

GAUCHER-kór
diagnosztikája, klinikuma,
terápiás lehetőségei

DR SIMON GÁBOR

Újszülött- Csecsemő- és Gyermeosztály
Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház
Székesfehérvár

Postgraduális gyermek-gasztroenterológiai tanfolyam
Kecskemét 2018. 01. 26-27.

Az előadás vázlata

- Lizoszomális tárolási betegségek
- Gaucher-kór klasszifikációja
- Klinikai tünetek
- Diagnózis
- Betegbemutatók
- Terápia
- Mikor gondoljunk rá? Mit tegyünk?

Lizoszómális tárolási betegségek

- **Glikogenózisok**

 - 2.típus – Pompe-kór

- **Glikoszfingolipoidózisok**

 - Tay-Sachs-kór

 - Gaucher-kór (glükocerebrozidáz)**

 - Niemann-Pick-kór

 - Fabry-kór

 - Krabbe betegség

 - Metakromatikus leukodisztrófia

- **Mukopoliszaharidózisok**

- **Oligoszaharidózisok**

Gaucher kór klasszifikációja

1. TÍPUS (92%)

2. típus (1%)

3. típus (7%)

BETEGSÉG KEZDETE	BÁRMELY ÉLETKORBAN	Fiatal csecsemőkorban, ritkán újszülött korban	Iskoláskor előtt
SZERVÉRINTETTSÉG	LÉP, MÁJ CSONTVELŐ, CSONT	Központi idegrendszer, lép, máj	Központi idegrendszer, lép, máj, csont
NEUROLÓGIAI TÜNET	NINCS	Nagyon súlyos	Fokozatosan progrediáló
PROGRESSZIÓ	LASSÚ	Gyors	Elhúzódó
ÉLETTARTAM	NORMÁLIS	2-3 év alatt	20-40 év
ÖRÖKLŐDÉS	AUTOSZOMALIS RECESSZÍV (AR)	AR	AR
PREVALENCIA	1: 40 000 – 60 000 (hordozók aránya 1: 100) Ashkenázi zsidó populáció: 1: 500 – 1000 (hordozó: 1: 14)	1: 100 000	1: 100 000 Svédországban a norbottnian populáció 1: 50 000

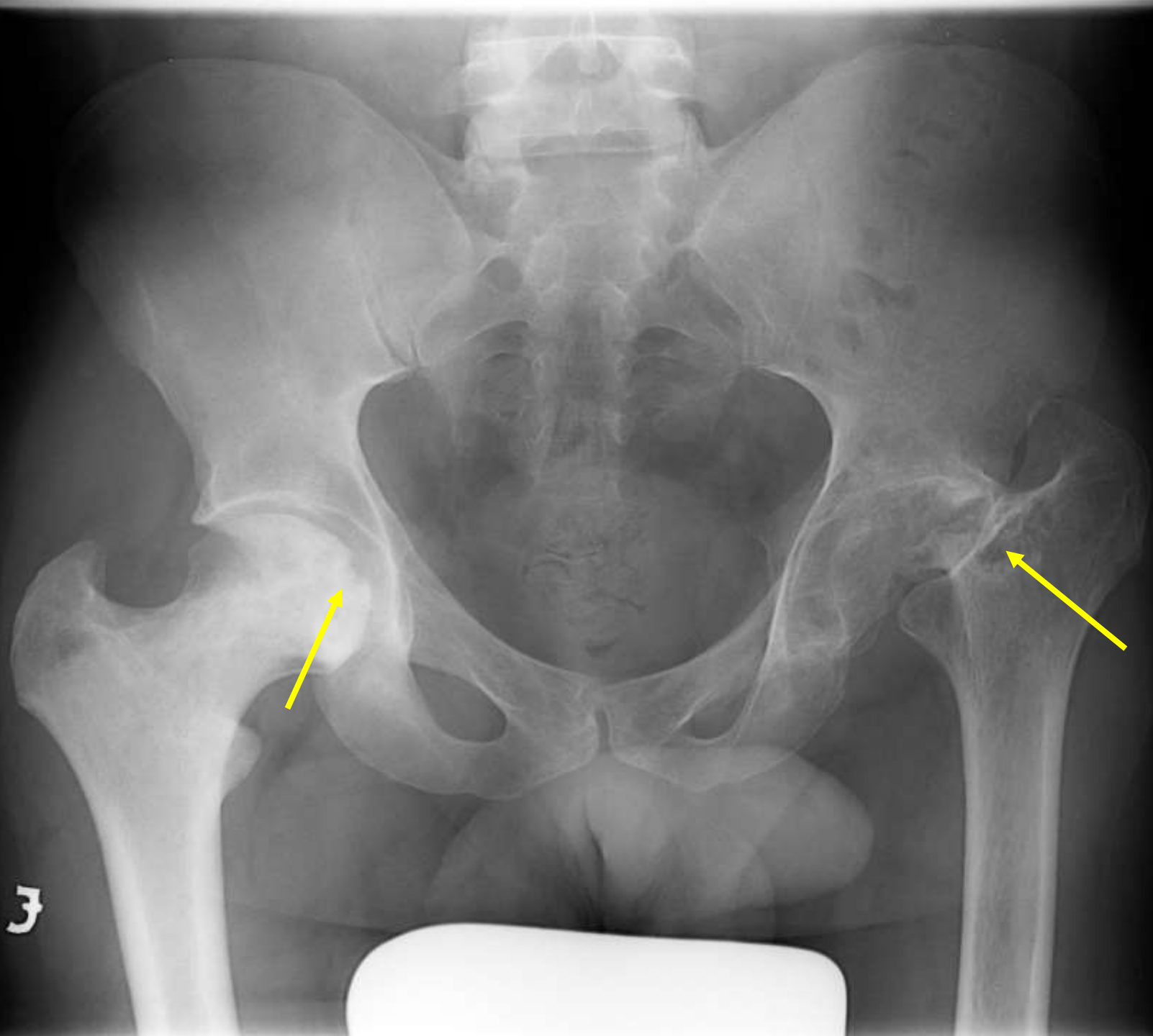
Betegbemutató I.

K.G. 1976. fiú

- 5 hónapos kórtól: **recidiváló fertőzések**
- 3 éves: **tonsillectomia/elhúzódó vérzés, hepatosplenomegalia**, májbiopsia: **Gaucher sejtek**
- 3 év 4 hó: **splenectomia** (lép: **Gaucher sejtek**)
- 8 éves: **csontvelő biopsia**: Gaucher sejtek
- 10 éves: lázzal járó **fájdalmas izületi duzzanatok (csontkrízis)**
- 12 éves: **csontvelő transzplantáció mérlegelése**

Betegbemutató I. folyt.

- 20 éves: **femur** inhomogén **infiltrációja**
- 23 éves: májcirrhosis talaján 3x oesophagus varix vérzés
- 24 éves: deréktáji fájdalmak, bal **femurfej necrosis**
- MRI: máj $73 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ (norm: $25 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$)
- 25 éves: jobb **tibia** elülső felszínén szilványi **sipolyozó terime**
- 26 éves: **genetikai vizsgálat** p.R48Q/p.T3231 missense mutációk – **imiglucerase** (Cerezyme) **terápia** indul
- 31 éves: MRI máj: $28.3 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$, de cirrhoticus, egyenetlen konturú, csont infiltráció mértéke csökkent, azonban bal femurfej változatlanul destruált, jobb femurfejben is necrosis



Betegbemutató II.

S.A. 21 éves leány

- 9 hónaposan jár, de keveset mozog
- 1-2 éves korban vékony de **nagy hasa** van, étvágytalan, **fáradékony**
- 3 éves: **hepatosplenomegalia, pancytopenia** (fvs: 4,8G/l, hgb:90g/l, thr.szám:70G/l), **csontvelő** vizsgálat: **Gaucher sejtek**
- 4 éves: **glukocerebrozidáz** akt.:1.52 nmol/h/mg(norm:5.0-15)
- genetikai vizsgálat N370S/ RecNeil mutáció GBA génen
- MRI: máj 54 cm³/ttkg, lép 30.1 cm³/ttkg (norm: 4-5), femurok **Erlenmeyer lombik** deformitás
- **Imiglucerase** (Cerezyme) terápia indult

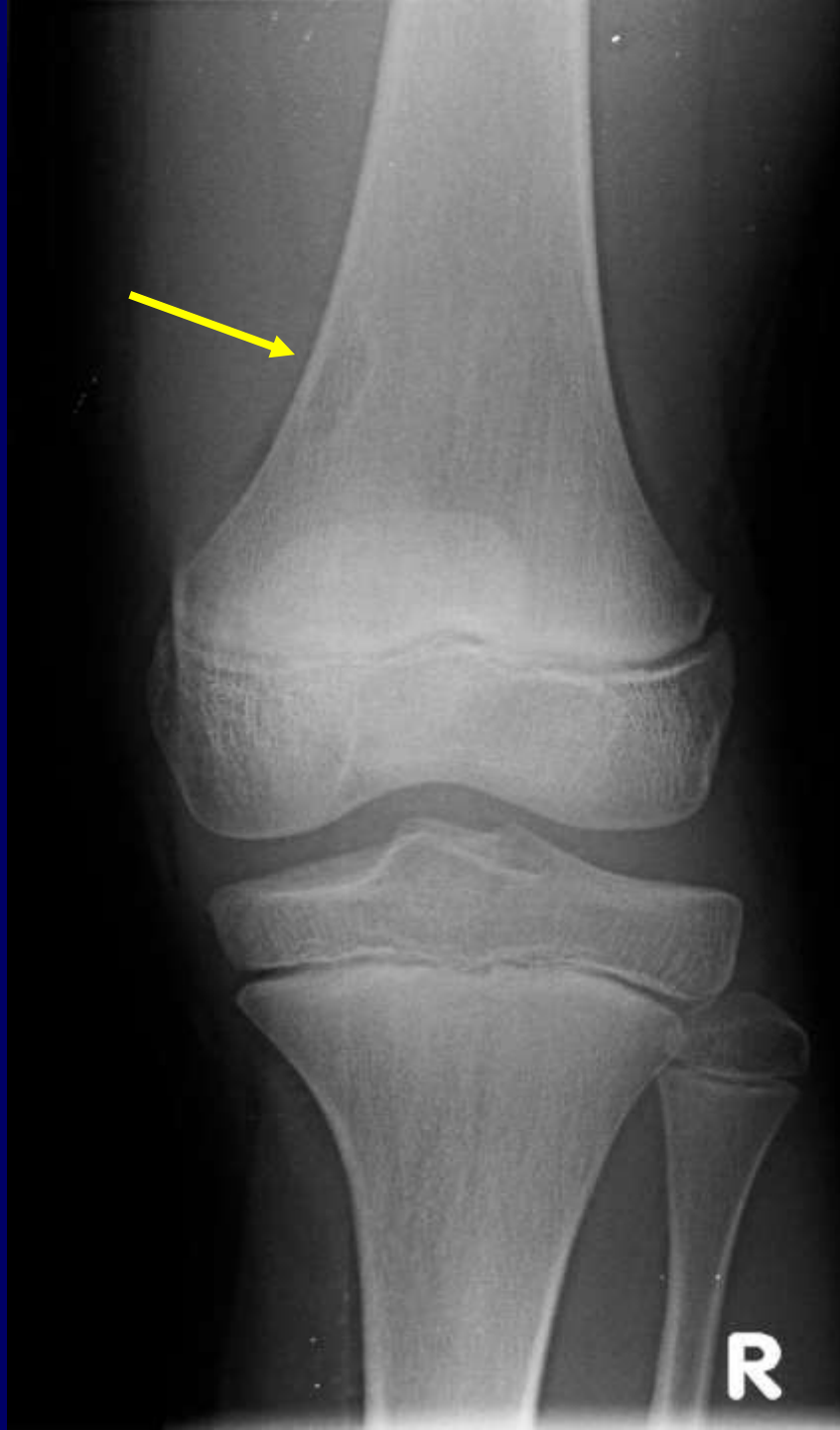




Betegbemutató III.

M.Z. 14 éves fiú

- 2 éves korban hossz- és súlyfejlődése megállt, nagyon **fáradékony**, keveset mozgott, **nagy hasa** volt
- 3 éves – **hepatosplenomegalia** (védőoltásnál észlelték), **pancytopenia**, fvs: 4,4 G/l, Hgb: 98 g/l, Thr: 70 G/l
- **3 év 3 hónap** – máj- és csontbiopszia: Gaucher-sejtek
- 3 év 4 hó – glukocerebrozidáz aktivitás **2.62 nmol/h/mg**
- genetikai vizsgálat- **N370S/RecNci1** mutáció a GBA génen
- 4 év: MRI máj: 46 cm³/ttkg, lép: 34,7 cm³/ttkg
- **4 éves: imiglucerase (Cerezyme) terápia indul**
- **Hepatosplenomegalia megszűnt, vérkép rendben,**
- Növekedése megfelelő, időnként heves csontfájdalom



Betegbemutatás IV.

H.Zs. 23 éves lány

- 9 éves: **herpes zooster** – vérképvizsgálat Thr: 93 G/l
- Korábbi anamnézis: fejsérülés és fogászati beavatkozás után **elhúzódó vérzés,**
- Bp. hematológiai szakrendelés - dokumentum nincs
- **16 éves** - erős menstruációs vérzés, sápadtság miatt vérvizsgálat- – **pancytopaenia** Hgb: 86 G/l, Thr: 72 G/l, fvs: 3.4 G/l, **hepatosplenomegalia**
- glucocerebrosidase **0.17** (norm: 2.4-3.8)
- Chitotriosidase **6 000 ug/L** (norm: < 40 ug/L)
- 16 éves **imiglucerase** (Cerezyme) **terápia** indul
- **Hepatosplenomegalia megszűnt, vérképe rendben**

Klinikai tünetek

- Fáradékonyság
- Étvágytalanság, diszkomfort-érzés
- Nagy, elődomborodó has (máj- és/vagy lép)
- Növekedési retardáció
- Visszatérő csontfájdalmak (csontkrízis)
- Csont és ízületi elváltozások miatt mozgáskorlátozottság
- Megkésett nemi érés
- Sápadtság, esetleg bőrvérzések

Elváltozások gyakorisága a diagnózis felállításának időpontjában

- Splenomegalia 95%
- Hepatomegalia 87%
- Csontelváltozások (rtg. kép) 81%
- Thrombocytopaenia 50%
- Anaemia 40%
- Növekedési retardáció 34%
- Csontfájdalom 27%
- Csontkrízis 9%

Végtagfájdalom gyermekkorban

- Növekedési fájdalom (?) gyakori
- Coxitis transitorica 4-5/1 000
- Perthes kór 5-8/100 000
- Epiphyseolysis capitis femoris 2-5/100 000
- Csontdaganatok (osteosarcoma,
Ewing sarcoma) 8-10/100 000
- Reumatológiai betegségek
- **Lizoszomalis tárolási betegségek**
(Gaucher, Fabry) 1-3/100 000

Patológias fraktúrák

Hepatomegália

Csigolya
összeroppanás

Csontfájdalmak,
csontkrízis

Erlenmeyer
lombik deformitás

Szplenomegália

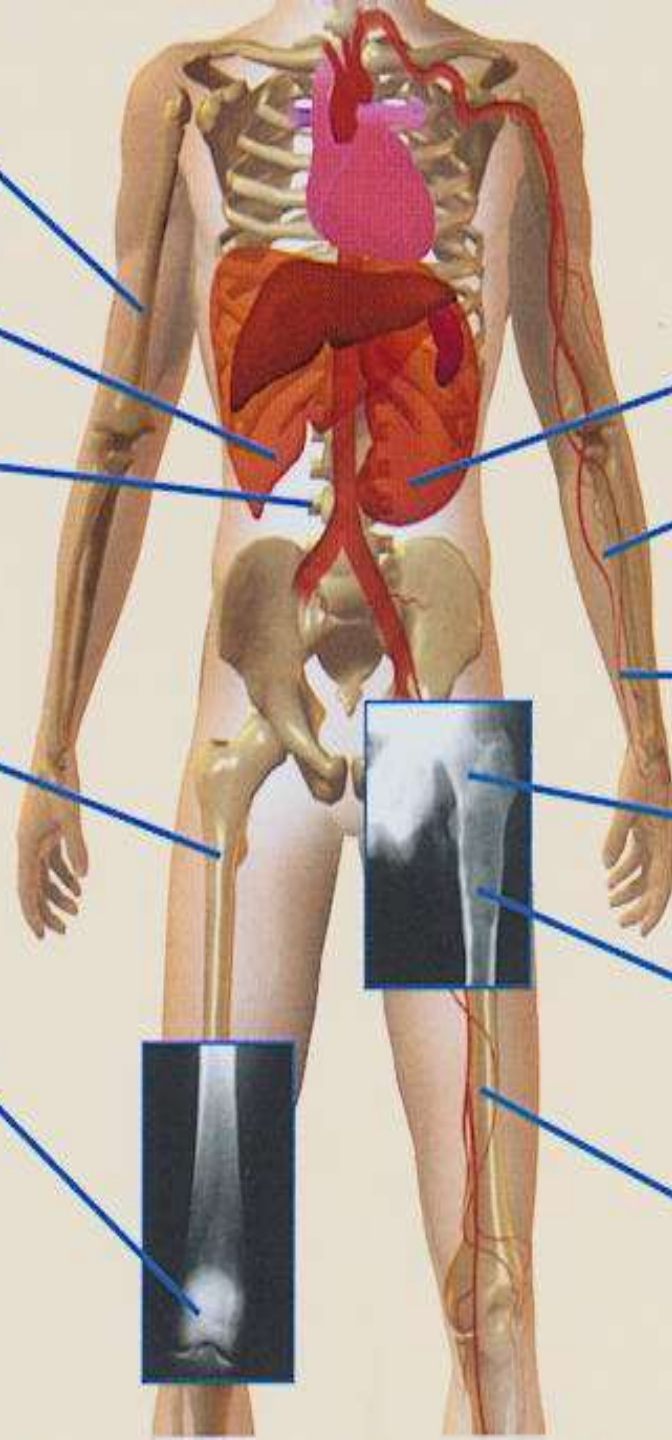
Trombocitopénia

Anémia

Oszteonekrózis

Csontvelő
infiltráció

Oszteoporózis



Diagnózis

- **Specifikus diagnózis**

Enzimaktivitás vizsgálata – glukocerebrozidáz
(norm. 5.0-15 nmol/h/mg) (fvs, bőrfibroblast, filterpapír)

Mutációanalízis (GBA gén): 1.típus: N370S allél
3.típus: L444P allél

- **Támogató diagnózisok**

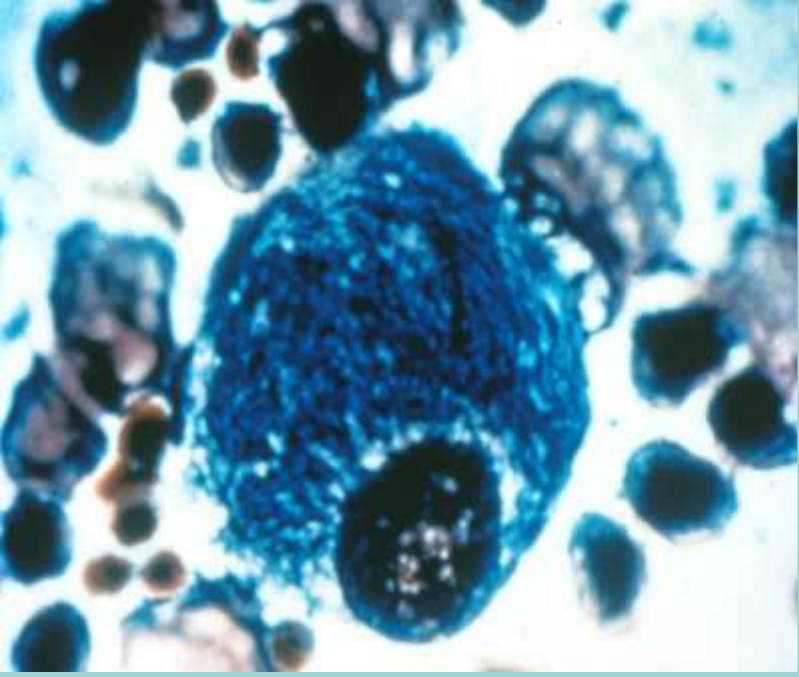
Gaucher-sejt kimutatása (csontvelő-, májbiopszia)

chitotriosidase ↑ (norm: < 40 nkat/L)

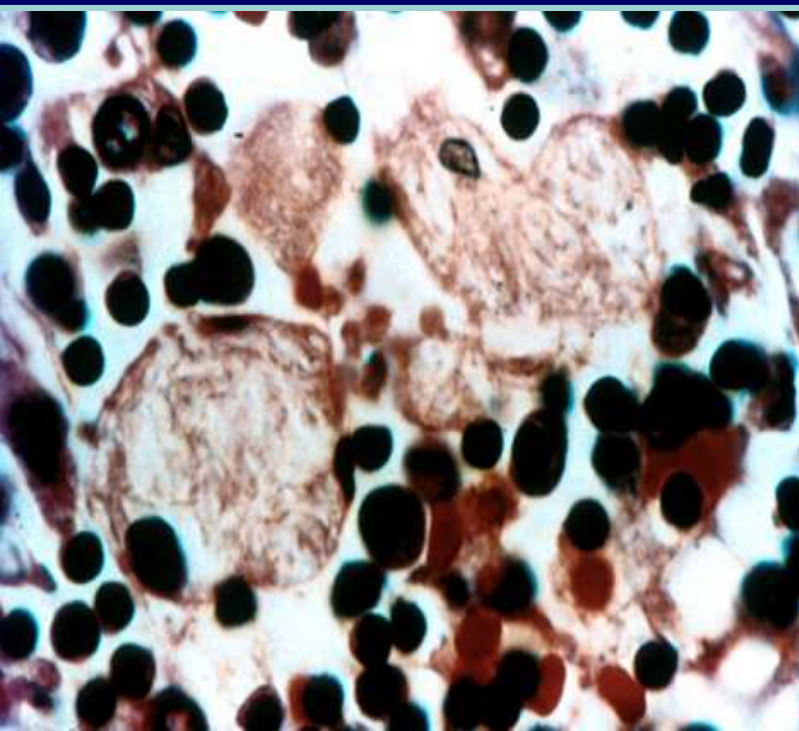
Savi foszfatáz aktivitás ↑ (norm: 7.5-10 U/L)

ACE ↑, ferritin ↑

Pancytopenia (anaemia, thrombocytopaenia, leukopaenia)



Gaucher-sejteknek nevezzük a nagy méretű /akár 200 μm -t is elérő, lizoszómájukban nagy mennyiségű lipidet tartalmazó makrofágokat.



A betegség tüneteinek jelentős részéért a különböző szervekben (lép, máj, csontvelő) felhalmozódó Gaucher-sejtek felelősek.

Képképző vizsgálatok

- **MRI**

- máj (norm: 25 cm³/ttkg),
- lép (norm: 4-5 cm³/ttkg)
- csont: (femur) csontvelő infiltráció mértéke

- **Rtg**

- csípő,
- hosszú csöves csontok (femur),
- mellkas,
- panaszos vagy kórosnak tűnő területről

- **DEXA** (kettős energiaszintű röntgenabszorpciometria)

- osteopenia, osteoporosis



Terápia

- **Enzimszubsztitúciós terápia 2 hetente iv.**
 - *alglucerase* (Ceredase) humán placentából (1991)
 - **imiglucerase (Cerezyme inj.)** 1994.
(rekombináns technológiával előállított)
(Genzyme Corporation Cambridge, MA, USA)
 - *velaglucerase alfa* (VPRIV; Shire) 2010
 - *taliglucerase alfa* (Pfizer 2012)

Alternatív terápiás lehetőségek

Enzimszubsztrát redukciós terápia:

- ***Miglustat*** (Zavesca; Actelion Pharmaceuticals)
- ***Eliglustat tartrate*** (Genzyme; Sanofi Company 2014.)

Őssejt terápia (HSCT)

Gén terápia

Enzim szint növelő (EET) terápia

Tüneti kezelés

Üzenet: Mikor gondoljunk Gaucher-kórra?

- Fáradékonyság, étvágytalanság
- Súlygyarapodás hiánya, de szokatlanul nagy has
- Hepatosplenomegalia, pancytopenia
- Növekedésben való elmaradás
- Vérzékenység
- Tisztázatlan végtagfájdalmak

Mit tegyünk gyanú esetén?

- Háziorvosi rendelő
- Haematológiai szakrendelés
- Gyermekosztály, Belgyógyászat

Gyanú: szűrővizsgálat - I.sz. Gyermekklinika (filterpapír)