

**PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA JIHOČESKÉ UNIVERZITY
V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH**



MORBUS GAUCHER

Bakalářská práce

Vypracovala: Iva Pospíšilová

Školitel: MUDr. Pavel Hausdorf

České Budějovice 2012

Pospíšilová Iva, 2012: Morbus Gaucher [Gaucher disease. Bc., Thesis, In Czech] – 49 p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

Annotation:

This thesis is about the disease called Gaucher disease, or Morbus Gaucher. There is described the history of the disease, various forms of disease, effect of bones, visceral organs, hematological changes, changes in metabolism etc.; differential diagnosis, diagnosis and therapy.

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně, pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě – v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných Přírodovědeckou fakultou - elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích 25. 4. 2012

.....
Podpis studenta

Poděkování:

Chtěla bych tímto poděkovat svému školiteli panu MUDr. Hausdorfovi za odborné vedení a výbornou spolupráci, dále bych chtěla poděkovat panu Mgr. Ondreji Křížalkoviči za odbornou pomoc a poskytnuté materiály. Mé obrovské díky patří také mé rodině za trpělivost a podporu.

Obsah

1. Úvod	1
2. Lysozomální střídavá onemocnění	2
3. Lysozomy	4
4. Sfingolipidy	5
5. Sfingolipidózy	6
6. Historie Gaucherovy choroby	6
7. Genetika jako příčina Gaucherovy choroby	7
8. Typy Gaucherovy choroby	8
8.1 Non-neuronopatická forma (Typ 1)	9
8.2 Akutní neuronopatická forma (Typ 2)	11
8.3 Chronická neuronopatická forma (Typ 3)	11
9. Jednotlivé symptomy u Gaucherovy choroby	12
9.1 Kostí	13
9.1.1 Kostní krize	14
9.1.2 Infiltrace kostní dřeně	14
9.1.3 Osteopenie	15
9.1.4 Erlenmeyerova baňkovitá deformace	15
9.1.5 Osteonekróza	16
9.2 Vnitřní orgány	17
9.2.1 Slezina	17
9.2.2 Játra	18
9.3 Plíce	19
9.4 Centrální nervová soustava	21
9.5 Kůže	21
9.6 Hematologické projevy	22
9.7 Srdce	24
9.8 Oči	24
9.9 Lymfatický systém	25
9.10 Metabolismus	25
10. Gamapatie a malignity u pacientů s Gaucherovou chorobou	26
11. Kvalita života pacientů s Gaucherovou chorobou	26
12. Diferenciální diagnóza	27

13. Diagnostika.....	28
14. Léčba Gaucherovy choroby.....	30
14.1 Enzymatická substituční terapie (ERT).....	31
14.1.1 Rozvoj enzymatických přípravků.....	31
14.1.2 Vývoj rekombinantní glukocerebrosidázy.....	31
14.1.3 Vliv enzymatické substituční terapie na orgány a soustavy.....	32
14.1.3.1 Hematologické výsledky.....	33
14.1.3.2 Hepatosplenomegálie.....	33
14.1.3.3 Kostní změny.....	33
14.1.3.4 Plicní postižení.....	34
14.1.4 Nežádoucí účinky enzymatické substituční terapie.....	34
14.2 Redukce substrátu.....	35
14.3 Léčba pomocí genů.....	36
15. Gaucherova choroba v České republice.....	38
16. Diskuze.....	38
17. Závěr.....	41
18. Seznam použité literatury.....	42

Cíl práce

Cílem mé práce je podrobněji seznámit veřejnost s jinak opomíjenou a málo známou Gaucherovou chorobou. Ráda bych ji uvedla do povědomí lidí. I přes malou incidenci (1:100 000) je tato nemoc závažným onemocněním, které ovlivňuje život mnoha lidí. Častou chybou je nesprávná diagnóza nemoci, jež může značně ovlivnit život pacientů. Do své práce jsem se snažila zahrnout stručně všechny dostupné informace z různých odvětví, jako je historie nemoci, symptomy, diagnostika i léčba.

1. Úvod

Gaucherova choroba je autozomálně recesivně dědičné onemocnění, které patří mezi lysozomální stádavá onemocnění, konkrétně jej řadíme mezi sfingolipidózy (Theophilus a kol. 1989).

Toto onemocnění se vyskytuje panetnicky, prevalence symptomatického onemocnění je přibližně 1:100 000, ovšem v židovské populaci Aškenázů může dosahovat frekvence až 1:500.

Onemocnění je způsobeno nedostatečnou aktivitou kyselých hydroláz, v důsledku nedostatečné aktivity enzymu dochází k nahromadění substrátu v lysozomech. V případě Gaucherovy choroby se jedná o sníženou aktivitu enzymu glukocerebrosidázy, nerozložený substrát, tedy glukocerebrosid, se hromadí v cirkulujících lysozomech nebo fixních makrofázích (Malinová 2009).

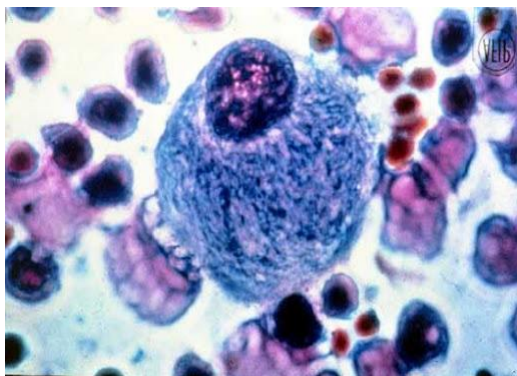
Následující informace týkající se ukládání glukocerebrosidázy ve spojitosti s Gaucherovou chorobou jsou zpracovány na základě publikace Gaucher disease Clause Niederaua (2006).

Glukocerebrosidáza je zapojena do rozpadu složitých glykosfingolipidů, které jsou důležitou složkou buněčných membrán. Pokud je tento hydrolytický rozpad narušen, substrát glukocerebrosidázy (tedy glukocerebrosid) nemůže být rozložen na glukózu a ceramid. Tento substrát je převážně uložen v makrofázích, které hrají hlavní roli v rozpadu krevních buněk. Nejvíce nahromaděného glukocerebrosidu v těle pochází z rozpadu erytrocytů a leukocytů v retikuloendotelovém systému. Charakterističtí makrofágové přeplnění cerebrosidem jsou známí právě jako Gaucherovy buňky, jejichž cytoplazma je často popisována jako zmačkaný papír, tzv. wrinkled paper appearance (Malinová 2009). Tyto buňky mají excentricky umístěné jádro a pruhovanou cytoplazmu (Fost 2003), jak je patrné na obrázku č. 1.

Gaucherovy buňky jsou vždy nalezeny ve slezině, obvykle v játrech, kostní dřeni a lymfatických uzlinách, občas také v plicích. Obsah glukocerebrosidu v těchto buňkách může být zvýšen 10 násobně až 1000 násobně, zejména ve slezině představují méně než 2 % váhy orgánu. Zvýšení koncentrace glukocerebrosidu v plasmě je daleko méně výrazné. Masivní infiltraci Gaucherových buněk nemůžeme vysvětlit pouze mnohostranným charakterem nemoci. Výsledky několika studií naznačují, že akumulace vede k sekundární aktivaci makrofágů, včetně uvolnění různých cytokinů a lysozomálních proteinů. U pacientů

s Gaucherovou chorobou se zdá být nejvíce zvýšena exprese chitotriosidázy, která může být zvýšena až 1000 násobně.

Na obrázku číslo 1 vidíme Gaucherovy buňky s typicky pruhovanou cytoplasmou a excentricky umístěným jádrem, které se nachází ve slezině u pacientů s Gaucherovou chorobou.



Obr. 1: Gaucherova buňka nelézající se ve slezině (Mullins 2010).

2. Lysozomální strádavá onemocnění

Již v roce 1908 byl použit pojem „inborn error of metabolism“ Archibaldem Garrodem, který takto označil alkaptonurii, albinismus, cystinurii a pentosurii (Karetová 2001).

Pojem lysozomální strádavá onemocnění navrhl roku 1965 Hers. Zahrnoval více než 25 genetických onemocnění s charakteristickými biochemickými profily (Kolodny 1976). LSD (lysosomal storage disorders/ disease) můžeme také označit cizím slovem tezaurismózy (Medical dictionary online 2012).

Strádavá lysozomální onemocnění popisují heterogenní skupinu desítek vzácných onemocnění charakterizované nahromaděním neštěpených nebo částečně štěpených makromolekul, což nakonec vede k buněčné dysfunkci a klinickým abnormalitám (Manger a kol. 2007). Zahrnují skupinu onemocnění, které se v populaci vyskytují vzácně. Jejich výskyt je menší než 1 nemocný na 5 tisíc lidí. Základem všech těchto onemocnění je ukládání nadbytečné látky v těle (Pastores a kol. 2011).

Ještě před několika málo lety byla tato onemocnění považována za nevléčitelné neurodegenerativní onemocnění.

Příznaky některých LSD byly poprvé prokázány v 70. letech 19. století, a na začátku 20. století už bylo mnoho LSD popsáno a klasifikováno, ačkoli samotný lysozom byl

popsán až v roce 1955. LSD byly identifikovány před tím, než byly plně pochopeny jejich biochemické a genetické základy, takže jejich názvy jsou většinou odvozeny od lékařů, kteří je objevili. Později se začaly používat názvy spojené s více klinickými popisnými názvy.

Dříve tato onemocnění zahrnovala pouze enzymové nedostatky lysozomálních hydroláz. V posledních letech byla LSD rozšířena o nedostatky nebo závady v bílkovinách, jež jsou nezbytné pro složité potranslační modifikace lysozomálních enzymů (často jsou to glykoproteiny); aktivátor bílkoviny, nebo bílkoviny důležité pro správné „obchodování“ mezi lysozomem a jinými intracelulárními kompartmenty.

V současné době je známo více než 45 LSD. U těchto nemocí se mohou projevy výrazně lišit, jak věkem, tak klinickými projevy. Všechna lysozomální střešádavá onemocnění mají společnou patogenezi, jako jsou: genetické vady v konkrétním lysozomálním enzymu, aktivačním proteinu, membránovém proteinu, což vede k nahromadění substrátu v buněčných lysozomech a k poruše enzymové aktivity.

Každá z LSD je důsledkem problému spojeného s lysozomálními procesy, kterými se enzymy zbavují substrátu v buňce.

Hlavní skupiny poruch podle typu sloučenin, jejichž degradace nebo funkce je postižena u LSD:

- 1) Poruchy degradace glykoproteinů (glykoproteinosy).
- 2) Poruchy degradace glykosaminoglykanů (mukopolysacharidosy).
- 3) Poruchy degradace sfingolipidů následkem defektu enzymových proteinů (sfingolipidózy).
- 4) Poruchy funkce proteinových aktivátorů sfingolipidových hydroláz.
- 5) Poruchy transportních proteinů (a mechanismů).
- 6) Poruchy funkce protektivních proteinů.

- Jednotlivé skupiny se mohou prolínat (Cox a kol. 2011).

Důsledkem těchto onemocnění je neurologická a kosterní symptomatologie. Ovšem pouze u Gaucherovy choroby ještě navíc pozorujeme hematologické projevy, hypersplenismus a selhání krvinek.

Častou chybou u LSD je špatná diagnóza, bývají nesprávně považovány za revmatologická onemocnění díky podobným muskuloskeletálním příznakům (viz. Diferenciální diagnóza).

K léčbě se používají různé metody, jako například transplantace kostní dřeně (BMT), enzymatická substituční terapie (ERT) a inhibice glykolipidové syntézy. Metody byly vyvinuty v posledních 20 letech, nadále jsou zkoumány a vyhodnocovány (Gatii 1995, Kaye 2001).

3. Lysozomy

Byly objeveny v roce 1955 Christianem de Duve. Lysozomy jsou membránové váčky nacházející se v cytosolu eukaryotních buněk, které zřejmě vznikly z vychlípenin plazmatické membrány. Lysozom je unikátní svou variabilní velikostí (od velmi malých po mimořádně velké) a jeho obsah je obvykle heterogenní. Od cytosolu jsou odděleny jednou dvojrůstvou membránou. Jsou zobrazeny jako hustá síť sférických vakuol, ale mohou vykazovat významné rozdíly ve velikosti a tvaru v důsledku rozdílu v materiálech, které byly přijaty pro trávení. Zaujímají 1 % z celkového objemu buňky. Na jednu buňku připadá zhruba 300 lysozomů (Biologie v kostce 2011).

Následující informace o lysozomech byly zpracovány podle knihy Základy buněčné biologie napsané Bruce Albertsem a kol. (1998) a podle článku Ashoka Vellodiho Lysosomal storage disorders (2004).

Lysozomy slouží jako zažívací systém buňky, který degraduje materiál přijatý z mimobuněčného prostoru a k trávení zastaralých komponent buňky. Uvolňují živiny z části potravy a odbourávají nežádoucí molekuly pro recyklaci nebo vyloučení. Při endocytóze jsou pohlceny opotřeбенé organely, makromolekuly a jiné částice, které pak dále lysozomy odbourávají. Ty ovšem na své cestě musí projít řadou endozomů, jež vybírají některé z těchto nestrávených molekul a vrací je zpět do plazmatické membrány.

Obsahují hydrolytické enzymy, uvádí se, že kolem 40 takovýchto enzymů. Všechny tyto enzymy jsou optimálně aktivní v kyselém prostředí, což odpovídá $\text{pH} = 5$, které je v lysozomech udržováno. Takže při porušení membrány, která odděluje enzymy od cytosolu (jeho pH se pohybuje kolem 7,2), jsou struktury v cytosolu chráněny proti těmto enzymům pomocí vyššího pH . Lysozomy neobsahují jen unikátní sbírku enzymů, ale i jedinečnou membránu, která obsahuje proteiny, přenášející konečné produkty trávení makromolekul do cytosolu, odkud mohou být vyloučeny z buňky nebo znovu použity. Membrána také obsahuje ATP – poháněnou H – pumpu, která čerpá do lysozomu vodík, tak tedy udržuje lysozom kyselý pH .

Rozlišujeme dva druhy lysozomů – primární, které vznikají odškrcením od Golgiho aparátu (obsahují lysozomální hydrolázy, ale ne materiál k trávení) a sekundární (obsahují hydrolázy spolu s materiálem, který zpracovávají), které jsou podstatně větší, vznikají splnutím primárního lysozomu s fagozomem, což je váček s obsahem určeným k degradaci (Biologie v kostce 2011).

Lysozom byl nejprve rozpoznán biochemicky v krysích játrech. Jejich existence se projevila při vyšetřování týkající se latence uzavřených enzymů. Zpočátku byly definovány přítomností pouze jednoho enzymu (kyselé fosfatázy); nyní víme, že obsahují nejméně 40 degradačních enzymů (např. fosfatázy, nukleázy, protézy, glukosidázy), jež hydrolyzují proteiny, DNA, RNA, polysacharidy a lipidy. Produkty rozkladu jsou obvykle k dispozici dalšímu použití pro metabolismus. Mutace v genech kódující tyto enzymy jsou zodpovědné za zhruba 45 lidských onemocnění. Když je lysozomální enzym nedostatečný nebo nefunguje správně, substrát je cíleně hromaděn a zasahuje do normální buněčné aktivity (Alberts 1998, Vellodi 2004).

4. Sfingolipidy

Sfingolipidy jsou membránové lipidy, deriváty sfingosinu, obsahující jednu mastnou kyselinu. Syntéza těchto tuků je nutná při vzniku buněk. Když buňky jako například červené a bílé krvinky stárnou, jsou odstraněny z oběhu. Jejich membránové složky jsou rozloženy hydrolytickými enzymy, které jsou lokalizovány v lysozomech fagocytárních buněk.

V posledním desetiletí došlo k obnovení studia sfingolipidů díky poznání, že jsou zapojeny do mnoha procesů, jako je diferenciacce, apoptóza, buněčný růst a buněčná migrace (Buccoliero a kol. 2002).

Tyto lipidy regulují chování buňky téměř na všech úrovních přenosu signálu. Slouží jako receptory, jež se nachází na povrchu buňky, pro cytoskeletální proteiny, imunoglobuliny a některé bakterie; jako modifikátory buněčných receptorů pro růstové faktory, ale možná i jiné látky, jako jsou aktivátory a inhibitory proteinkináz, iontových přenašečů a jiných proteinů (Merrill 1991).

5. Sfingolipidózy

Sfingolipidózy byly objeveny ve výtažcích z mozku v 80. letech 19. století. Jejich název je odvozen od mytologické Sfingy díky jejich záhadné podstatě. Sfingolipidózy tvoří kolem 20 % lysozomálních střídavých onemocnění.

Sfingolipidózy jsou podskupinou lysozomálních střídavých onemocnění, hromadí se u nich sfingolipidy v jednom nebo více orgánech, jako důsledek primárního deficitu enzymů nebo jejich aktivátorů při jejich degradaci (Fernandes a kol. 2008).

Hromadí se u nich především glykosfingolipidy a fosfosfingolipidy. Tyto tuky mají obvykle ve své struktuře ceramidy v hydrofobní části. V glykosfingolipidech jsou různé oligosacharidy spojeny s ceramidy prostřednictvím glykosidických vazeb. Příkladem je glukocerebrosid složený z ceramidu a jedné molekuly glukózy. U pacientů s Gaucherovou chorobou se hromadí v tkáních právě glukocerebrosidy.

Sfingolipidózy mají autozomálně recesivní dědičnost kromě Fabryho nemoci, která je X – chromozomálně recesivní (Ozkara a kol. 2004).

Klinické projevy a průběh klasických forem onemocnění jsou často charakteristické. Nejčastěji se u těchto onemocnění vyskytují neurodegenerativní poruchy, navíc se vyskytuje ještě hepatosplenomegalie, oftalmologické příznaky a kostní změny. Příslušné postupy a pečlivé vyšetření pacienta by měly vést k předběžné diagnóze a orientaci na biochemické testy. Nejefektivnější prevencí u těchto nemocí je včasná prenatální diagnostika (Fernandes a kol. 2008).

6. Historie Gaucherovy choroby

Informace o historii nemoci byly převzaty z časopisu *Remedia*, článku o Gaucherově chorobě, jež napsala MUDr. Věra Malinová roku 2009 a část byla převzata z publikace *Gaucher disease and Cerezyme monograph*, zpracovaný společností Genzyme v roce 2005.

Nemoc je pojmenována podle Phillipa Charlese Ernesta Gauchera, který ji poprvé popsal v roce 1882 jako hepatosplenomegalii u 32 leté ženy. Porucha byla diagnostikována jako epiteliom na slezině. O 13 let později byly popsány podobné příznaky, ale i jiné další, u šestiletého chlapce. V roce 1901 navrhl Dr. Brill, že Gaucherova choroba byla dědičné onemocnění a že oba rodiče musí mít gen pro tuto chorobu. Mezi léty 1901 – 1912 bylo pozorováno, že choroba postihuje současně více orgánových systémů. Rok 1920 byl

významný pojmenováním 2. typu onemocnění, jež bylo pozorováno jako prudce probíhající neurologické postižení infantilní formy. O 14 let později byla identifikována látka zvaná glukocerebrosid. Potvrzení toho, že nemoc je skutečně dědičné onemocnění a to autozomálně recesivní, se stalo roku 1950. Překvapivé zjištění bylo zaznamenáno Friedem v roce 1958 a to, že toto onemocnění se vyskytuje s vyšší incidencí u Aškenázů (židovská populace). Třetí typ onemocnění byl popsán o rok později, tedy roku 1959. V roce 1965 prokázal americký lékař Roscoe O. Brady, že hromadění glukocerebrosidu v orgánech je důsledkem nedostatku enzymu glykocerebrosidázy. Od roku 1972 bylo možné provádět prenatalní diagnostiku. Rok 1974 přinesl další významné zjištění ohledně nemoci, byly totiž provedeny první klinické pokusy u člověka s očištěnou glukocerebrosidázou. V roce 1985 byla popsána genetická heterogenita onemocnění naklonováním cDNA. V roce 1991 byl uskutečněn první klinický pokus o enzymatickou substituční terapii aglucerázou v USA. Tento pokus proběhl úspěšně. Stejný pokus jako v USA proběhl také v ČR a to v roce 1995.

7. Genetika jako příčina Gaucherovy choroby

Následující informace o genetice jsou čerpány z publikace Gaucher disease and Cerezyme monograph, jež je zpracována společností Genzyme (2005).

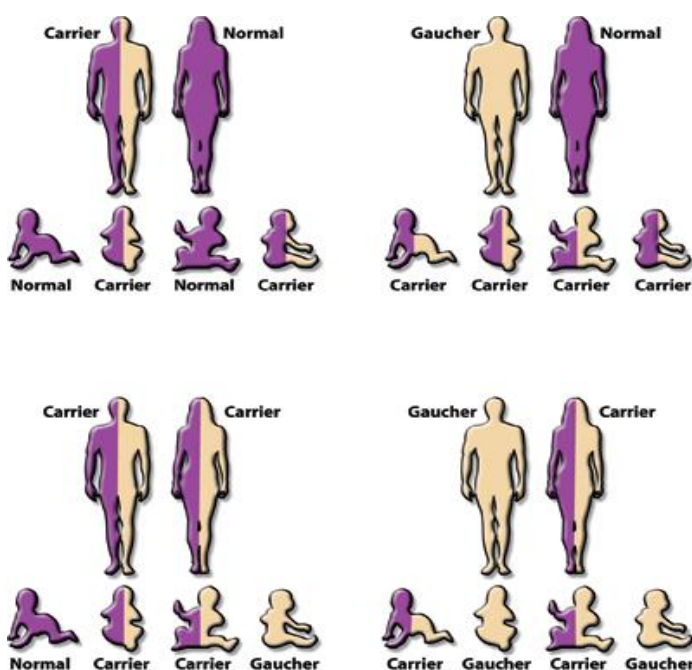
Jak už bylo řečeno, Gaucherova choroba je autozomálně recesivně dědičné onemocnění, jež je způsobené mutacemi v genu GBA, což je označení pro kyselou beta – glukocerebrosidáza (Fernandes a kol. 2008). Téměř 300 mutací bylo nalezeno v genu kódujícím glukocerebrosidázu, mezi tyto mutace patří 203 missense mutací (substituční bodové mutace), nulové mutace, splice junction, delece a inserce chyb (Hruska a kol. 2008). Mnoho z mutací je vzácných nebo privátních, ale 4 mají u Gaucherovy choroby významnou frekvenci, jsou to mutace – N370S, L444P, IVS2 a 84GG.

Frekvence specifických mutací se liší u různých populací. U židovské populace Aškenázů představují mutace N370S, L444P, IVS2 a 84GG 89 – 95 % mutantních alel, zatímco v nežidovské populaci je toto procento menší než 75 %. Konkrétně mutace N370S se také výrazně liší podle zemí, například 63% je v Portugalsku, 53% v Rumunsku, ještě nižší je pak v nežidovské populaci v Německu, kde je 36% a v Turecku, kde zahrnuje 35%. Naopak mutace L444P je nejvíce převládající mutací v Polsku, kde je následována již zmíněnou mutací N370S. Je zajímavé, že u Japonců se mutace N370S vůbec nevyskytuje, ale L444P a F213I jsou relativně běžnými mutacemi.

Gen kódující glukocerebrosidázu byl mapován na 1. chromosomu, přesněji 1q21 a sekvenován. Významný počet mutací je také prezentován v glukocerebrosidázových pseudogenech, které úzce souvisí s funkcí genu.

Nedostatek aktivátoru proteinu (tedy saponinu C), který váže glukocerebrosidázu a tím usnadňuje hydrolýzu glukosylceramidů, také způsobuje Gaucherovu chorobu.

Dědičnost Gaucherovy choroby v různých případech mezi partnery je patrná z Obr. 2.



Obr. 2: Schéma dědičnosti Gaucherovy choroby (The Comprehensive Gaucher Treatment Centre 2007).

8. Typy Gaucherovy choroby

Informace o typech Gaucherovy choroby jsou čerpány z knihy Gaucher disease, jež napsal Claus Niederau v roce 2006.

Dřívější klasifikace Gaucherovy choroby zahrnovala 3 typy, které se lišily dobou prvotních projevů, účastí centrální nervové soustavy a délkou života. Tato klasifikace byla zrušena, neboť u některých pacientů se projeví přechodné fenotypy, které nemohly být přesně klasifikovány.

V současné době je Gaucherova choroba rozdělena na non-neuronopatickou formu, dříve označovanou typ 1 a neuronopatickou formu, buď akutní, dříve typ 2, nebo chronickou, dříve typ 3.

8.1 Non-neuronopatická forma (Typ 1)

Tato forma Gaucherovy nemoci má chronickou povahu a je charakterizována hepatosplenomegalií, hematologickými změnami a problémy s kostmi, spolu s absencí neurologických symptomů. Je to nejčastější typ, který začíná v pozdním dětství až dospělosti, tvoří 80 – 90 % všech případů, vyskytuje se přibližně u 1 osoby ze 40 000. Nejčastěji se vyskytuje ve Spojených státech a Evropě, zde především v Izraeli (Fernandes a kol. 2008).

Příznaky vznikají infiltrací různých orgánů s typickým skladováním buněk. Počátek nemoci a vážnost klinických příznaků se značně liší. Splenomegalie se může objevit dokonce i v dětství, vede k symptomům jako anémie, leukopenie a trombocytopenie. Kosterní postižení může být při vyšetření RTG patrné jako místo s nižší hustotou na člancích prstů, čelisti nebo tělech obratlů.

Objevuje se zde také Erlenmeyerova baňková deformace v distálním femuru, kterou nalzáme u 80 % pacientů s Gaucherovou chorobou, ovšem nemá žádnou prognostickou hodnotu.

Kvůli cévním problémům, zejména v oblasti hlavy femuru, mohou mladí lidé trpět akutní nebo chronickou progresivní ischemií s následným rozvojem nekrózy hlavice kosti stehenní. Destrukce a komprese těl obratlů obvykle způsobuje značnou bolest.

Onemocnění má tendenci postupovat rychleji u dětí než u dospělých, přibližně v 50 % dětských případů se objeví opožděný růst a puberta nastává později. Rozdíly v rychlejších změnách vývoje kostí dětí a dospělých mohou být zřejmě způsobeny tím, že dětská kostra je tvořena převážně červenou kostní dřeví. U dospělé formy Gaucherovy choroby je pozorováno žluté zbarvení kůže a hnědá pigmentace spojivky, kterou známe pod názvem „pinguecula“, což je degenerace hlubokých vrstev spojivky, která je zhuštěna. I přes výraznou hepatomegalií jsou poruchy funkce jater a portální hypertenze vzácné (Kuchynka a kol. 2007, Niederau a kol. 2006).

Kašel a opakující se zápal plic jsou příznaky plicního postižení, které lze prokázat difuzí, jemnými skvrnami infiltrace při radiografii. U pacientů je také snížena kapacita plic,

a to o 22 %. Starší pacienti jsou náchylní k rozvoji maligních nádorů, například lymfomům nebo myelomům. Plicní hypertenze neznámého původu je další komplikací a jedním z rizikových faktorů, jež předchází splenektomii (Kerem a kol. 1996).

Často jsou u tohoto typu pozorovány změny v koagulačním stavu, obecně jde tedy o posun koagulace směrem k hemoragické diatéze. Také dochází ke zvýšené expresi makrofágové aktivity, která má za následek sekundární biochemické změny, jako je zvýšení kyselé fosfatázy, angiotensin konvertujícího enzymu a chitotriosidázy.

Glukocerebrosid, který se hromadí v kostní dřeni, má za následek utlačování kostní dřene, a tím zhoršuje podmínky pro krvetvorbu. V prvním kroku dojde k úbytku trombocytů, což se projeví modřinami, epistaxí, vleklým krvácením po malých chirurgických výkonech, u dívek se pak projevuje silnější menstruací. Nastřádáním materiálu v kostní dřeni také dochází k tzv. kostním infarktům, které jsou způsobeny útlakem krevního zásobení corticalis. Pacient je ochromen bolestmi, při kterých je upoután na lůžko až na několik dní.

Při tomto typu dochází k atrofickým změnám na velkých kloubech, a je zde nutná totální endoprotéza již v nízkém věku.

Dalším problémem je slezina, která je nadměrně zvětšená a není chráněna hrudním košem. Spolu s ní jsou zvětšena játra, tyto orgány tlačí na žaludek, což působí na pacienty tak, že i při nízkém příjmu potravy mají pocit nasycení. U pacientů je také opožděn nástup puberty (Malinová 2009).

V USA byly vytvořeny odhady na přibližný věk dožití u pacientů s Gaucherovou chorobou non-neuronopatického typu. Byly použity standardní tabulkové metody. Předpokládaná doba dožití byla o 9 let menší než v referenční populaci. U Japonské populace bývá tento typ choroby velmi těžký a progresivní. Pro mnoho z nich by byla vhodná léčba, která by vyžadovala dřívější a agresivnější terapii (Ida a kol. 2002).

Již zmíněné problémy s kostmi jsou patrné u tohoto typu nemoci, například ve Francii prováděly studie na 105 pacientech, u kterých byly v 85 % zjištěny kostní komplikace. Studie byla provedena na základě podrobného a kompletního klinického vyšetření u pacientů s Gaucherovou nemocí 1. typu. U 16 osob (tedy 15 %) z těchto 105 byly diagnostikovány zlomeniny obratlů, přesněji u 7 žen a 9 mužů, jejichž průměrný věk byl 45 let (Javier a kol. 2011).

8.2 Akutní neuronopatická forma (Typ 2)

Tato forma nemoci je charakterizovaná několika neurologickými komplikacemi, které většinou způsobují smrt před dosažením věku dvou let, jen v několika málo případech se děti dožily tří let. Je velmi vzácná, projeví se méně než v jednom případě ku stu tisícům lidí. Výrazněji se projevuje především u populací v severním Švédsku, v Polsku a Arábii.

Projevují se zde mírnější neurologické příznaky a pomalejší postup, také je tato forma zpravidla spojena s výraznou hepatosplenomegalií, díky které je výrazně oteklé břicho. Často i s několika kostními problémy. Akutní neuronopatická forma nemoci často začíná, když je nemluvně 2 – 3 měsíce staré. Pacienti mají problémy s krmením, vývojové problémy a trpí častou infekcí dýchacích cest.

V druhém půl roku života nemluvně se projevují příznaky v CNS s převládající křečovitostí a dysfágií, stridorem a rozvíjí se ochrnutí očního svalstva. Mozkové poškození postupuje rychle a konečná fáze je charakterizovaná těžkou kachexií, což je patologické zhubnutí a zhoršení fyzické kondice (Evans a kol. 2008); kontrakturami kloubů a infekcemi, které jsou odolné vůči terapii. Široká variabilita v klinických fenotypech znamená značnou různorodost v rámci této nemoci.

Ve věku dvou až tří let, v přibližně 30 % případů, později v 1. dekádě se projevují klinické příznaky jako nejasné záchvaty horečky, zvýšený sklon ke krvácení, zvětšení jater a sleziny způsobující další bolestivé symptomy. Infiltrace kostní dřene způsobuje pancytopenii, která je zhoršována hypersplenismem. Postižení mozku je často vyjádřeno dysfunkcí oční motility. Další symptomy, které se projevují u této formy nemoci, jsou mentální retardace (obvykle bývá mírná), poruchy chování, choreoatetóza a záchvaty křečí. U pacientů s klasickou akutní neuronopatickou formou se mohou projevovat podobné kožní změny, jako např. kongenitální ichtyóza (Macnair 2008).

8.3 Chronická neuronopatická forma (Typ 3)

Oproti non – neuronopatickému typu je tento typ také velmi vzácný, postihuje méně než jednoho člověka z 50 000 lidí.

Počátek vývoje nemoci je v batolecím a předškolním věku, na rozdíl od pacientů s akutní neuronopatickou formou se pacienti s chronickou neuronopatickou formou dožívají

dospělosti. Chronická neuronopatická forma se liší od akutní formy svým pozdním nástupem a pomalejším průběhem.

U tohoto typu Gaucherovy choroby nalezneme závažné systémové postižení a supranukleární obrnu horizontálního pohledu. U pacientů pozorujeme zvětšená játra a slezinu, dochází i ke kostním lézím. Může, ale nemusí se vyskytovat opožděný vývoj. Pacienti s tímto typem také často trpí ztrátou sluchu a dalšími poruchami mozkového kmene. Někdy se mohou vyskytovat i příznaky spojené s postižením srdce, jako například kalcifikace srdečních chlopní a aorty. Stejně jako u pacientů s non – neuronopatickou formou se vykytuje hepatosplenomegalie a kostní postižení (Fernandes a kol. 2008).

V historii bylo používáno i další členění, na variantu 3a, 3b a 3c. První ze zmiňovaných variant, tedy 3a, byla popsána jako typ projevující se významnými neurologickými abnormalitami s relativně mírným viscerálním postižením, také se vyskytuje mírná až středně těžká hepatosplenomegalie. Varianta 3b je charakterizována jemnými nervovými abnormalitami s těžkým systematickým onemocněním, jícnovými varixy a rozsáhlou hepatomegalií. Poslední z variant, tedy 3c, je spojena s kalcifikací srdečních chlopní, zákalem rohovky, okulomotorickou ataxií a mentální retardací způsobenou homozygotní D409H mutací. Pacienti s typem 3a mají více opožděný nástup příznaků ve srovnání s akutní formou. Tato forma nemoci převládá zejména u švédské populace z Norrbotten (Mankin 2001, Suwannarat 2007).

9. Jednotlivé symptomy u Gaucherovy choroby

Gaucherova nemoc zahrnuje celou řadu postižení orgánů a kostí. Projevují se u ní různé hematologické změny, změny v centrálním nervovém systému a má menší dopad i na jiné oblasti lidského těla. U některých pacientů jsou projevy výraznější než u jiných. Projevy jednotlivých symptomů mohou být také patrnější u jedné formy než u druhé, jak již bylo řečeno, např. u non – neuronopatické formy nemoci se nevyskytují tak výrazná nervová postižení jako u dalších forem (viz. Non – neuronopatická forma Gaucherovy choroby).

Následující informace o postižení kostí, vnitřních orgánů, plic atd., jsou zpracovány podle knihy Gaucher disease Clause Niederaua (2006) a podle publikace Skeletal pathology of Gaucher disease and its treatment Henryho Mankina (2002).

Jednotlivé symptomy Gaucherovy choroby spolu s částí těla, kde se projevují, jsou popsány v tabulce I (viz. příloha).

9.1 Kostí

Kostní přestavba je normální fyziologický proces, ve kterém je stará kost vstřebávána osteoklasty (= buňka, která absorbuje, odbourává nebo rozrušuje kostní tkanivo při osifikaci) a nová kost je stanovena osteoblasty (= aktivní kostní buňka tvořící osteoid, základní kostní hmotu). Metabolické, mechanické a gravitační síly jsou podněty pro přestavbu kostí. Přestavba kosti hraje důležitou roli v kosterní fyziologii, protože opravuje mikropoškození a zvyšuje pevnost kosti, kdy jsou oba z procesů resorpce a syntézy řádně vyváženy.

Funkce osteoblastů je regulována různými hormony, jako je estrogen, růstové faktory a cytokiny. Aktivita osteoklastů je regulována přímo hormony, růstovými faktory a cytokiny; nepřímo je řízená prostřednictvím osteoblastů.

Akumulace glukocerebrosidu nebyla nalezena v žádném z osteoklastů ani osteoblastů. Morfologie těchto buněk u pacientů s Gaucherovou chorobou se ukázala být normální bez známek lysozomálního skladování, poté co byla provedena biopsie.

Kostní remodelace je zprostředkována pod vlivem osteoblastů a cytosinů jako je IL 1, IL 6 a TNF, které jsou produkovány makrofágy, monocyty a jinými buňkami. Bylo navrženo, že Gaucherovy buňky ovlivňují funkci osteoklastů. Gaucherovy buňky fungují jako aktivátory makrofágů, což vyplývá z produkce chitotriosidázy, ukazatele aktivovaných makrofágů. Gaucherovy buňky mohou narušovat normální aktivitu osteoblastů a osteoklastů prostřednictvím sekrece cytokinů.

Kostní onemocnění u pacientů s Gaucherovou chorobou je charakterizováno infiltrací kostní dřeně Gaucherovými buňkami; špatnou kostní přestavbou, která vede k osteopenii a osteonekróze. U některých pacientů se objevuje chronická špatně definovatelná bolest. Patologické zlomeniny, avaskulární nekrózy hlavice femuru, stejně jako nestabilita páteře s následnou kompresí obratlů a míchy, mohou mít za následek vážnou poruchu mobility. Deformity distálního femuru vedou ke klasické Erlenmeyerově baňkovité deformaci. Kostní krize, které se objevují, vyžadují velké množství analgetik.

9.1.1 Kostní krize

Jsou důsledkem náhlého krvácení do prostoru kostní dřeně s náhlým zvýšením tlaku na dřev. Kostní krize může být projevem procesu osteonekrózy, ačkoli se kostní krize mohou vyvinout i bez klinických příznaků osteonekrózy. Jsou častější u dětí než u dospělých. Kostní krize jsou presentovány jako epizody kruté, ochromující a prudké bolesti v kostech, které mohou trvat den i týden (Gaucher disease and Cerezyme monograph 2005, Wenstrup a kol. 2002). Často je tato bolest doprovázena vysokou horečkou, třesavkou a nebývale zvýšeným počtem bílých krvinek. Kostní krize jsou velmi podobné krizi srpkovité anémie. Ke zmírnění zánětlivé reakce během krize se podávají steroidy.

9.1.2 Infiltrace kostní dřeně

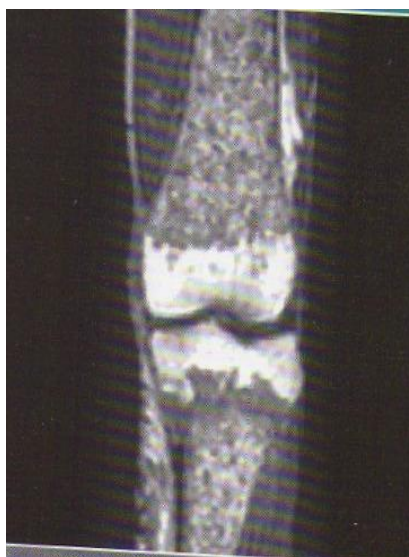
Infiltrace kostní dřeně Gaucherovými buňkami (i jinými aktivovanými makrofágy) se může zdát jako první krok při etiopatologii kostí u Gaucherovy choroby, se sekundárními procesy vedoucími pravděpodobně k abnormalitám v kostech samotných. Infiltrace může způsobit ischemii a následný otok, který vyvolá bolest. Toto postižení kostní dřeně se začíná objevovat v oblasti bederní páteře, pak se objevuje na metafýze a diafýze femuru; v pokročilém stádiu nemoci se infiltrace šíří až do epifýzy. Vytěsňování dřevě může snížit kapacitu osteoblastů pro syntézu nové kosti. Navíc nejsou Gaucherovy buňky schopny sloužit zcela jako kmenové buňky pro vývoj osteoklastů (Mankin a kol. 2002).

Klasické rentgenové studie mohou prokázat důkazy o infiltraci kostní dřevě Gaucherovými buňkami, která je spojená s resorpcí houbovitého trámce, buněčnou nekrózou a vláknitou proliferací (Pastores a kol. 2000).

Na obrázku č. 3 je rentgenový snímek zdravé kolenní kosti, pro porovnání je na obrázku č. 4 vidět rentgenový snímek infiltrace kostní dřeně kolenní kosti pacienta s Gaucherovou chorobou.



Obr. 3: Zdravá kostní dřeň
(Health.com 2011).



Obr. 4: Infiltrace kostní dřeně
(Gaucher disease and Cerezyme monograph 2005).

9.1.3 Osteopenie

Pokles dřevňové hustoty kostní tkáně a řidnutí mozkové kůry jsou patrné téměř u všech pacientů s Gaucherovou chorobou. Trabekulární i kortikální kosti mohou být postiženy, buď lokalizovaným, nebo difúzním způsobem. Generalizovaná ztráta kostní hmoty v důsledku snížené míry osteosyntézy je velmi častá i u pacientů s mírným onemocněním. Osteopenie je spojena se zvýšeným rizikem zlomenin u dospělých i dětských pacientů, které se dají velmi těžko léčit, zřejmě díky nízké hustotě kostní hmoty, zvýšenému krvácení a riziku infekcí (Gaucher disease and Cerezyme monograph 2005, Mankin a kol. 2002).

9.1.4 Erlenmeyerova baňkovitá deformace

Běžnou kostní přestavbou u Gauchrovy choroby je tato deformace. Vyskytuje se u 60 – 80 % pacientů s Gaucherovou chorobou. Tato deformace je pozorována jako zvětčený zvon konce dlouhých kostí a většinou postihuje distální femur, také je ovlivněna

proximální část tibiae. Metafyzární oblasti jsou rozšířeny a ukazují selhání remodelace, která se zdá být ve vztahu k relativnímu nedostatku aktivity osteoklastů v Ranvierově kruhu, v medulární metafyzární kosti přiléhající k epifýze (Mankin a kol. 2002).

Na obr. č. 5 je rentgenový snímek normální stavby kosti, naproti tomu na obr. č. 6 je rentgenový snímek zobrazující Erlenmeyerovu baňkovitou deformaci u pacientů s Gaucherovou chorobou.



Obr. 5: Normální stavba kolenní kosti (Health.com 2011.).



Obr. 6: Erlenmeyerova baňkovitá deformace (Beutler 2001).

9.1.5 Osteonekróza

Progresivní nemoc kostí se také může projevit jako osteonekróza, tj. smrt kosterní tkáně. Zda je tato nekróza vždy důsledkem lokální ischemie, je debatováno. Některým pacientům bylo dříve diagnostikováno, že trpí Perthesovou chorobou, tj. dětská avaskulární nekróza kyčelního kloubu, později se ukázalo, že jde o pacienty s Gaucherovou chorobou. Osteonekróza může postoupit až do osteoartrózy a často vyžaduje kloubní náhradu, aby pomohla od bolesti a dopomohla k pohyblivosti. Subchondrální osteonekróza může být spojena s bolestmi kloubů a omezenou pohyblivostí kloubu, v těžkých případech i s celkovou destrukcí kloubu. Osteonekróza se běžně vyskytuje v obou hlavících femuru. Zejména v kombinaci s osteopenií, může vést k zhroucení jednoho nebo několika obratlů s následným vznikem gibů, zhroucení míchy nebo nervové kompresi. Bylo prokázáno, že

splenektomie je rizikovým faktorem osteonekrózy. Rozsáhlá osteonekróza může způsobit generalizované systémové onemocnění charakterizované silnou bolestí, vysokou horečkou, třesem, invaliditou, zvýšeným počtem leukocytů a zvýšenou sedimentací erytrocytů (Gaucher disease and Cerezyme monograph 2005, Mankin a kol. 2001, Niederau 2006).

Typické osteonekrotické léze vyskytující se u pacientů s Gaucherovou chorobou jsou patrné na obrázku č. 7.



Obr. 7: Stehenní kost poškozená osteonekrózou (Mankin a kol. 2001).

9.2 Vnitřní orgány

9.2.1 Slezina

Splenomegalie

Následující informace o splenomegalii u Gaucherovy choroby jsou čerpány z Gaucher disease and Cerezyme monograph, jež byl zpracován společností Genzyme v roce 2005.

Je výsledkem progresivního nahromadění makrofágů ve slezinné tkáni. U pacientů se zvětšenou slezinou projevuje chronická bolest břicha, časná sytost, nevolnost a bolesti při ležení na boku (Gielchinski a kol. 1999).

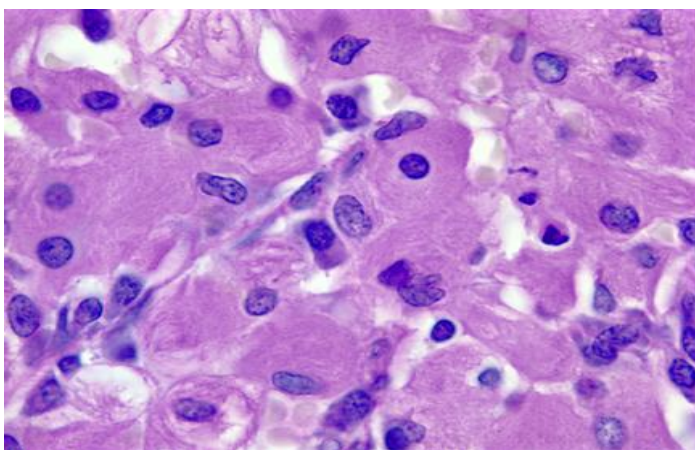
Splenomegalie je buď spojená s hematologickými změnami, nebo se vyskytuje bez nich. Obvykle je definována jako hmotnost sleziny větší než 0,2 % celkové tělesné váhy v kilogramech, lze ji přesně kvantifikovat podle magnetické resonance nebo počítačové tomografie. Ultrazvukové studie jsou méně přesné pro měření hmotnosti sleziny.

Obecně, splenomegalie je progresivní u dětí a dospělých s Gaucherovou chorobou, na rozdíl od některých židovských pacientů, u kterých se v dospělosti neobjevuje tak rychlou progresí.

V minulosti jsme se mohli setkat se slezinou, která byla 60krát až 70 krát větší než normálně, ale nyní díky zlepšení medicíny už takové zvětšení není viditelné.

Jak nemoc postupuje, tak se u pacientů mohou vyvinout nebezpečné nevratné změny ve slezině v důsledku infarktů, nekrózy a fibrózy. Slezinné noduly a infarkty byly objeveny u 30 % neléčených pacientů s Gaucherovou chorobou.

Obrovské Gaucherovy buňky, které způsobují enormní zvětšení sleziny u pacientů s Gaucherovou chorobou jsou na obrázku č. 8.



Obr. 8: Histopatologický obraz Gaucherových buněk ve slezině (Agamanolis 2009).

9.2.2 Játra

Hepatomegalie

Při hepatomegalii se rozpíná břicho, cítíme nepříjemné pocity a předčasnou sytost. Ke zvětšení jater dochází později než ke splenomegalii, a je méně výrazná.

V minulosti bylo patrné zvětšení jater až 10 krát u neléčených pacientů, zvláště pak u splenektomovaných pacientů. Nicméně, splenomegalie a hepatomegalie nemusí být vždy vyjádřeny jako první u klinického obrazu nemoci.

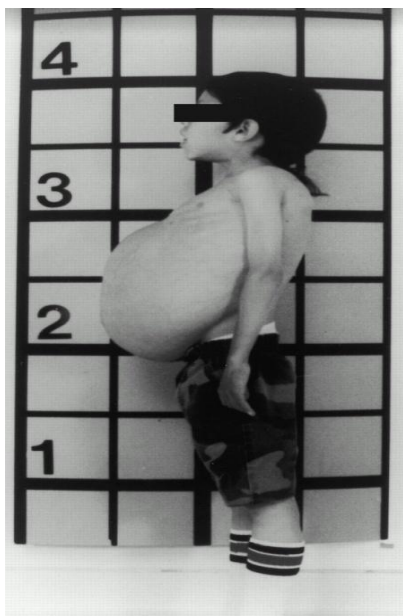
K ukládání glukocerebrosidu dochází v sinusoidálních buňkách (tedy Kupfferových buňkách), hepatocyty jsou relativně ušetřeny, ale nějaké uložení se může také projevit. Ačkoli je obvykle hepatocelulární funkce zachována, můžeme pozorovat i zvýšené hodnoty

jaterních testů, tj. například plazmové transaminázy a gama – glutamyl transferázová aktivita. Celková hladina plazmatického cholesterolu, lipoproteinů s nízkou hustotou, lipoproteinů s vyšší hustotou, stejně jako lipoproteiny A – I a B, mohou být sníženy. Naopak koncentrace plazmatického alipoproteinu E může být zvýšena. Četnost cholelithiázy se zdá být vyšší, než se dříve myslelo.

Z hlediska histopatologie, centrální jaterní lalůček ukrývá většinu Gaucherových buněk. Z hlediska klinického mohou jaterní infarkty způsobit celou řadu epizod bolesti. Jaterní patologie může postupovat až k cirhóze a může být doprovázena portální hypertenzí, ascitem a jícnovými vředy.

Prognóza pro pacienty je špatná, neboť jsou ohroženi krvácením do jícnu nebo selháním jater. Dokonce byl hlášen výskyt hepatocelulárního karcinomu (Gaucher disease and Cerezyme monograph 2005).

U některých pacientů dochází až k abnormálnímu zvětšení sleziny a jater, jak je patrné z obr. 9.



Obr. 9: Dětský pacient se splenomegalií a hepatomegalií (Mankin a kol. 2001).

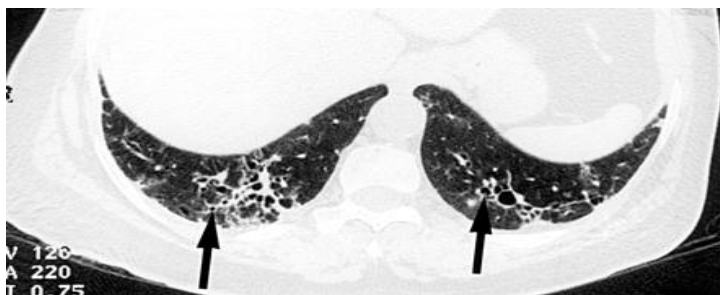
9.3 Plíce

Postižení plic u pacientů s Gaucherovou chorobou je častější a mnohem rozmanitější, než se dříve předpokládalo. Hned po slezině a kostní dřeni jsou dalším místem pro ukládání

Gaucherových buněk. Ovšem pouze 1 – 2 % pacientů s Gaucherovou chorobou non – neuronopatického typu vykazuje zjevné plicní projevy ve formě intersticiálního plicního onemocnění nebo plicní cévní choroby (tj. závažná plicní hypertenze nebo hepatopulmonální syndrom). Pokud pacienti trpí plicní hypertenzí, jedná se o velmi závažnou věc, neboť hypertenze je považována za významnou příčinu předčasného úmrtí pacientů (Pastores a kol. 2000). Plicní selhání je jedním z nejzávažnějších důsledků. Stejně jako u jiných orgánů může intersticiální infiltrace Gaucherových buněk vést k buněčné smrti a okolní fibrotické reakci v důsledku uvolňování protizánětlivých cytokinů. Akumulace v alveolárních makrofázích může zasahovat do obranných mechanismů plic proti inhalaci částic a mikroorganismů, což způsobí zvýšení citlivosti na bakterie ve vzduchu.

Z hlediska histopatologického, přítomnost Gaucherových buněk v bronchiolích, alveolárních prostorech a alveolárních stěnách může převládat. Z klinického hlediska, restriktivní plicní nemoc způsobená plicní fibrózou, může vést k dušnosti, tachypnoei a kašli. Omezené pohyby bránice jsou dalším symptomem, toto omezení způsobují zvětšené nitrobřišní orgány.

Postižení plic, jež je spojeno s Gaucherovou nemocí je zobrazeno na obrázku č. 10, jedná se o 66 let starou pacientku, která trpí periferní bazální fibrózou a plicní bronchiektázií.



Obr. 10: Periferní bazální fibróza a plicní bronchiektázie u 66 pacientky s Gaucherovou chorobou (Rockall 2001).

Hepatopulmonární syndrom se může také uplatňovat při selhání u pacientů s Gaucherovou chorobou. Tento syndrom je definován jako triáda jaterní nemoci, hypoxémie a důkazu intrapulmonární cévní dilatace.

Plicní postižení jsou zkoumána pomocí rentgenu hrudníku, vysoko rozlišovací počítačovou tomografií hrudníku, plicními funkčními testy a kyslíkovou saturací (Gaucher disease and Cerezyme monograph 2005).

9.4 Centrální nervová soustava

Klasická akutní a chronická neuronopatická forma Gaucherovy nemoci je charakterizována časným nástupem zjevných příznaků a rychlou progresí neurologických symptomů, které zahrnují rychlé oční pohyby, supranukleární parézu vertikálního pohledu a spasticitu. Dále se setkáme s projevy jako jsou - přetrvávající retroflexe hlavy, strabismus, okulomotorická apraxie, trismus, dysfágie, laryngeální stridor a přehnané zvýšené šlachové reflexy.

- Spasticita je trvalé napětí či křeč svalových vláken, jejíž příčinou je porušení centrálního neuronu (Klinikazdraví.cz 2008).
- Strabismus neboli šilhání je vada zraku, kdy je porušena vzájemná spolupráce obou očí (Ordinace.cz 2012).
- Ztráta schopnosti vykonávat složitější a účelné pohyby se říká apraxie. Obvykle tato ztráta vede k úplné nesoběstačnosti (Medicabáze.cz 2007).
- Trismus je čelistní zkrácení projevující se oboustrannou klonickou a tonickou křečí žvýkacích svalů, jež je provázena ztuhlostí šijového a břišního svalstva (ABZ.cz 2005).
- Poruše spojené s bolestivostí při polykání nebo dokonce úplné neschopnosti polykat se říká dysfágie. Tato porucha se projevuje jak při polykání tekutin, tak při polykání tuhé stravy (Fritzlová 2011).

Centrální nervový systém je málo ovlivněn u pacientů s Gaucherovou chorobou typu 2, ovšem v několika studiích se prokázalo, že vzácně se u pacientů vyvine atypická forma parkinsonismu a demence (Brady, Rosenberg 2008).

9.5 Kůže

U pacientů s Gaucherovou chorobou často nalézáme podlitiny a někdy se dostávají projevy krvácivosti do kůže a podkoží. Objevuje se také pigmentace. Často se u těchto pacientů vyskytují tzv. café au lait skvrny, které mají uniformní okrouhlé nebo oválné

makuly bílé barvy. Tyto skvrny se zvětšují s růstem dítěte, pak jejich velikost zůstává. Dalším projevem na kůži je kongenitální ichtyóza, což je rohovatění kůže, kdy se na kůži tvoří typické šupinky, které mohou připomínat až rybí šupiny. Toto postižení můžeme vidět na obrázku č. 11 (Fleckman 2003).

Na obrázku číslo 11 je kůže na ruce pacienta s Gaucherovou chorobou, u kterého se projevila kongenitální ichtyóza.



Obr. 11: Kongenitální ichtyóza (Fleckman 2003).

9.6 Hematologické projevy

Následující informace týkající se hematologických projevů během Gaucherovy choroby jsou zpracovány z publikace Gaucher disease and Cerezyme monograph vytvořenou společností Genzyme (2005), Gaucher disease Clause Niederaua (2006) a pomocí informací z internetových stránek centra The Comprehensive Gaucher Treatment Center (2007).

Hematologické abnormality také patří mezi klíčové projevy Gaucherovy nemoci. Nálezy mohou zahrnovat anémii, trombocytopenii, neutropenii, pancytopenii a koagulopati. Nejčastější z nich jsou ale anémie a trombocytopenie, které lze přisoudit splenomegalii a postupné infiltraci kostní dřeně.

Slezina je zodpovědná za mnoho funkcí, včetně produkce lymfocytů, filtrace krve, skladování krevních buněk a destrukce starých buněk. Vzhledem k tomu, jak se zvětšuje při

Gaucherově chorobě, zachycuje a ukládá nadměrný počet červených krvinek a krevních destiček. Splenektomie se dříve používala pro zmírnění příznaků, ale studie prokázaly, že může vést ke zhoršení kostních onemocnění, proto se splenektomie používala pouze ve vzácných případech.

Houbovitá tkáň nacházející se v kostech, tedy kostní dřev, se podílí na produkci bílých a červených krvinek a krevních destiček. Tukové substance se hromadí v buňkách kostní dřevě, tím je narušena normální funkce kostní dřevě a inhibuje se tvorba krvinek a krevních destiček.

Přebytek uložených krvinek a destiček ve slezině, spolu s infiltrací kostní dřevě může mít za následek sníženou odolnost vůči infekci, snadný vznik modřin a časté krvácení z nosu. Z klinického hlediska, pacienti mohou být bledí, unavení. Také mohou trpět dušností z námahy a bušením srdce. Pacienti musí dostávat pravidelné transfuze.

Teprve až po úrazu nebo při operaci se projeví problémy spojené s hemostázou. Dívky často trpí velkými ztrátami krve při menstruaci.

Etiologie krvácivých diatéz může být následkem stupně trombocytopenie nebo může souviset se získanou deficiencí koagulačního faktoru, kromě toho i s kvantitativními vadami krevních destiček.

U pacientů s Gaucherovou chorobou byl popsán nedostatek koagulačních faktorů IX a XI. Mechanismus zodpovědný za tyto koagulační abnormality není zcela přesně znám, ovšem vstřebávání faktorů nahromaděným glukocerebrosidem může být také navrženo jako příčinný faktor. Velikost sleziny také pravděpodobně přispívá ke koagulopatii, tj. zvětšená slezina může odstranit koagulační faktory z krve. Předpokládá se, že mírná kontinuální aktivace koagulačních cest s následným úbytkem koagulačních faktorů a současně vyvážená aktivace fibrinolytického systému, mohou být zodpovědné za tyto účinky.

Leukopenie bývá u pacientů s Gaucherovou chorobou mírná a kvantitativně nebývají většinou náchylní k infekci. Ale ve skutečnosti zprávy naznačují, že pacienti jsou náchylnější k bakteriálním a virovým infekcím, které jsou způsobeny například sníženou chemotaxí neutrofilů.

Léčebné postupy pro Gaucherovu nemoc se snaží normalizovat všechny hematologické parametry.

9.7 Srdce

Méně často jsou zaznamenána srdeční postižení ovlivňující perikard a myokard, případně vyvolávající restriktivní kardiomyopatie. U několika případů byla popsána kalcifikace ve vzestupné aortě a mitrálních chlopních s následnou aortální a mitrální stenózou.

Předpokládá se, že mutace D409H má spojitost s kardiovaskulárním onemocněním chlopní. U takovýchto chlopní byla zjištěna infiltrace Gaucherovými a bylo prostudováno, že hrají roli v patogenezi chlopních kalcifikací (Abrahamov 1995, Gaucher disease and Cerezyme monograph 2005).

9.8 Oči

U non-neuronopatického typu Gaucherovy choroby byly zaznamenány oční léze. Další abnormalitou je pinguecula, nahnědlé zesílené léze bulbárních spojivek obsahující makrofágy, jež jsou 'nasáklé' lipidy, mohou se objevit oboustranně na čichových a spánkových stranách korneosklerálního limbu. Mléčně bílé zákaly, které jsou pravděpodobně způsobeny neobvyklými ložisky z glukocerebrosidu, byly zaznamenány na epitelu rohovky, přední komoře a sklivci, a to především u pacientů s neuronopatickým typem choroby. Na vnitřní ploše a ve vnitřních vrstvách sítnice byly pozorovány shluky Gaucherových buněk, někdy i v kombinaci s perimakulární šedí. Důkazy o výskytu třeshňově červených skvrn jsou u Gaucherovy choroby sporné. Choroidální neovaskularizace byla popsána v kombinaci s epiteliálními změnami jako rozsáhlou pigmentaci sítnice (Gaucher disease and Cerezyme monograph 2005, Wray 2006).

Typické nahnědlé zesílené léze na spojivkách nazývané pinguecula u pacientů s Gaucherovou chorobou jsou na obrázku č. 12.



Obr. 12: Pinguecula u pacientů s Gaucherovou chorobou (StudyDroid.com).

9.9 Lymfatický systém

U pacientů je častým nálezem také lymfadenopatie, především uzlin v krku, tříslech a podpaží, tyto uzliny obsahují Gaucherovy buňky. Na CT nebo při chirurgickém vyšetření můžeme pozorovat velmi rozšířené mezenterické a paraspinální uzliny. Často je také postižen thymus, Peyerovy pláty a nosní mandle (Gaucher disease and Cerezyme monograph 2005).

9.10 Metabolismus

Velké množství metabolicky aktivních Gaucherových buněk může mít výrazné nepřímé účinky na tělesnou hmotnost, růst a energetické potřeby. U pacientů s Gaucherovou chorobou bylo prokázáno, že mají o 40% větší energetické výdaje v klidovém metabolismu než zdraví jedinci. Tato metabolická zátěž může přispět k značné únavě, stejně jako k hubnutí a nesnadnému přibírání na váze. Pubertální zpoždění a zpomalení růstu, které mohou nastat u pacientů s touto poruchou, lze pravděpodobně spojit s odchylkami metabolismu, společně s chronickou anémií a hepatosplenomegalií. Na základě pozorování z minulosti bylo zaznamenáno, že po odstranění sleziny klesl klidový energetický výdej. Bylo také pozorováno, že existuje vztah mezi nárůstem potřeby energie a celkovou tělesnou zátěží Gaucherovými buňkami, jež souvisí s uvolňováním cytokinů. Také se objevily neoficiální zprávy o zlepšení duševní pohody, přibývání na váze a dohánění růstu u dětí, které jsou patrné po splenektomii, jež tento vztah opět podporují.

Spekulovalo se, že změněné makrofágo – hepatocytové interakce v játrech vedou ke zvýšené produkci glukózy, což se nakonec může projevit jako diabetes mellitus 2. typu, který se často vyskytuje u pacientů s chronickou Gaucherovou chorobou, ovšem nejsou obvykle obézní.

Zvýšený obrat bílkovin může být sekundárně zvýšen metabolickou stimulací a přímo souvisí se zvýšenou produkcí glukózy v játrech, a výroba glukózy vyžaduje zvýšení energie (Gaucher disease and Cerezyme monograph 2005, Niederau 2006).

10. Gamapatie a malignity u pacientů s Gaucherovou chorobou

Gamapatie a malignity nejsou u pacientů vůbec neobvyklé. Bylo zjištěno, že výskyt nádorových onemocnění by mohl být zvýšen u pacientů s non-neuronopatickou formou Gaucherovy choroby, často se vyskytují lymfomy, myelodysplastický syndrom a mnohočetný myelom (Zimran a kol. 2005). Předpokládá se, že by za toto zvýšené riziko vzniku nádoru mohla být zodpovědná chronická stimulace imunitního systému a lymfoproliferace spojená s ukládáním glukocerebrosidu v tkáňových makrofázích (Rosenbloom a kol. 2005).

Přítomnost interleukinu 6 a 10 a jiné produkty makrofágů, které ovlivňují vývoj odpovědi akutní fáze a růst B buněk naznačují, že jsou faktory pro zvýšené riziko vzniku nádorového onemocnění lymfatického systému a dalších orgánů. Nejběžnějším novotvarem je mnohočetný myelom. Dále se můžeme setkat s novotvary jako je Hodgkinův a non-Hodgkinův lymfom nebo chronická lymfatická leukémie (Gaucher disease and Cerezyme monograph 2005).

11. Kvalita života pacientů s Gaucherovou chorobou

Následující informace jsou získány z publikací Gaucher disease napsané Clausem Niederauem v roce 2006, Quality of life assesement in adults with type 1 Gaucher disease zpracované B. J. Maskem roku 1999 a z článku The impact of Gaucher disease and its treatment on quality of life napsaného R. P. Hayesem roku 1998.

Gaucherova nemoc vážně narušuje kvalitu života jedince, jeho rodiny a může vést až ke zkrácení délky života samotného. Jednotlivé příznaky nebo kombinace příznaků snižují pocit pohody, funkčnost zdraví a brání jim v práci, dokonce i ve vykonávání různých

volnočasových aktivit. Komplikace jako infekce, zlomeniny, kostní nebo kloubní léze, problémy s míchou, respirační problémy mohou zcela změnit život pacientů.

Život dětí hodně znepríjemňují potíže s učením, nízká sebeúcta, psychosexuální problémy a poruchy chování.

Po celém světě se nachází centra na pomoc lidem s Gaucherovou chorobou, některá z nich jsou uvedena v tabulce II.

Tab. II: Státy a jim příslušné organizace zaměřené na Gaucherovu chorobu (Niederau 2006).

Stát	Název organizace
Austrálie	Gaucher Association of Australia
Belgie	Gaucher Patient Contact
Bosna a Hercegovina	Gaucher Patient Contact
Kanada	National Gaucher Foundation
Česká republika	Czech Gaucher Association
Dánsko	Gaucher Foreningen I Denmark
Francie	Vaincre les Maldiés Lysosomales
Německo	Gaucher Gesellschaft Deutschland
Izrael	Israel Gaucher Association
Jamajka	Gaucher Patient Contact
Japonsko	Gaucher Support Club
Jižní Afrika	Gauchers Society
Švédsko	Morbus Gaucher foreingen
USA	National Gaucher Foundation
Venezuela	Asociación Gaucher de Venezuela

12. Diferenciální diagnóza

Informace o podobnosti Gaucherovy choroby s jinými onemocněními jsou zpracovány na základě publikace Diagnostický oříšek – Revmatologické projevy léčitelných lysozomálních stádavých chorob, kterou zpracovala společnost Genzyme ve spolupráci s MUDr. Věrou Malinovou v roce 2011.

Při stanovování Gaucherovy choroby často dochází k chybám při diagnóze, neboť se choroba může často zaměnit za jinou, nejvíce připomíná revmatologická onemocnění. Nejčastěji se nemoc může plést s Legg – Perthesovou chorobou, oligoartritidou, srpkovitou anémií, osteomyelitidou, vaskulitidou nebo mnohočetným myelomem, popřípadě s leukémií.

Mezi příznaky Legg – Perthesovy choroby patří snížení přívodu krve do hlavice stehenní kosti, což způsobuje ischemii a vaskulární nekrózu. Tyto příznaky jsou také typické pro non-neuronopatický typ Gaucherovy choroby (Salter a kol. 1980).

Dalším onemocněním, za které by mohla být zaměněna Gaucherova choroba, je oligoartritida. Zřejmě jsou často obě onemocnění zaměňována díky postižení kostí, které jsou u obou chorob tak patrné.

Srpkovitá anemie také bývá často diagnostikována namísto Gaucherovy choroby, pravděpodobně je to díky projevům chudokrevnosti, jež se vyskytují i u Gaucherovy choroby, úzce s tím souvisí i projevy únavy a slabosti. Mohou mít také spojitost s kostními krizemi, jež se u pacientů vyskytují (viz. kapitola Kosti – kostní krize). U srpkovité anémie se často vyskytuje žloutenka, u Gaucherovy choroby se projevuje též žluté zbarvení kůže. Často je také člověk dušný, až by se mohlo zdát, že trpí nějakou plicní nemocí, ovšem je to způsobenou pouze tím, že plíce více pracují, aby okysličily větší množství krve.

Osteomyelitida a Gaucherova nemoc mají společnou diagnózu v postižení kostní dřene (Lew a kol. 1997).

Klinické příznaky mnohočetného myelomu, jako jsou například bolesti kostí způsobené osteolýzou, zlomeniny, hyperkalcémie, chudokrevnost nebo porucha homeostázy, mohou také odpovídat příznakům Gaucherovy choroby, proto i mnohočetný myelom může být mylně diagnostikován u pacientů s Gaucherovou chorobou (Alexanian 1994).

13. Diagnostika

Informace týkající se diagnostiky u Gaucherovy choroby byly zpracovány z časopisu *Remedia: Morbus Gaucher – možnosti diagnostiky a terapie*, MUDr. Malinová (2009), dále z knihy *Gaucher disease*, jejímž autorem je Claus Niederau (2006), také podle knihy *Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch Johna Fernandese* (2008).

Někdy je velmi těžké přijít na diagnózu Gaucherovy choroby, neboť může být zaměněna za jinou nemoc s podobnými příznaky (viz. Diferenciální diagnóza). Pacienti se mohou odlišovat věkem i jednotlivými projevy.

U pacientů s Gaucherovou chorobou jsou prováděna tato vyšetření:

- **Fyzikální vyšetření**

- Ukazují splenomegalii, zvětšení jater, někdy i krvácivé diatézy na kůži a sliznicích.

- **Laboratorní nálezy**

- Není zde často patrná leukopenie, ale především anémie a trombocytopenie jsou časté. Sklon ke krvácení, petechiím a hematomům může být důsledkem nízké hladiny krevních destiček a koagulačních faktorů.
- V séru můžeme pozorovat hyperimmunoglobulinemii, vyšší hladinu feritinu.
- Pokud vyšetřujeme koagulaci, nacházíme prodloužení aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas), nebo také nízkou hladinu proteinu C a S, charakteristická je vysoká hodnota D-dimerů.
- Nacházíme i vysokou hladinu tzv. biomarkerů, k nimž patří ACP (tartarát rezistentní kyselá fosfatáza), dále chitotriosidáza či protein CCL 18. Chitotriosidáza je protein, který uvolňuje aktivované makrofágy, u neléčených forem Gaucherovy choroby je jeho hodnota značně vysoká. 5% populace je pro chitriosidázu deficitní, proto nízké hodnoty při zvyšování ACP a CCL18 proteinu stěradání nevylučují.
- V biotickém materiálu najdeme stěradavé buňky z kostní dřene či punkce sleziny, jde o tzv. Gaucherovy buňky.
- Co nám zcela prokáže tuto nemoc, je snížená aktivita B-glukosidázy v izolovaných leukocytech periferní krve nebo v kultuře fibroblastů. Pacienti s Gaucherovou chorobou mají aktivitu enzymu $\leq 30\%$ normální hodnoty.

- **Analýza mutací**

- U této nemoci se podařilo identifikovat více než 500 mutantních alel. Klinická manifestace těchto mutací a pokusy o stanovení korelace mezi jednotlivými genotypy vedly k určitým závěrům, které se zdají být více či méně přesné. Například přítomnost nejméně jedné alely N370S je spojena s non-neuronopatickou formou nemoci a vylučuje neurologické postižení, dalším příkladem je, že homozygocie pro L444P zpravidla předpovídá 3. typ nemoci.

- Genetická diagnóza je možná už během těhotenství použitím amniocentézy nebo odběru vzorků ze zárodečných kluků ve střevě, ale tyto testy jsou užitečné pouze v populaci s vysokou frekvencí nebo v rodinách, u kterých je již známo, že jsou postiženy. Amniocentéza je dnes běžnou metodou prenatalní diagnostiky.

- **Ultrazvukové vyšetření břicha**
- **Rentgen axiálního skeletu a pánve** (i jiných míst, jsou-li klinicky definované)
- **Magnetická resonance zobrazující páteř a nohy**
- **RTG hrudníku ve dvou rovinách**
- **ECG**
- **Echokardiografie**
- **Další vyšetření k hodnocení jiných orgánových systémů** (neurologie, ortopedie, oftalmologie).

14. Léčba Gaucherovy choroby

Gaucherovu chorobu lze léčit 3 způsoby, kterými jsou: enzymová substituční terapie (ERT), redukce substrátu a genová terapie.

Cíle léčby Gaucherovy choroby jsou převzaty z knihy Gaucher disease, Claus Niederau (2006).

Léčba této choroby si klade za cíle:

- 1) řešení problému s hepatosplenomegálií
- 2) normalizaci hematologických hodnot
- 3) normalizaci duševního a fyzického vývoje
- 4) zlepšení kvality života pacientů
- 5) obnovení schopností a mobility
- 6) předcházení dalším zdravotním postižením
- 7) předcházení kostním komplikacím
- 8) zlepšení projevů mimobřišních orgánů
- 9) řešení problémů s bolestmi

14.1 Enzymatická substituční terapie (ERT)

Informace o enzymatické substituční terapii jsou zpracovány především z knihy Gaucher disease Clause Niederau (2006), kapitoly Therapy.

14.1.1 Rozvoj enzymatických přípravků

Po objevu, že je Gaucherova choroba založena na dědičném snížení glukocerebrosidázové aktivity, se objevily pokusy o očištění a soustředění lidské glukocerebrosidázy z placenty. Ačkoli enzymová infuze snížila koncentraci glukocerebrosidu v játrech a v krvi, intravenózní podávání neupraveného placentálního enzymu nevedlo k výraznému zlepšení. Později bylo zjištěno, že neupravený enzym je přijímán mnoha buňkami, tak se ho poměrně málo dostane makrofágům. Proto byly účinky v makrofázích minimální. V dalších letech se přišlo na to, že makrofágy absorbují glykoproteiny pomocí receptoru, který je poměrně specifický pro manózu a B – acetylglukosamin. Výzkumná stanice v National Institute of Health vytvořila modifikované enzymy (aglucerázy) pomocí biochemické modifikace. Zvířecí testy ukázaly, že po intravenózní infuzi modifikovaným enzymem se u zvířat objevilo téměř „selektivní“ vychytávání glukocerebrosidázy v makrofázích. V této studii na zvířatech byla agluceráza odstraněna z cirkulace mnohem rychleji než nemodifikovaný enzym (Niederau 2006).

14.1.2 Vývoj rekombinantní glukocerebrosidázy

Problémy v léčbě aglucerázou nastaly, když se začal zvyšovat počet pacientů léčených placentálním enzymem. Pro každého z pacientů bylo třeba shromáždit obrovské množství placent, což způsobilo logistické problémy a zvýšilo náklady.

Po několika letech (přesněji v roce 1994) už byla možná výroba rekombinantních enzymů, které byly vyráběny živočišnými buňkami (buňky z ovaria čínského křečka) v tkáňové kultuře, protože jen tak obsahoval enzym požadované vedlejší cukerné řetězce (manózu). Rekombinantní glukocerebrosidáza byla poprvé vyrobena užitím rekombinačních technik na průmyslové úrovni a sloužila jako model pro léčbu jiných lysozomálních stádavých onemocnění a vrozených metabolických poruch. Agluceráza byla tedy nakonec zcela nahrazena modifikovanými enzymy (imigluceráza, Cerezyme). Rekombinantní enzym je stejně účinný a dobře snesitelný jako z placenty získaný enzym agluceráza. Jeho značnou

výhodou je, že přináší jen nepatrné riziko infekce, kromě toho, je ho dostatečné množství pro pacienty s Gaucherovou chorobou celého světa (Niederer 2006).

Cerezyme

Je to modifikovaná forma lidského enzymu glukocerebrosidázy. „Posláním“ této látky je zastoupit funkci málo aktivního nebo nefunkčního enzymu. Je vyráběn rekombinantní DNA technologií umožňující získat dostatečné množství enzymu. Cerezyme pomáhá rozkládat tukové substance, jež se nahromadily v Gaucherových buňkách. Působí tak, že buňky se následně zmenšují, až vymizí. Ovšem nemůže opravit abnormální gen, který způsobuje Gaucherovu chorobu.

Cerezyme působí kladně na mnoho příznaků a symptomů, například na chudokrevnost, trombocytopenii, zvětšení sleziny, zvětšení jater a postižení kostí. Tato imigluceráza se podává v intravenózních – nitroděložních infúzích. Nitroděložní kanyla je zavedena do žíly, dále je připojena k setu a infuzní láhvi s roztokem léčiva (Gaucher disease and Cerezyme monograph 2005).

Lahvičky s tabletami léčiva Cerezyme pro přípravu roztoku, modrá lahvička s 200 tabletami a fialová s 400 tabletami, je na obrázku č. 13.



Obr. 13: Cerezyme používaný k léčbě Gaucherovy choroby (Gaucher disease and Cerezyme monograph 2005).

14.1.3 Vliv enzymatické substituční terapie na orgány a soustavy

Enzymatická substituční terapie je nejčastějším typem léčby u pacientů s Gaucherovou chorobou.

Následující informace o vlivu enzymatické substituční terapie na jednotlivé orgány, soustavy, stejně jako nežádoucí účinky terapie jsou zpracovány z knihy Gaucher disease Clause Niederaua (2006), nejsou zde uvedeny účinky na nervovou soustavu, neboť ERT nemá vliv na zlepšení činnosti nervové soustavy.

14.1.3.1 Hematologické výsledky

Takřka všichni pacienti vykazují zlepšení klinických příznaků a hematologických parametrů po 6 měsících léčby; s normalizací u většiny pacientů po 12 – 18 měsících. Hodnota hemoglobinu po půl roce vzrostla o 1,5 g/dl, po roce o 2,1 g/dl. Další zvyšování vyžaduje dlouhodobou léčbu. Původně nízký počet krevních destiček se obvykle normalizuje v průměru po pouhých 6 - 12 měsících, ale pouze u pacientů s mírnou formou nemoci. U závažnějších forem léčba trvá déle. U těžce postižených jedinců se koeficient zvýšil po roce o 1,6.

14.1.3.2 Hepatosplenomegalie

U téměř všech pacientů se zmenšil objem sleziny a jater po 4 – 6 měsíců léčby. Za pouhého půl roku se slezina zmenšila v průměru o 25 %, velikost jater o 15 %. Po roce se hodnoty u těchto orgánů snížily o 34 % a 24 %. K výraznému snížení dochází po dvou letech léčby, kdy se objem sleziny zmenšil o 49 % a objem jater o 34 %. U některých pacientů nelze dosáhnout úplné normalizace objemu orgánů, což je zřejmě způsobeno těžkou fibrózou. Zbytková splenomegalie nemá u pacientů významné klinické důsledky.

14.1.3.3 Kostní změny

Na rentgenu jsou patrné typické změny kostí u většiny pacientů po dvanácti až osmnácti měsících. Obvykle však trvá 3 – 4 roky, než můžeme sledovat zlepšení pomocí magnetické resonance. Přibližně po jednom roce dochází k restrukturalizaci žluté kostní dřene.

Podávané dávky enzymu lze korigovat podle množství uloženého glukocerebrosidu a odpovídajícího zlepšení klinických komplikací. Podle dosud shromážděných dat je patrné, že na léčbu lépe reagují mladí pacienti s mírnými problémy. Lidé se závažnými problémy mají mírnější a pomalejší reakce na léčbu. Po dvou letech léčby pomocí ERT bylo

pozorováno jasné zlepšení v bolestech u 54 % pacientů a u 94 % zcela vymizely kostní krize. Pouze u několika málo pacientů byl hlášen výskyt nových bolestí.

Léčba pomocí ERT musí vždy splňovat pacientovy specifické léčebné potřeby. Odpověď vnitřních orgánů je rychlejší než u kostí.

U mnoha dětí s opožděným růstem se může po léčbě projevit rychlý růst. Zdá se, že děti mají rychlejší a pravidelnější odezvu na terapii.

14.1.3.4 Plicní postižení

V současné době nejsou žádné velké studie, které by zcela prozkoumaly účinnost ERT ve vztahu k plicnímu postižení u pacientů s Gaucherovou chorobou. Většina zpráv poskytuje záznamy pouze jednotlivých pacientů nebo velmi malého počtu pacientů. U 2 ze 4 dětí s plicním onemocněním vede ERT k evidentnímu zlepšení v morfologii plicního postižení i klinických příznaků.

Byl proveden pokus u dvacetiměsíčního chlapce, u kterého bylo patrné zlepšení hepatosplenomegalie a hematologických změn po dvouročním absolvování ERT, u něhož byl také pozorován rychlý růst; terapie nepřinesla žádné klinické a laboratorní dopady na plicní postižení. Možným důvodem mohla být příliš malá dávka podávaného enzymu, která by účinkovala na plíce.

Existuje jen málo kazuistik popisující efekt ERT na plicní hypertenzi, která je dlouhodobým důsledkem plicní fibrózy. Ovšem v nedávné době byla hypertenze úspěšně vyléčena pomocí prostacyklinu (epoprostenolu). Bylo také zjištěno, že enzym neproniká do plic tak dobře jako do jiných orgánů.

14.1.4 Nežádoucí účinky enzymatické substituční terapie

Enzymatická substituční terapie je bezpečná a nežádoucí účinky se vyskytují vzácně, enzymové infuze nemají vliv na tep, krevní tlak, dechovou frekvenci nebo tělesnou teplotu (Beutler 1977). Anafylaktická reakce na imiglucérazu byla popsána pouze u jediného dítěte ze 150 pacientů. Příznaky hypersenzitivity byly pozorovány přibližně u 3 % pacientů. Velmi vzácně si několik pacientů vyvinulo neutralizační protilátky ke glukocerebrosidáze. Během léčby přibralo mnoho pacientů na váze, obvykle to bylo 2 – 5 kg. Hmotnost je tedy potřeba měřit před zahájením léčby a během léčby. Existuje několik důvodů, proč pacienti přibírají na váze - neléčení pacienti mají větší spotřebu energie, která se snižuje po začátku terapie.

Před zahájením léčby často konzumují malá množství jídla, po kterých se cítí syti díky výrazné hepatosplenomegalii. Po terapii se zmenší slezina a pacienti mohou konzumovat jídlo bez větších problémů a ve větším množství.

14.2 Redukce substrátu

Kromě enzymatické substituční terapie lze Gaucherovu chorobu léčit také pomocí redukce substrátu. Redukce substrátu je založena na blokování enzymu glukosyl transferázy. Tento enzym jinak umožňuje vznik glukocerebrosidu z glukózy a ceramidu. Tento druh terapie je založen na principu malých molekul, jež lépe pronikají do kostí a mohou ovlivnit i CNS. Můžeme se setkat i s efektem chaperonu, tzn., že se naváže na aktivní místo poškozeného enzymu v endoplazmatickém retikulu, pak opraví jeho terciární strukturu, poté je enzym schopen transportu do lysozomu, kde už uplatňuje svojí katalytickou funkci, zvýší funkci vlastního reziduálního enzymu.

Byly izolovány dvě třídy substrátu, které jsou schopné inhibovat enzym, jež katalyzuje první krok glykosfingolipidové syntézy (glykosyltransferáza), první třídou je PDMP (1 – fenyl – 2 – dekanoylamino – 3 – morfolino – 1 - propanol), druhou třídou je N-alkylovaný imino-cukerný analog (např. N – butyl – deoxyglukonojirimycin a N – butylgalaktonojirimycin). Pouze N – butyldeoxyglukonojirimycin, dále jen N – butyldeoxynojirimycin nebo miglustat, byly testovány v klinických studiích.

Dlouho bylo známo, že N – butyl – deoxynojirimycin „zobrazuje“ antivirový efekt, a to buď prostřednictvím inhibice alfa – glukosidázy, nebo prostřednictvím inhibice buněk virové infekce. V jedné studii byli pacienti infikováni virem HIV, byli léčeni po dobu šesti měsíců pomocí N – butyl - deoxygalaktonojirimycinu (v kombinaci se Zidovudinem) dávkou až 1000 mg za den. Jako hlavní nežádoucí účinky byly hlášeny průjem a výrazné hubnutí; ovšem tato léčba nebyla o nic víc účinná než samotným Zidovudinem.

První klinické studie s N – butyl – deoxynojirimycin u pacientů s Gaucherovou chorobou byly provedeny Coxem. 28 pacientů obdrželo látku perorálně po dobu jednoho roku (v dávce 100 mg 3x denně). Po zkušební době jednoho roku se u pacientů objevilo výrazné zmenšení velikosti jater a sleziny, ale hematologické parametry zlepšily jen mírně. Nakonec ze studie odstoupilo 6 pacientů kvůli gastrointestinálním problémům, či z jiných důvodů.

Látka, která je používána při léčbě substrát redukující terapií se nazývá miglustat. Miglustat s komerčním názvem Zavesca je používán k léčbě pacientů s Gaucherovou chorobou 1. typu.

Výhodou této terapie je tabletová forma. Nevýhodou je, že má pouze malý účinek na subjektivní potíže, na normalizaci hematologických parametrů či na organomegalii. Při užívání miglustatu se velmi často objevují nežádoucí účinky. Velkou nevýhodou je také skutečnost, že by miglustatem měli být léčeni pouze pacienti s mírnou a střední formou nemoci (Elstein 2004, Niederau 2006, Zimran 2003).

Na obrázku č. 14 je miglustat vedený pod medicínským názvem Zavesca, který slouží k orálnímu podávání při léčbě Gaucherovy choroby.



Obr. 14: Zavesca 100 mg k léčbě Gaucherovy choroby (Medis healthy values 2008).

14.3 Léčba pomocí genů

První zpráva o studii genové terapie pochází z roku 1998, byla provedena u třech pacientů s Gaucherovou chorobou.

Genová terapie je ideálním kandidátem pro léčbu lysozomálních střeďavých onemocnění díky svým různým vlastnostem. Za prvé jsou dobře charakterizována jako monogenní onemocnění. Lysozomální enzym není předmětem žádných složitých regulačních procesů. Důležitějším faktorem je, že značná část nově syntetizovaného lysozomálního enzymu je vylučována do krevního oběhu a je absorbována prostřednictvím různých receptorů (např. manóza – 6 – fosfátový receptor) jiných buněk. Množství enzymu, které je nezbytné pro efektivní štěpení ukládaných substancí látky, je velmi nízké. 20 – 30 % z normální aktivity enzymu se zdá být dostačující pro vyvolání léčebného účinku. Pro

studium genové terapie u lysozomálních střádavých onemocnění se používá studium ex-vivo postupy. Buňky periferní krve a buňky kostní dřeně jsou nejprve kultivovány a příslušné geny jsou poté převedeny do buněk pomocí virových vektorů (retrovirů). Použitím retrovirů bylo dosaženo transdukce beta – glukocerebrosidáza – cDNA. Projev transgenů byla ale nízký, méně než 2%.

Zcela jinou myšlenkou k přístupu této terapie je, že se nakazí zásobní orgány, jako jsou játra, s příslušným genem. Poté by měl být enzym nepřetržitě produkován játry a vylučován do krevního oběhu. Do cílových orgánů je dopravován pomocí monóza – fosfát receptoru.

Byla provedena studie na zvířecích modelech Gaucherova onemocnění, kde byly použity rekombinantní adenoviry jako vektory. Aktivita v játrech se projevila, docházelo k rychlejšímu rozpadu glukocerebrosidu, ale genová exprese byla pouze přechodná, během několika týdnů klesla aktivita na výchozí hodnoty.

Použití vektorových systémů je stále spojeno s mnoha problémy. U virových vektorů dochází k imunologické reakci, která ovlivňuje účinnost. U nevirových vektorů je míra syntézy příliš nízká, aby vyvinula terapeutický efekt.

Je zkoušena i jiná metoda genové terapie založená na zcela jiném mechanismu než jsou vektory. Využívá endogenní DNA opravný systém, který je používán pouze pro poruchy způsobené bodovými mutacemi. Chimerické RNA/DNA hybridní oligonukleotidy jsou převedeny do organismu (např. pomocí lipozomů). Tyto oligonukleotidy se pak hromadí v „bodě“ mutované DNA. Tato mutace je rozpoznána a opravena prostřednictvím buněčně specifického opravného mechanismu. Takto může být opraven genetický defekt zvířecích modelů (Crigler – Najjarův u potkanů), je zde patrná exprese genu s neporušenou funkcí. Pomocí výzkumu, který byl proveden na odstranění vad ve fibroblastech u pacientů s Gaucherovou chorobou, jež nesou běžné bodové mutace L444P, bylo zjištěno, že genomické opravy pomocí chimérických RNA/DNA hybridních oligonukleotidů, nejsou možné.

Naděje na zlepšení diagnostiky prostřednictvím genetických technik, ale i vytváření léčebných postupů k opravě genetického defektu, nebyly dosud splněny. Na jedné straně je velmi nízký projev transdukovaného genu, na druhé straně jsou velké komplikace spojené s užíváním virových vektorů. Je zaznamenáno i úmrtí jednoho pacienta, který se podílel na studii genové terapie. Všechny tyto věci přispěly k novým terapeutickým přístupům (Diaz – Font 2003, Niederau 2006).

15. Gaucherova choroba v České republice

V současnosti je zaznamenáno 30 pacientů s tímto onemocněním, z toho je 21 žen a 9 mužů, průměrný věk pacientů je 35 let, jejichž rozmezí je od 12 do 58 let. Z tohoto počtu pacientů je u 29 diagnostikován non-neuronopatický typ onemocnění s viscerálními projevy a u jednoho je diagnostikován chronický neuronopatický typ, tedy 3. forma nemoci.

Průměrná doba léčby trvá 6 let. Bez větších obtíží se nemoc projevuje u dvou pacientů, kteří jsou dosud neléčeni, dalších 5 pacientů je léčeno pomocí substrát redukční terapie miglustatem, zbylých 23 je léčeno substitucí enzymu (průměrná dávka je 27 j/kg/2 týdny).

U pacientů se 1 krát za 3-6 měsíců se provádí antropometrie, PM vývoj se sleduje u dětí, dále fyzikální vyšetření, základní laboratorní vyšetření. Jednou za rok se u pacientů dělá MRI páteře, dlouhých kostí, volumetrie jater a sleziny. Pro posouzení změn v ložiscích parenchymových orgánů nebo k posouzení nepřímých známek portální hypertenze se používá sonografie. Jednou za dva roky podstupují pacienti denzitometrii skeletu. EEG, vyšetření očí, ORL se provádí u pacientů s chronickým neuronopatickým typem.

V roce 1997 byl založen registr pro Gaucherovu chorobu, kde jsou shromažďována anamnestická data, fyzikální nálezy, doba stanovení diagnózy, projevy komplikací, průběh onemocnění, způsob terapie, laboratorní data apod. Na celém světě je nyní zaznamenáno přes 5000 lidí z 61 zemí s touto nemocí. (MUDr. Věra Malinová, 2009).

V České republice se Gaucherovu chorobu a jinými neméně významnými dědičnými onemocněními zabývá společnost Genzyme. Zaměřuje se především na diagnostiku a léčbu lysozomálních střádavých onemocnění. Ovšem působí také v oblasti onkologie, transplantační medicíny, neurologie a ortopedie.

Tato společnost byla v České republice založena v roce 2003, ale v Americe existuje již od roku 1981, zde má své sídlo v Bostonu. Společnost Genzyme má více jak 85 poboček na celém světě ve 40 zemích (Genzyme Czech s.r.o 2008).

16. Diskuze

Gaucherova choroba je velmi vzácné onemocnění, které se v populaci příliš nevyskytuje, a proto není obvykle na zřeteli při diferenciální diagnostice daných symptomů. Projevuje se

velmi závažným postižením kostí, vnitřních orgánů, krve a v některých případech i nervového systému, kde je toto postižení nevratné. Jak je tedy patrné, pacienti nevedou příliš kvalitní život, ba naopak, jsou velmi omezeni. Základem nemoci je, že v našem těle se vyskytnou kyselé hydrolázy, jež mají sníženou aktivitu. U Gaucherovy choroby se jedná o enzym glukocerebrosidázu, kdy se ukládá do buněk nerozložený substrát, v našem případě glukocerebrosid, který nebyl rozložen na glukózu a ceramid. Tento substrát je uložen především v makrofázích a díky tomu vzniknou buňky přeplněné ceramidem, tzv. Gaucherovy buňky.

Je zajímavé, že některé formy postihují dospělé a jiné děti, které se většinou nedožijí více než tří let. Většina genetických vad se projevuje již v dětství, vývoj v dospělosti je svým způsobem zavádějící a na možnost diagnostiky se nemyslí. Ještě zajímavější je, že postihuje především židovskou populaci Aškenazů, což je dáno tím, že se zde vyskytuje vysoké procento přenašečů, což znamená, že 1 z 12 lidí je přenašečem (Rosenberg 1998). Zřejmě to má spojitost s mutacemi, které se v genech vyskytují více než v nežidovských populacích, jedná se o mutace N370S, L444P, IVS2 a 84GG, jejichž procento výskytu se u této populace pohybuje okolo 90 %. U nežidovských populací se můžeme setkat s různorodým výskytem mutací, nejen mezi jednotlivými státy. Již zmiňované mutace se u nežidovských populací vyskytují v méně než 50%.

Jednotlivé typy Gaucherovy choroby se liší jednotlivými symptomy. U non –neuronopatického typu, který je nejčastější, převažuje postižení kostí, kde často na rentgenových snímcích nalezneme Erlenmeyerovu baňkovitou deformaci, infiltraci kostní dřevě Gaucherovými buňkami, či osteonekrózu nebo osteopenii. Splenomegalie a hypersplenismus jsou dva z dalších závažných projevů choroby. Mohou být až abnormálně zvětšeny, což způsobuje i jiné obtíže. Lidé, kteří mají zvětšenou slezinu a játra, často velmi málo jí, je to způsobeno tím, že tyto dva zvětšené orgány tlačí na žaludek a pacienti mají pocit sytosti, již po malém množství jídla. Také u této formy můžeme pozorovat změny v krevním obraze, jako je pokles červených krvinek a krevních destiček. U pacientů jsou pozorovány snížené hladiny koagulačních faktorů IX a XI. Dokonce i oči jsou postiženy, vyskytuje se pinguecula, mléčně bílé zákaly a pigmentace sítnice. Co se týče metabolismu, pacienti mají zvýšený výdej energie klidového metabolismu dokonce až o 40 %. U této formy nemoci se může vyskytovat i myelodysplastický syndrom a mnohočetný myelom.

U akutní non – neuronopatické formy nemoci pozorujeme již postižení nervového systému, které zcela chybí u non – neuronopatické formy. Tato forma začíná již v útlém věku, většinou ve dvou až třech měsících věku dítěte. U pacientů se projevuje postižení nervového systému, jako je kachexie, dyfágie a stridor. Později pacientům ochrne oční svalstvo. Typické jsou i kožní změny, kdy se u pacientů vyskytuje kongenitální ichtyóza nebo tzv. café au lait skvrny.

Nejvzácnějším typem nemoci je chronická neuronopatická forma. U pacientů pozorujeme postižení nervového systému, kostí, zvětšenou slezinu i změny. Může se vyskytovat i postižení srdce, které je charakterizované kalcifikací chlopní. Plíce jsou také postiženy, ukládají se v nich Gaucherovy buňky a může dojít až k plicnímu selhání.

Jednotlivé symptomy Gaucherovy choroby jsou často zaměňovány za jiné příznaky jiných nemocí, se kterými se často Gaucherova choroba může zaměnit. Takovými chorobami může být např. Legg – Perthesova choroba, oligoartritida, srpkovitá anémie, osteomyelitida, vaskulitida nebo mnohočetný myelom, popřípadě s leukémií. Každá z těchto chorob se podobá Gaucherově nemoci, buď postižením kostí, nebo krevními projevy, jak je tomu u již zmíněné srpkovité anémie. Nejvíce společných příznaků se zdá, že má s mnohočetným myelomem, kde jsou bolesti kostí, tak typické pro pacienty s Gaucherovou chorobou nebo chudokrevnost či porucha homeostázy. Pacienti se proto musí podrobovat testům a vyšetřením, což pro ně může být leckdy nepříjemné. Mezi tato vyšetření patří fyzikální vyšetření, kde je patrná zvětšená slezina a játra. Laboratorními testy prokazujeme zvýšený obsah tzv. biomarkerů, mezi které patří například kyselá fosfatáza a chitotriosidáza. Snížená aktivita B-glukosidázy v izolovaných leukocytech periferní krve nám zcela prokáže nemoc. Pacienti jsou také podrobeni analýze mutací, bylo zjištěno, že mutace N370S zpravidla zodpovídá za non – neuronopatický typ nemoci, zatímco homogenita pro mutaci L444P je zodpovědná za chronickou neuronopatickou formu. Mezi další prováděná vyšetření by patřila i magnetická resonance, RTG, ECG nebo echokardiografie.

Ovšem není to tak zlé, jak by se na první pohled mohlo zdát, neboť v současné době existuje několik druhů léčby, mezi které patří enzymatická substituční terapie, redukce substrátu a genová terapie.

Studie, které by porovnály jednotlivé účinky a výhody enzymatické substituční terapie s terapií pomocí redukce substrátu, zatím neexistují. Ovšem jako nejvhodnější léčba se jeví enzymatická substituční terapie, která je zatím nejvíce prozkoumanou a používanou metodou. Má pozitivní vliv na téměř všechny příznaky a symptomy Gaucherovy choroby

a vede k patrnému zlepšení celkového stavu pacienta. Zatím nejméně pozitivní se jeví v přínosu k léčbě genová terapie, s kterou jsou spjata mnohá rizika, problémy a značná složitost provedení.

Nejznámějším lékem je v současnosti Cerezym, který funguje na principu enzymatické substituční terapie, tzn. že enzym je nahrazen tímto intravenózně podávaným lékem, tudíž jeho poškozená funkce může být vrácena částečně do normálu. Dalším lékem na trhu je Zavesca, což je komerční název pro miglustat, tedy lék podávaný v rámci redukce substrátu, jež pomáhá rozložit nahromaděný substrát glukocerebrosid a tím umožňuje, že se do buněk dále nehromadí a nevznikají Gaucherovy buňky, které pronikají do sleziny, plic a kostní dřeně.

Po celém světě existují sdružení na pomoc pacientů s Gaucherovou chorobou, což má jistě příznivý vliv na psychiku nemocných, kteří se mají kam obrátit v případě potřeby. V České republice se Gaucherovou chorobou zabývá společnost Genzyme, což je jistým přínosem pro naši společnost, neboť i přes to že je tato choroba tak vzácná, zabývají se její léčbou a nenechávají ji upadnout v zapomnění.

17. Závěr

Cílem mé práce bylo shrnout, a tím zároveň připomenout, základní symptomatologii vzácné a tudíž často opomíjené Gaucherovy choroby. Tato choroba se svými jednotlivými symptomy podobá různým nemocem, neboť jsou postiženy kosti, vnitřní orgány, krev, metabolismus i nervový systém. Často je špatně diagnostikována a jedná se tedy o mezioborovou problematiku, která zahrnuje jak sféru ortopedie, tak i neurologie, hematologie a jiných dalších specializací. Tudíž každý z odborníků může být první, kdo na nemoc poukáže a nasměruje správnou diagnostiku, tedy i další postup léčby jednotlivých pacientů.

18. Seznam použité literatury

Abrahamov A, Elstein D, Zimran A (1995) Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. *The Lancet* 364: 1000 – 1003.

Agamanolis DP (2009) Gaucher disease. *Journal Inherited Metabolic Disorders* 181-189.

Alberts B, Johnson A (1998): *Základy buněčné biologie, Úvod do molekulární biologie*. Espero Publishing. Ústí nad Labem. P. 630.

Alexanian R (1994) The Treatment Of Multiple Myeloma. *The New Journal of Medicine* 330: 484 – 489.

Beutler E (1977) Enzyme replacement therapy in Gaucher's disease: Preliminary clinical trial of a new enzyme preparation. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA* 74: 4620 – 4623.

Biologie v kostce (2011), Buňky prokaryotní a eukaryotní, buňky rostlinné a živočišné – srovnání, staženo z: <http://biologie-v-kostce.blogspot.com/2011/05/>, 29. 3. 2012.

Brady RO (2008). Lysosomal disorders. In: Rosenberg RN: *The Molecular and genetic basis of Neurologic and Psychiatric disease*. Solution, Philadelphia P. 209 – 210.

Buccoliero R, Bodennec J, Futerman AH (2002) The Role of Sphingolipids in neuronal development: Lessons from Models of Lysosomal Storage Diseases. *Neurochemical research* 27: 565 – 574.

Cox TM (2011) The cellular pathology of Lysosomal diseases. *The Journal of Pathology* 226: 241 – 254.

Diaz – Font A (2003) Unsuccessful chimeroplast strategy for the correction of a mutation causing Gaucher disease. *Blood cells, molecules and disease* 31: 183 – 186.

Gatti R (1995) Lysosomal storage diseases. In: Di Donato S: Metabolic Encephalopathies therapy and prognosis. John Libbey and company Ltd., Guildford UK 4: 1 – 195.

Elstein D. (2004) Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, N – butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease. Journal of Inherited metabolism disease 27: 757 – 766.

Evans WJ, Morley JE (2008) Cachexia: A new definition. Clinical Nutrition 27: 793 – 799.

Fernandes J, Saudubray JM (2008): Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch. TRITON. Praha 10. P. 607

Fleckman P (2003) Management of the ichtyoses. Skin Therapy Letter 8: 3 – 7.

Fritzlová K, Fritzl J (2011), Klinická logopedie, staženo z: http://www.logopedie-fritzlova.cz/index.php?option=com_content&view=article&id=62&Itemid=64, 2. 4. 2012.

De Fost M, Aerts JMFG (2003) Gaucher disease: from fundamental research to effective therapeutic interventions. The Netherlands Journal of Medicine 61: 4 – 6.

Gaucher disease and Cerezyme monograph (2005). Genzyme corporation p. 65.

Genzyme Czech s.r.o (2008), staženo z: <http://www.genzyme.cz/cs/oblasti-lecby/gaucherova-nemoc.html>, 9. 4. 2012.

Gielchinsky Y, Elstein D (1999) Is there a correlation between degree of splenomegaly, symptoms and hypersplenism? A study of 218 patients with Gaucher disease. British Journal of Haematology 106: 812 – 816.

Hayes RP, Grinzaid KA (1998) The impact of Gaucher disease and its treatment on quality of life. Quality of Life Research 7: 521 – 534.

Hruska KS, LaMarca ME (2008) Gaucher disease: station and polymorphism spektrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Human Mutation* 29: 567- 583.

Ida H, Rennet OM (1998) Type 1 Gaucher disease: Phenotypic Expression and Natural History in Japanese Patients. *Blood cells, molecules, and disease* 15: 73 – 81.

Javier RM, Hachulla E (2011) Vertebral fractures in Gaucher disease Type 1: Data from French "Observatoire" on Gaucher disease (FROG). *Osteoporosis international* 22: 1255 – 1261.

Karetová D (2001) Lysosomální střídaté nemoci v dospělosti – je naděje na kauzální léčbu?. *Sanquis* 16: 34.

Kaye EM (2001) Lysosomal storage disease. *Current treatment options in neurology* 3 : 249 – 256.

Kerem E, Elstein D (1996) Pulmonary function abnormalities in Type 1 Gaucher disease. *European Respiratory Journals* 9: 340 – 345.

Klinikazdravi.cz (2008), staženo z: <http://www.klinikazdravi.cz/slovník/spasticita/>, 8. 4. 2012.

Kolodny EH (1976) Lysosomal Storage Disease. *The New England Journal of Medicine* 294: 1217 – 1220.

KučeraR (2005), ABZ.cz, staženo z: <http://slovník-cizich-slov.abz.cz/web.php/slovo/trismus>, 5. 4. 2012

Kuchynka P (2007) Spojivka. In: Kuchynka P: *Oční lékařství*. Grada Publishing a.s. Praha 7. 1- 749.

Lew DP, Waldvogel FA (1980) Osteomyelitis. *The New England Journal of Medicine* 336: 999 – 1007.

Macnair T (2008) Gaucher disease. BBC Health, staženo z: http://www.bbc.co.uk/health/physical_health/conditions/gauchers1.shtml, 1. 4. 2012.

Manger B, Mengel E (2007) Rheumatologic aspects of lysosomal storage diseases. *Clinical Rheumatology* 3: 335 – 341.

Malinová V (2009) Morbus Gaucher - možnosti diagnostiky a terapie. *Remedia* 19: 426 – 430.

Malinová V, Genzyme (2011) Revmatologické projevy léčitelných lysozomálních střídavých chorob. Diagnostický oříšek.

Mankin HJ, Rosenthal DI (2001) Gaucher disease: New Approaches to an Ancient Disease. *The Journal of Bone and Surgery* 83: 748 – 763.

Mankin HJ (2002) Skeletal Pathology of Gaucher Disease and its treatment. *Clinical Monograph* 4-24.

Masek BJ (1999) Quality of life in adults with type 1 Gaucher disease. *Quality of life research* 8: 263 – 268.

Medicabáze.cz (2007), staženo z: http://www.medicabaze.cz/index.php?sec=term_detail&tname=Apraxie&termId=703&h=apraxie#jump, 1. 4. 2012.

Medical Dictionary Online.org (2012), staženo z: <http://www.online-medical-dictionary.org/Thesaurismosis.asp?q=Thesaurismosis.>, 8. 4. 2012.

Medis healthy values (2008), staženo z: <http://www.medis.si/en/products/rx/#p1510>, 1. 4. 2012.

Merill AH (1991) Cell regulation by sphingosine and more komplex sphingolipids. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 23: 83 – 104.

Mullis B (2010), Ashmediacenter, staženo z: <http://ahsmmediacenter.pbworks.com/w/page/3596912/The%20%22Gaucher%20Cell%22>, 8. 4. 2012.

Niederau C (2006): Gaucher disease. UNI-MED. Bremen, p. 84.

Ozkara HA, Topçu M (2004) Shingolipidoses in Turkey. Brain and Development 26: 363 – 366.

Pastores GM, Patel MJ (2000) Bone and joint complications related to Gaucher disease 2: 175 – 180.

Pastores GM (2011) Lysosomal Storage Disease. Neurochemical Mechanisms in Disease 1: 785 – 797.

Poinier AC, Shoor SM (2011), Health.com, staženo z: <http://www.health.com/health/library/mdp/0,,zm6052,00.html>, 4. 4. 2012.

Rockall AG, Rickards D, Shaw PJ (2001) Imaging pulmonary manifestations of systemic disease. Postgraduate Medical Journal 17: 621 – 638.

Rosenberg Y (1998 – 2012), MazonGuide: Wealth of Information and Resources, staženo z: <http://www.mazonet.com/genetics/gauchers.htm>, 12. 4. 2012.

Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A (2005) Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry 105: 4569- 4572.

Salter RB (1980) Legg – Perthes disease: The Scientific Basis for the Methods of Treatment and Their Indications. Current Orthopaedic a Related Research 150: 8.

StudyDroid.com, staženo z: <http://studydroid.com/index.php?page=viewPack&packId=78281> 8.4.2012.

Suwannarat P, Keeratichamroen S (2007) Molecular characterization of type 3 (neuronopathic) Gaucher disease in Thai patients. *Blood cells, molecules and disease* 39: 348 – 352.

The Comprehensive Gaucher Treatment Centre (2007), staženo z: <http://gaucherwest.com/gaucher/bony-disease.html>, 6. 4. 2012.

Theophyllus B, Latham T (1989) Gaucher disease: molecular heterogeneity and phenotype – genotype correlations. *The American Journal of Human Genetics* 45: 212 – 225.

Vellodi A (2004) Lysosomal storage disorders. *British Journal of Haematology* 128: 413 – 431.

Wenstrup RJ, Roca – Espiau M, Weinreb NJ (2002) Skeletal aspect of Gaucher disease: a review. *The British Journal of Radiology* 75: A2 – A12.

Wray SH, Boustany RN (2006): Ophthalmic Manifestations of defects in Metabolism. Duane's Ophthalmolog, Online: http://www.google.cz/#hl=cs&client=psy-ab&q=ophthalmic+manifestations+of+defects+wray&oq=ophthalmic+manifestations+of+defects+wray&aq=f&aqi=&aql=&gs_l=serp.3...7801198991011049315151010101197161912j31510.frgbld.&pbx=1&bav=on.2,or.r_gc.r_pw.r_qf.,cf.osb&fp=52d09ede3958df93&biw=1280&bih=658, 3. 4. 2012.

Zimran A, Liphshiz I (2005) Incidence of malignancies among patients with type I Gaucher disease from a single referral clinic. *Blood cells, molecules and disease* 34: 197 – 200.

Zimran A, Elstein D (2003) Gaucher disease and the clinical experience with substrate reduction therapy. *Philosophical transactions of the Royal Society B Biological Sciences* 358: 961 – 966.

Žatecká R (2012), Ordinace.cz, staženo z: <http://www.ordinace.cz/clanek/silhani-strabismus/>, 1. 4. 2012.

Příloha

Jednotlivé symptomy Gaucherovy choroby spolu s částí těla, kde se projevují, jsou popsány v tabulce I.

Tab. I: Orgány, orgánové systémy a dráhy s jejich postižením u Gaucherovy choroby (Gaucher disease and Cerezyme monograph 2005).

Postižený orgán nebo soustava	Příznaky
Kostra	<ul style="list-style-type: none">• Infiltrace kostní dřeně• Osteopenie• Erlenmeyerova baňkovitá deformace• Osteonekróza• Osteolýza• Chronická bolest kostí• Spontánní zlomeniny kostí• Pozastavení růstu kostí
Vnitřní orgány	<ul style="list-style-type: none">• Splenomegalie• Hepatomegalie• Žlučové kameny• Bolest břicha, pocit časně sytosti, častý průjem
Plíce	<ul style="list-style-type: none">• Dušnost• Tachypnoe (zrychlené dýchání)• Opakující se infekce dýchacích cest• Kašel• Plicní hypertenze při námaze nebo v klidu• Synkopa• Cyanóza• Paličkovité prsty• Hepatopulmonální syndrom
CNS (centrální nervová soustava)	<ul style="list-style-type: none">• Spasticita• Retroflexe hlavy• Strabismus• Okulomotorická apraxie• Trismus
Kůže	<ul style="list-style-type: none">• Žluté/ hnědavé zbarvení• Modřiny nebo petechie

Krev (hematologické projevy - obecně)	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie (bledost, únava, dušnost při námaze, bušení srdce, potřeba krevních transfúzí) • Trombocytopenie, funkční abnormality destiček • Leukopenie
Srdce	<ul style="list-style-type: none"> • Příznaky vyplývající z restriktivní kardiomyopatie
Oči	<ul style="list-style-type: none"> • Pinguecula • Zákaly • Saccade
Lymfatický systém	<ul style="list-style-type: none"> • Zvětšené lymfatické uzliny • Postižený thymus
Metabolismus	<ul style="list-style-type: none"> • Potíže s přibíráním na váze • Pubertální zpoždění