



AKADÉMIAI KIADÓ

Gaucher-kór és az ajánlott új diagnosztikai algoritmus

Hematológia-
Transzfuziológia

56 (2023) 2, 76–80

DOI:
10.1556/2068.2023.00168
© 2023 Szerző(k)

ÖSSZEFOGLALÓ
KÖZLEMÉNY



Csacsovski Ottó^{1*}, Alizadeh Hussain², Bátai Árpád³,
Kriván Gergely¹, Marton Imelda⁴, Mikala Gábor¹,
Pfliegler György⁵ és Masszi Tamás⁶

¹ Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest, Magyarország

² Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Hematológiai Tanszék, Pécs, Magyarország

³ Szent György Kórház, III. sz. Belgyógyászati Osztály, Székesfehérvár, Magyarország

⁴ Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Transzfuziológiai Tanszék, Szeged, Magyarország

⁵ Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Ritka Betegségek Szakértői Központ, Debrecen, Magyarország

⁶ Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest, Magyarország

Beérkezett: 2023. március 3. – Átdolgozott kézirat érkezett: 2023. június 30. – Elfogadva: 2023. július 1.

A Gaucher-kór a leggyakoribb hereditár lizoszómális tárolási betegség. Az autoszómális recesszíven öröklődő GBA1 gén mutációja következtében a savas- β -glükózidáz enzim aktivitása csökken, ezért a glücocerebrozidok felhalmozódnak a makrofágokban és főként a parenchymás szervekben. Jellemző tünetei közül a thrombocytopenia és a splenomegalia emelendők ki. A betegség jelentősen aluldiagnosztizált, így a Gaucher-kór igazolása a tünetek megjelenését követően átlagosan 10 évet késik. Az elmúlt évtizedekben nem állt rendelkezésre olyan nemzetközileg elfogadott diagnosztikus algoritmus, amely elősegítette volna a betegség korai felismerését. 2022-ben az ún. Delphi Konszenzus alapján az eddigi tapasztalatokat egybevetve egy olyan általános és egyszerű algoritmust alakítottak ki, amely minden gyakorló orvos és hematológus számára könnyen elsajátítható. Mivel a Gaucher-kórra hatásos terápia áll rendelkezésre, így a korai felismeréssel és a kezelés megkezdésével elkerülhetőek a betegségből adódó, több szervrendszert sokszor irreverzibilisen érintő elváltozások.

KULCSSZAVAK

Gaucher-kór, thrombocytopenia, splenomegalia, differenciál diagnózis

The new diagnostic algorithm recommendations in Gaucher-disease

Gaucher disease (GD) is the most common lysosomal storage disorder. Due to recessively inherited mutations in GBA1 gene, the activity of acid-beta-glucosidase/glucocerebrosidase enzyme is decreased with subsequent accumulation of its substrate, glucocerebroside in the macrophages of various parenchymal organs. Characteristic symptoms are thrombocytopenia and splenomegaly. The disease is significantly underdiagnosed, therefore the confirmation of GD diagnosis is delayed by an average of 10 years after the appearance of first clinical symptoms. Until very recently an internationally accepted diagnostic algorithm was lacking. In 2022 taking into account the available experiences, a Delphi Consensus based general and simple algorithm was developed that can easily be used by all practicing general physicians and hematologists. Since effective therapy is available for GD, early diagnosis and treatment can prevent the irreversible organ damages resulting from the disease.

KEYWORDS

Gaucher-disease, thrombocytopenia, splenomegaly, differential diagnosis

BEVEZETÉS

A Gaucher-kór autoszómális recesszíven öröklődő lizoszómális tárolási betegség. Az 1-es kromoszómán kódolt GBA1 gén mutációja következtében a savas- β -glükózidáz (glücocerebrozidáz)

*Levelezési cím/Corr. address:
Dr. Csacsovski Ottó
E-mail: csacsotto@gmail.com

 AKJournals

enzim defektusa alakul ki, mely funkció hiányában a glükocerebrozid (egy szfingolipid, más néven a glükozil-ceramid) felhalmozódik a makrofágokban, és bizonyos szervekben (csontvelő, máj, lép, tüdő) tüneteket okoz. Jelenleg több mint 450 különböző GBA-mutáció ismert [1, 2].

ELŐFORDULÁS

A Gaucher-kór incidenciája 100 000 élve születésből egy embert érint. Ez a szám az askenázi zsidó népességben kétszázszor gyakoribb [3].

A betegséget korábban három formára osztották, azonban a számos átmeneti forma miatt ezt a beosztást már nem alkalmazzák, hanem ún. neurológiai tünetekkel nem járó (korábbi 1.) és neurológiai tünetekkel járó formát különböztetünk meg. Ez utóbbi lehet akut (korábbi 2-es típus) vagy krónikus (korábbi 3-as típus) megjelenésű. Az akut neurológiai tünetekkel járó Gaucher-kór bármely etnikumban előfordulhat, míg a krónikus különösen gyakori az észak-svédországi régió lakosságánál, Norrbottenben, ahol a betegség kétszer gyakrabban fordul elő [3]. Az alábbiakban azonban a ma még a mindennapi klinikai gyakorlatban általánosan használt korábbi felosztást alkalmazzuk.

TÜNETTAN

A Gaucher-kórt (GD) fenotípus alapján tehát három altípusra oszthatjuk: GD-1, GD-2. és GD-3. típusra, amelyeket a 2-es és sok 3-as típusú betegben elsődleges, korai kezdetű, progresszív neurodegeneratív betegség jelenléte különböztet meg az 1-es típusú betegektől. A leggyakrabban (95%-ban) előforduló, bármelyik korosztályban megjelenő és különböző súlyosságú, neurológiai tünetekkel nem járó változat a GD-1 típus. Fontos megjegyezni, hogy a geno-fenotípus eltérések jelentős változatosságot mutatnak, melynek pontos okát még nem sikerült feltérképezni [2].

A szervi megjelenések változatosak. A leggyakoribb elváltozások a splenomegalia és a thrombocytopenia, amelyek mértékét a betegség előrehaladottsága határozza meg. A kezeletlen esetekben a csontvelői makrofágokban felhalmozódott szfingolipid neutropeniát, leukopeniát, thrombocytopeniát és anémiát okozhat, aminek következtében fáradékonyság, gyakori fertőzések és vérzékenység jelentkezhet [1].

További jellemző eltérés a súlyos csont-, valamint ízületi fájdalom. A betegek 75%-ában láthatók csontrendszeri érintő rendellenességek. A deformitás jellemzően a combcsont disztális részén fordul elő, amelynek típusos radiológiai képe Erlenmeyer-lombikra emlékeztet, s aminek a hátterében a combcsont aszeptikus nekrozisa áll. A gyermekkorban megjelenő, a vázrendszeri érintő legfőbb eltérés a növekedés elmaradása [2].

KÓROKTAN

A betegségért egy, az egyes kromoszómán kódolt (1q22) liszozomalis glükocerebrozidáz, ún. „housekeeping” gén

(más néven a béta-glükozidáz) hibája a felelős. Az enzim egy 55,6-kilodaltonos, 497-aminosav-hosszú fehérje, amely katalizálja a sejtmembránt alkotó glükozilceramid bontását a vörös- és fehérvérsejtekben. A makrofágok képtelenek a bomlástermékeket eliminálni, így azok felhalmozódnak a makrofágokban, létrehozva ezzel a jellegzetes, habos plazmájú ún. „Gaucher-sejteket”.

A GD-2 és GD-3 típusú esetében a glükozilceramid a központi idegrendszerben (főként az agyban) halmozódik fel, gátolva ezáltal annak fejlődését és a myelin hüvely kialakulását.

Érdekes, bizonyított tény, hogy a GBA-mutáció heterozigóta eseteiben a Parkinson-kór kialakulásának ötszörös a valószínűsége, miáltal annak leggyakoribb, ismert genetikai kockázati tényezője [4].

A daganatos betegségek közül fokozott a rosszindulatú hematológiai kórkepek kialakulásának kockázata, közülük is elsősorban az MGUS-ból transzformálódott myeloma multiplexé, amelynek incidenciája Gaucher-kórban 5,9% [5].

Több feltételezés is létezik a Gaucher-kór és a myeloma multiplex együttes megjelenésére. A legvalószínűbb, hogy az enzimhiány következtében kialakult szfingomielin felhalmozódás okozta krónikus lipid antigén stimuláció fokozott citokin/növekedési faktor termelést és B-sejt szaporodási ingert vált ki [5].

DIAGNOSZTIKA

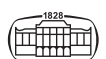
A Gaucher-kór diagnózisa akkor születik meg, ha gondolunk rá. A klinikai kép nagyon változatos: lehetnek idegrendszeri tünetek, csontfájdalmak, visszatérő fertőzések, gyengeség, vérzékenység. Sok esetben már a rutin laboratóriumi (anaemia, thrombocytopenia) és képalkotó leletek (hasi ultrahang: lép- és májnagyobbodás, radiológiai: csontdeformitások, Erlenmeyer-lombik) alapján felmerülhet az elkülönítő kórismék között a Gaucher-kór.

A gyanút a savas- β -glükozidáz enzim szint meghatározása erősíti meg, amelyet beszárítottvércsepp-tesztből végeznek és a 15% alatti szintje kórjelző értékű. A pontos diagnózis felállításához azonban elengedhetetlen a felelős mutáció azonosítása.

DIAGNOSZTIKUS IRÁNYELVEK

A Gaucher-kórban szenvedő betegek legújabb kezelési irányelveit 2013-ben tették közzé, melyben elsősorban a gyermekkorú betegekre összpontosítanak, és részletes ajánlásokat adnak a gyermekkorban kezdődő betegek értékelésére, monitorozására és kezelésére vonatkozóan [4]. Az 1-es típusú felnőtt betegek értékelésére és monitorozására alkalmazható általános ajánlásokat először 2004-ben közzölték [2].

Az orvosi gyakorlatban, a betegség felismeréséhez és a betegek diagnosztizálásához sokáig csak anekdotikus információk álltak rendelkezésre, pontos és részletes algoritmus a betegek megtalálására nem volt elérhető.



Egy 2007-ben végzett tanulmány alapján a GD-ban szenvedő betegek a szervi érintettség miatt, közel 80%-a találkozott hematológussal vagy onkológussal. Azonban az orvosoknak alig ötöde gondolt tárolási betegségekre, mint lehetséges diagnózisra [6]. Ennek következtében a Gaucher-kór felismerése átlagosan 10 évet késített az első tünetek megjelenéséhez képest. Így sok esetben csak előrehaladott állapotban, sokszor irreverzibilis szerv/szervrendszeri elváltozással indulhatott meg az enzimpótló kezelés [7, 8].

(1) A „Delphi Konszenzus” módszer:

A Gaucher-kórral foglalkozó európai munkacsoport 2022-ben az ún. Delphi Konszenzus módszert követve azt a célt tűzte ki, hogy a rendelkezésre álló irodalom és szakmai tapasztalatok alapján revideálja a korábbi (Gaucher Earlier Diagnosis-Consensus vagy GED-C pontozási rendszer) diagnosztikus és terápiás gyakorlatot a Gaucher-kórban szenvedő betegeknél.

A Delphi technikát Norman Dalkey és Olaf Helmer fejlesztette ki az 1950-es években. Egy olyan megközelítést dolgoztak ki (melyet az ókori görög delphoi jósdáról neveztek el, ahol megjósolta a jövőt) amely az anonimitás mellett elkerülte a szakértők közötti közvetlen konfrontációt, így az alkalmazott módszerek jobban segítették a független gondolkodást [9].

A Delphi-módszer lényege, hogy a megválaszolendő kérdések megfogalmazása, illetve az alkalmazott módszerek megállapítása után a felkért szakértők (1-es lépés) szabad szövegben fejtik ki álláspontjukat, amit a (2-es szakasz) álláspontok, adatok fontossági, ill. megbízhatósági szempontból történő rangsorolása követ, majd (3. lépcső) a szakértők konszenzusra törekedve értékelik mindegyik megállapítást egy 5-ös skálán jelezve, hogy erősen egyetértenek (5) vagy kifejezetten nem értenek egyet (1) azzal.

A cél az volt, hogy kialakítsanak egy olyan módszert, mely az általános orvosi gyakorlatot végző orvosok munkáját támogatva segíti a betegség korai felismerését, diagnosztizálását, az optimális kezelési stratégia megállapítását és mihamarabbi megkezdését [2].

(2) Újszülöttkori szűrés:

A szakértői testület igaz egyértelmű álláspontot nem fogalmazott meg az újszülöttkori szűrések bevezetéséről, de támogatta annak elvégzését. Főként azért, mert a Gaucher-kór tüneteinek korai megjelenése és progressziója összefüggésben áll a súlyosabb betegséggel és a szövődmények kialakulásának nagy kockázatával. A korai szűrések bevezetésével valószínűleg azonosítani tudják azon betegek csoportját is, akiknél nem szükséges az azonnali kezelés, azonban szoros követést igényelnek.

A Gaucher-kór jelenleg sem hazánkban, sem más országokban nem része a rutin újszülöttkori betegségek szűrésének, bár tudományos kutatás részeként hazánkban is történt újszülöttkori szűrővizsgálati próbálkozás [10]. Ameddig az újszülöttkori szűrés nem lesz általánosan elérhető, a nemzetközi konszenzus a családi anamnézis és etnikai hovatartozás alapján javasolja a vizsgálat elvégzését.

(3) Diagnosztikus algoritmus:

Elsődleges megállapítás, hogy azon betegek csoportját szükséges vizsgálni, akik a betegségekre jellemző tünetekkel rendelkeznek. Kiemelt jelentőségű az ismeretlen eredetű hepatosplenomegalia, thrombocytopenia, vérszegénység, továbbá a vérszavarok és a csontfájdalmak megléte.

A konszenzus ajánlása különös figyelmet fordítva az askenázi zsidó népességre, ahol a betegség – mint fentebb is utaltunk rá – kifejezetten gyakori. Esetükben, amennyiben a fenti tünetek közül bármelyik is fennáll, a Gaucher-kór irányú kivizsgálást feltétlenül el kell végezni (1. ábra). Az etnikai/vallási hovatartozás vizsgálata nem képezi a szokásos anamnézis részét. Azonban hazánkban egyes becslések szerint ma több tízezres nagyságrendű lehet a Gaucher-mutációt hordozó heterozigóta személyek aránya.

Az első diagnosztikus lépés a beszárítottvércsepp-teszttel végzett lizoszomális savas- β -glükozidáz enzim szint meghatározása.

(4) Diagnosztikus markerek, vizsgálatok:

A csontvelővizsgálat nem szükséges abban az esetben, ha a beszárítottvércsepp-teszt elérhető, és elvégezhető, mivel a Gaucher-sejtek csontvelői hiánya önmagában nem zárja ki a tárolási betegséget és a patológus célzott klinikusi kérdés hiányában nem feltétlenül adja a GD diagnózisát, esetleg csak (pseudo)-Gaucher sejtek csontvelői jelenlétéről számol be.

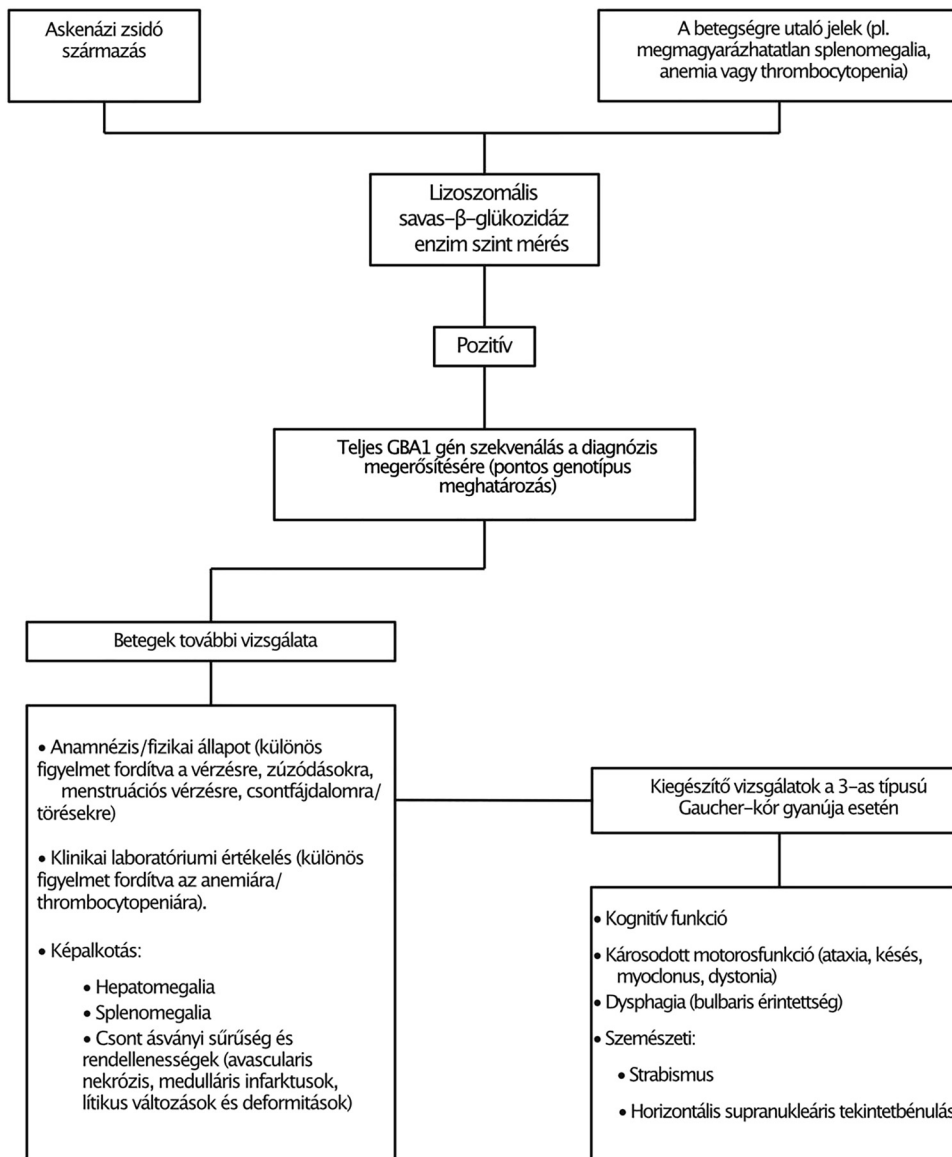
Persze a fentebb részletezett tünetek bármelyike lehet más hematológiai betegség része, ezért a differenciáldiagnosztika jelentőségét hangsúlyozni kell. A GD könnyen elvész az egyéb hematológiai kórképek tengerében, ha nem gondolunk rá és nem vizsgáljuk célzottan.

Az irodalmi ajánlások alapján a GD egyik jellemző labor eltérése a *hyperferritinaemia*. A vasanyagcsere-változások hátterében álló pontos mechanizmus jelenleg még nem tisztázott. Eddigi eredmények alapján arra a következtetésre jutottak, hogy GD-ben a krónikus, alacsony fokú gyulladási állapot magas ferritinszintet és fokozott hepcidin-transzkripciót okozhat, amit követően a ferritin a makrofágokba kerül. Így a GD súlyos vérszegénységgel vagy extrém splenomegáliával járó kiterjedt, hemokromatózishoz hasonló vastúlterheléshez vezethet [11].

Amennyiben a fenti vizsgálatok megtörténtek és a gyanú fennmarad, a végleges diagnózis felállításához szükséges elvégezni a genetikai analízist, ugyanis számos esetben tapasztaltak más okokból alacsony glükocerebrozidáz-szintet, genetikai eltérés nélkül. Ilyenkor nem beszélhetünk Gaucher-kórról.

A legújabb konszenzus alapján további differenciáldiagnosztikai ajánlás a máj és a lép térfogatának képalkotó eljárásokkal történő meghatározása, valamint a csontrendszer ásványi anyag sűrűségének és rendellenességeinek értékelése, melyeknek nemcsak a betegség igazolásánál van jelentőségük, de későbbiekben kiválóan alkalmasak a terápia eredményességének követésére is.





1. ábra. Gaucher-kór diagnosztikus algoritmus a Delphi Konszenzus alapján [2]

ÖSSZEFOGLALÁS

A Gaucher-kór azon ritka betegségek közé tartozik, amelyekre rendelkezünk hatékony terápiával. Az enzimpótló vagy a szubsztrátredukciós kezelés mielőbbi megkezdésével jelentősen javítható a betegek életminősége és csökkenthető a kései szövődmények kialakulása.

Jelenleg hazánkban közel 30 beteg ismert, ha azonban az epidemiológiai adatokat figyelembe vesszük a valós betegszám 120 körülire tehető. A tünetek közül a legkifejezettebbek a splenomegalia és a thrombocytopenia, ami magyarázza, hogy ezen betegek leggyakrabban miért a hematológiai ambulanciákon jelentkeznek.

Sokáig nem állt rendelkezésre olyan használható, nemzetközileg is elismert és alkalmazott diagnosztikus algoritmus, mely beépítette volna a rutindiagnosztikába és orvosi gondolkodásba a Gaucher-kórt mint lehetséges betegséget.

A Delphi Konszenzus kitűnő útmutatást ad arra vonatkozóan, hogy mi történjen azokkal a betegekkel, akiknél nem egyértelmű a splenomegalia, thrombocytopenia oka.

Segít megtalálni a rejtőzködő betegséget a hazánkban is könnyen elérhető beszárítottvércsepp-teszt, amely rendelkezésre áll bármely hematológiai ambulancia számára. A módszer egyszerűen és gyorsan elvégezhető, jelentősen elősegítve ezáltal a gyakorló orvosok számára a ma még felderítetlen Gaucher-kóros betegek megtalálását és mihamarabbi hatékony kezelésük megkezdését.

Nyilatkozat: A közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, és máshová beküldésre nem került. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

IRODALOM

- [1] Gary SE, Ryan E, Steward AM, Sidransky E. Recent advances in the diagnosis and management of Gaucher disease *Expert Rev Endocrinol Metab* 2018 Mar; 13(2): 107–18.
- [2] Kishnani PS, Al-Hertani W, Balwani M, et al. Screening, patient identification, evaluation, and treatment in patients with Gaucher disease: results from a Delphi consensus. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.12.009>.
- [3] Castillo G, Chang S-Ch, Moride Y. Global incidence and prevalence of Gaucher disease: a targeted literature review *J Clin Med* 2023 Jan; 12(1): 85. Published online 2022 Dec 22. <https://doi.org/10.3390/jcm12010085>.
- [4] Riboldi GM, Di Fonzo AB. GBA, gaucher disease, and Parkinson's disease: from genetic to clinic to new therapeutic approaches. *Cells* 2019 Apr; 8(4): 364.
- [5] Weinreb NJ, Mistry PK, Roysenbloom BE, Dhodapkar MV. MGUS, lymphoplasmacytic malignancies, and Gaucher disease: the significance of the clinical association. *Blood* 2018; 131(22): 2500–1. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-834689>.
- [6] Rákóczi É. Fabry- és Gaucher-kór. Mikor gondoljunk ezen ritka tárolási betegségekre? Budapest: SpringMed; 2023.
- [7] Mistry PK, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang M. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among Hematologists–Oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol* 2007. <https://doi.org/10.1002/ajh.20908>.
- [8] Pfliegler G, Kovács E, Kovács G, Urbán K, Nagy V, Brúgós B. Fel-nőttkorban kiterjedő ritka kórképek. (Adult-onset rare diseases). *Orv Hetil* 2014 Mar 2; 155(9): 334–440. Hungarian. <https://doi.org/10.1555/OH.2014.29857>. PMID: 24566697.
- [9] Barrett D, Heale R. What are Delphi studies? *BMJ Journals* 2020. <https://doi.org/10.1136/ebnurs-2020-103303>.
- [10] Wittmann J, Karg E, Turi S, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders in Hungary *JIMD Rep* 2012; 6: 117–25. https://doi.org/10.1007/8904_2012_130. Epub 2012 Mar 21.
- [11] Regenboog M, Kuilenberg ABP, Vewrheij J, Swinkels DW, Hollak CEM. Hyperferritinemia and iron metabolism in Gaucher disease: potential pathophysiological implications. *Blood Rev* 2016 Nov; 30(6): 431–7. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.05.003>. Epub 2016 May 27.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek.

