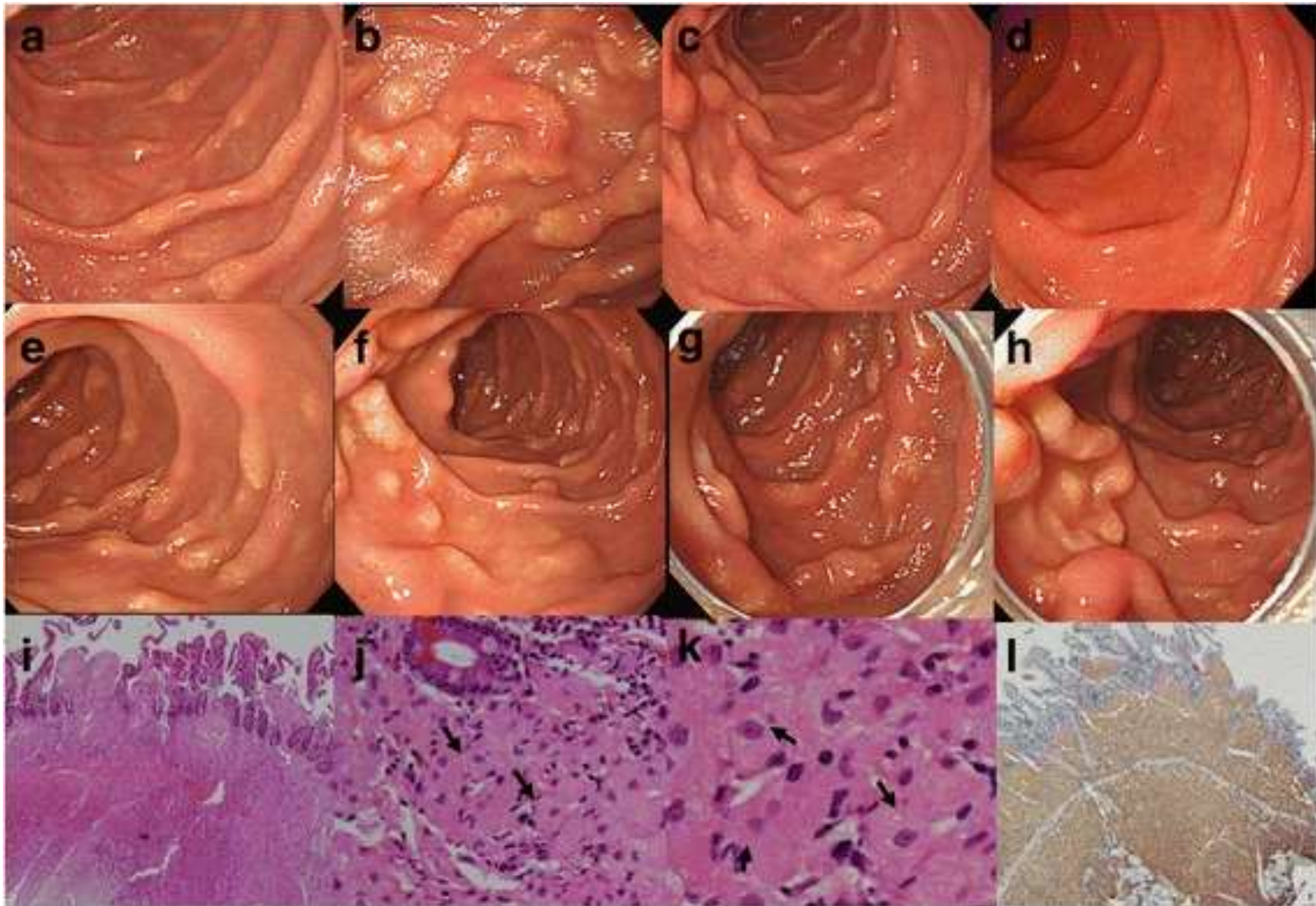
Elődomborodó has

Hasi fájdalom

Haspuffadás, teltségérzet

Hasmenés/gyakori székürítés





Duodenalis mucosa Gaucher-sejt infiltrációja

Yoo-Mi Kim et al. BMC Med Genet 2017; 18: 55.

Hematológiai eltérések

- **Cytopenia** a hypersplenia és csontvelő infiltráció miatt
 - **Thrombocytopenia** (50%) – vérzékenység (petechiák, zúzódások, menstruáció, műtétek)
 - Anaemia (40%)
 - Leukopenia
 - Alvadási faktor hiány – vérzékenység

Csontbetegség

Tünetek

- Krónikus csontfájdalom (27%)
- Akut csontkrízis (9%)
- Patológiás törés
- Csigolya kompresszió
- Degeneratív arthritis
- Csontnövekedés elmaradása

Csontpatológia,

radiológiai eltérések (81%)

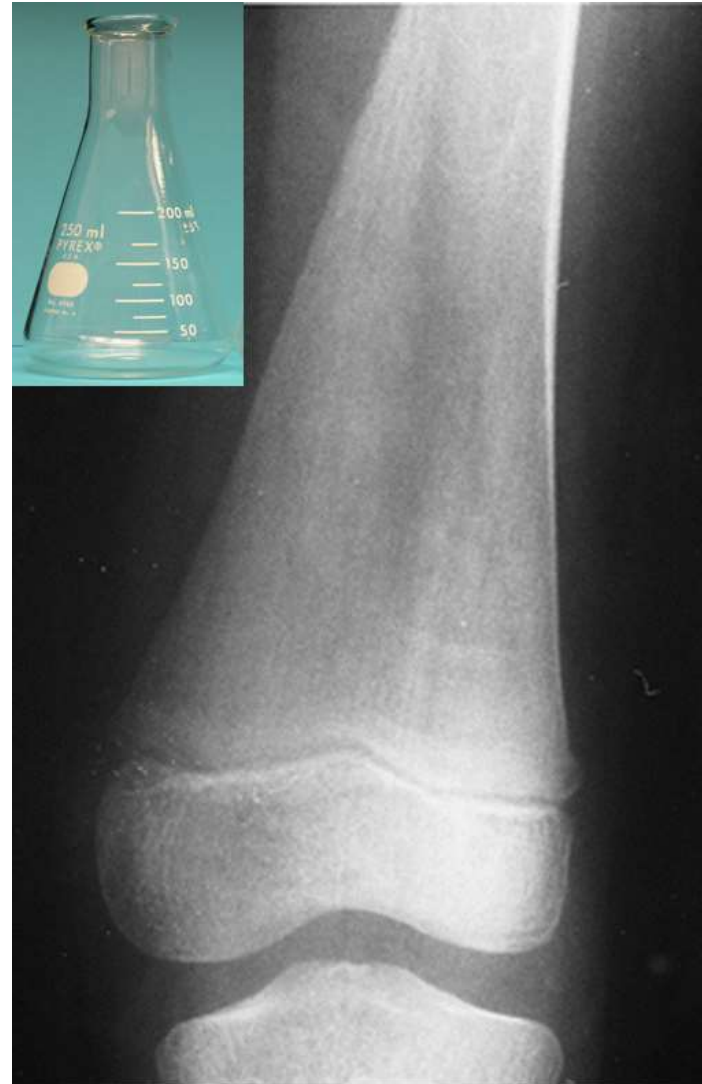
- Infiltrált csontvelő
- Erlenmeyer-deformitás (47%)
- Osteopenia
- Csont infarktus
- Osteonecrosis
- Osteosclerosis
- Osteolysis



normál csontvelő
MRI T1 magas jelintenzitás



infiltrált csontvelő Gaucher-kórban
MRI T1 alacsony jelintenzitás



Erlenmeyer-deformitás

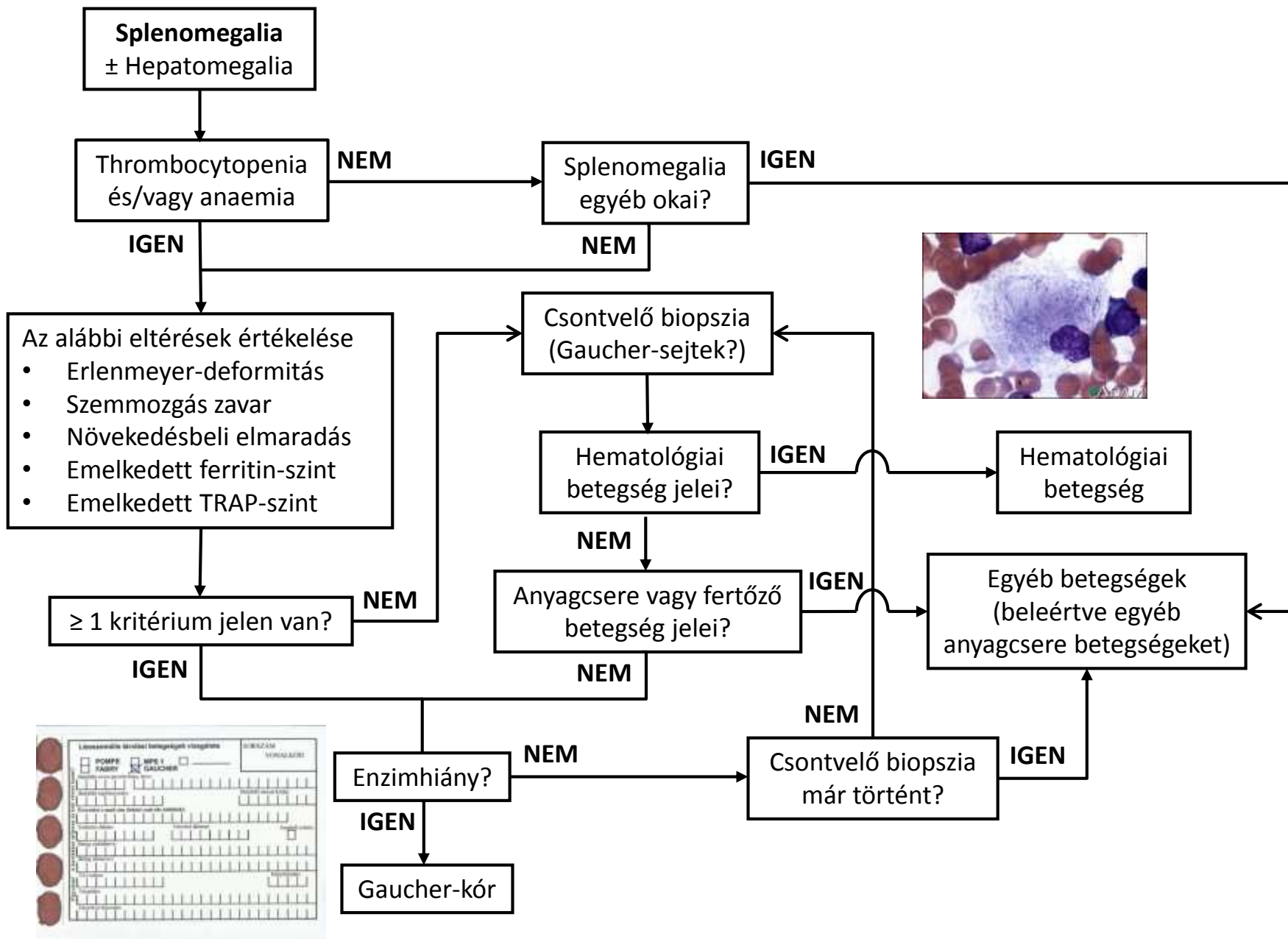
Egyéb eltérések

- Fokozott anyagcsere – **növekedésbeli elmaradás** (34%)
- Nyirokcsomó megnagyobbodás
 - mesenterialis lymphadenopathia
- Tüdő
 - alveoláris és intersticiális Gaucher-sejt szaporulat
 - légúti fertőzések
 - restriktív tüdőbetegség
 - pulmonalis hipertenzió
- Hematológiai malignitások – myeloma multiplex
- Szív (ritka) – CMP, billentyű meszesedés
- Szem – pinguecula, corneahomály



Diagnosztikus algoritmus a Gaucher-kór koari felismerésére gyermekkorban

Di Rocco M. et al. Pediatric Blood Cancer 2014; 61 (11):1905-1909




Lizoszomális tárolási betegségek vizsgálata		SORSZÁM VONALKÓD
<input type="checkbox"/> POMPE <input type="checkbox"/> FABRY	<input checked="" type="checkbox"/> MPS 1 <input checked="" type="checkbox"/> GAUCHER	<input type="checkbox"/> _____
Beküldő orvos pecsétje, neve:		
Beküldő naplósorszáma:		Beküldő intézet kódja:
Értesítési e-mail cím (lehet csak ide küldünk):		
Születési dátum:	Vérvétel dátuma:	Ismételt szűrés:
Beteg családneve:		
Beteg utóneve(i):		
EAJ száma:	Irányítószám:	
Település:		
Utca/út és házszám:		


Figyelem! A karikákat teljesen át kell vérezni!

Postacím: **Semmelweis Egyetem, I. Gyermekklinika**
Anyagszere Szűrőközpont, 1476 Budapest, Pf. 181


www.worldpompe.org www.pompe.com



Elégtelenül levett minta



Megfelelő minta



Túl nagy mennyiségben levett,
nem megfelelő minta

A minta kontaminációjának elkerülése céljából fontos, hogy a szűrőpapír csíkot sem kézzel, sem gumikesztyűvel NE érintsük meg. Óvjuk a nedvességtől és az UV sugárzástól!

Kapilláris vagy vénás vér egyaránt alkalmas, heparinnal vagy heparin nélkül is. EDTA-s vér NEM használható a vizsgálathoz.

Válasszuk ki a szűrés helyét (sarok vagy ujjbegy) és dezinficiésszel tisztítsuk meg és virjuk meg, amíg az elpárolog. (Fontos, hogy ne használjunk jód tartalmú fertőtlenítőszerrel!)

Minden karikát EGY nagy csepp vérral töltünk ki. Ha elegendő vért juttattunk a karikába, az a szűrőpapír másik oldalát is teljesen átitatja. **Soha ne tegyünk több cseppet egy korongra, mert hamis eredményhez vezet!**

Szárítsuk meg a szűrőpapírt vízszintes helyzetben. A mintát követően napfénynek, meleg hatásnak (pl. radiátor, inkubátor, termosztát, stb.) kitenni nem szabad. A szárítási idő 1 - 2 óra.

Gaucher-kór fő tünetei

Splenomegalia

Hepatomegalia

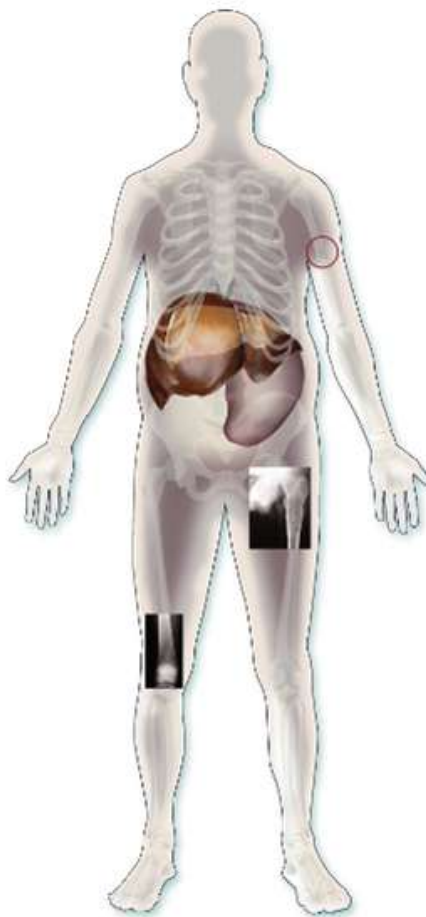
Hasi fájdalom

(felhas, oldalsó szúró)

Haspuffadás, teltségérzet

Hasmenés/gyakori székürítés

Mesenterialis lymphadenopathia



Thrombocytopenia következményei

(zúzódások, bőrvérzések,
hypermenorrhoea)

Csontfájdalom

Növekedésbeli elmaradás

Fáradékonyság

Összefoglalás

- Splenomegalia esetén (enyhe esetben is!) gondoljunk Gaucher-kór lehetőségére, különösen ha bármilyen fokú thrombocytopenia társul hozzá, esetleg egyéb jellemző eltérések kíséretében (hepatomegalia, hasi panaszok, csontérintettség)
- Gyanú esetén szűrő jellegű enzimaktivitás vizsgálat végzendő (SE I. sz. Gyermekklinika, Anyagcsere laboratórium)
- A korai felismerés és kezelés fontos az irreverzibilis komplikációk (avascularis csont nekrozis, máj, lép és csontvelő fibrózis, pulmonális hipertenzió) megelőzésére

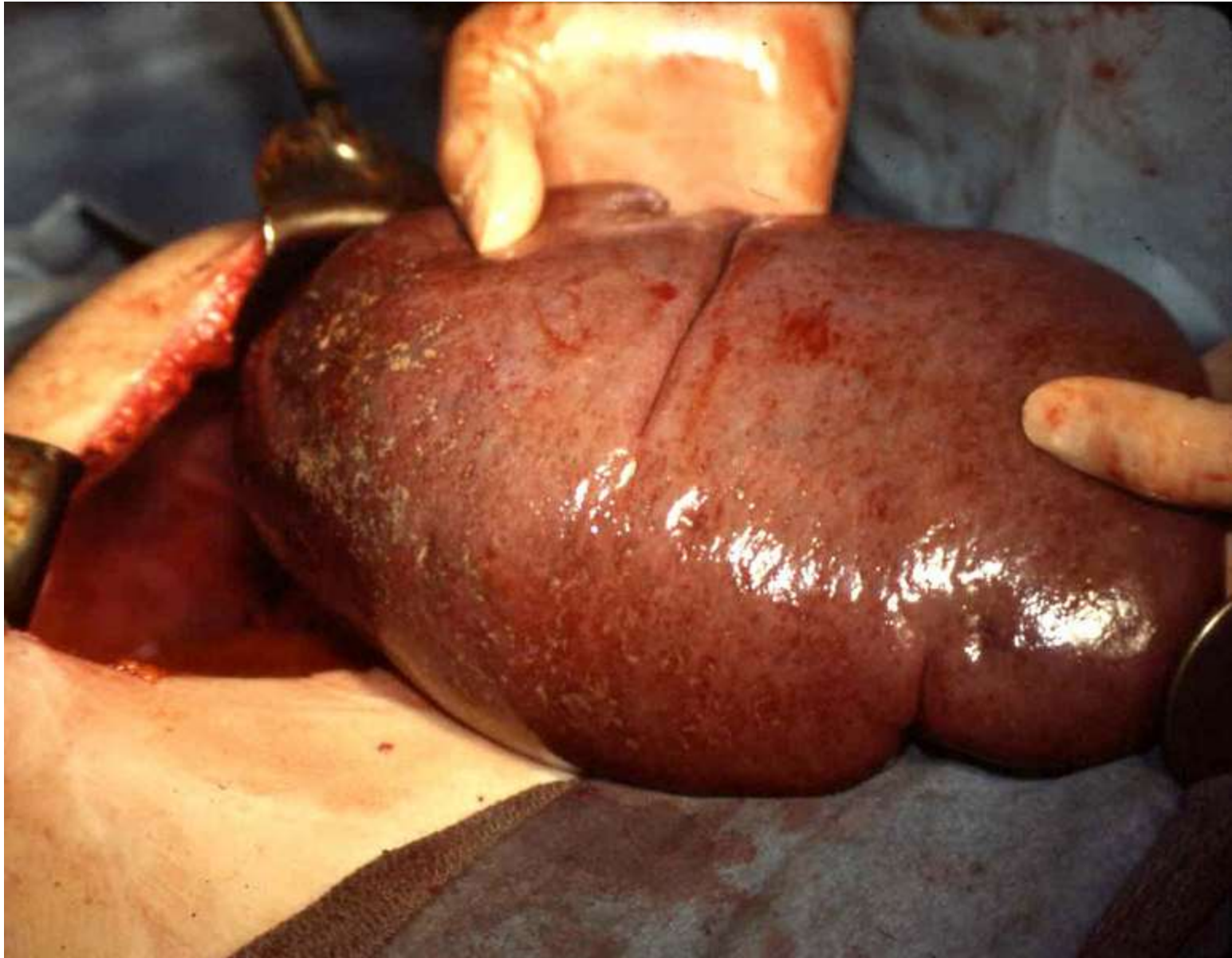


TABLE 1 Causes of splenomegaly

Malignancy	Lymphoma Acute and chronic leukemias Polycythemia vera Essential thrombocythemia
Infection	Viral: Hepatitis, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus Bacterial: Typhoid, brucellosis, tuberculosis Parasitic: Malaria, schistosomiasis, toxoplasmosis, leishmaniasis Infective endocarditis Fungal: Histoplasmosis
Inflammation	Sarcoid Serum sickness Systemic lupus erythematosus Rheumatoid arthritis (Felty syndrome)
Congestive	Cirrhosis Heart failure
Infiltrative, nonmalignant	Gaucher disease Niemann-Pick disease Amyloid Glycogen storage disease Langerhans cell histiocytosis Hemophagocytic lymphohistiocytosis
Hematologic (hypersplenic) states	Acute and chronic hemolytic anemias After the use of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor

Masszív splenomegalia

>8 cm vagy >1000 g

CML

CLL

Limfóma

Hajas sejtes leukémia

Mielofibrózis

Trópusi fertőzések (leishmaniasis, krónikus malária)

Gaucher-betegség

Szarkoidózis

Autoimmun hemolítikus anémia

Diffúz lép hemangiómatózis

Splenomegaly - Causes

Light	Moderate	Massive
Chronic passive congestion Acute malaria Typhoid fever Subacute bacterial endocarditis Acute and sub-acute infection Systemic lupus erythematosus Thalassemia minor	Ricketts Hepatitis Hepatic cirrhosis Lymphoma(leukemia) Infectious mononucleosis Pernicious anemia Abscesses, infarcts Amyloidosis	Chronic myelocytic leukemia Myelofibrosis Gaucher's disease Neimann-Pick disease Thalassemia major Chronic malaria Leishmaniasis Splenic vein thrombosis Leukemia

Gaucher-kór kezelése

- Szupportív/palliatív
 - Fájdalomcsillapítás
 - Vérkészítmények
 - Ortopédiai beavatkozások, ízületi protézis
 - Splenectomiára már nincs szükség (hematológiai tünetek javulnak, de fertőzésekre, osteonecrosisra, pulmonalis hipertenzióra hajlamosít)
- Enzimpótlás (elsőként választandó)
 - Rekombináns DNS technológiával előállított glükocerebrozidáz
 - Hematológiai-, visceralis- és csont tünetek jelentős javulása
 - Tünetmentes állapot érhető el
 - Biztonságos, kedvező mellékhatás profil
- Szubsztrát redukció (csak ha az enzimpótlás nem alkalmazható)

Enzyme Replacement Therapy (ERT)



<https://www.emaze.com/@AOZZRQFT/Presentation-Name>