



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: Καθηγητής Κ. Μπουραντάς
Β' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: Καθηγητής Μ. Ελισάφ

Η ΝΟΣΟΣ GAUCHER ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ


ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Α. ΤΣΑΦΤΑΡΙΔΗΣ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2007



ΑΦ. ΕΙΣ:.....11045/2003.....

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

026000336950





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: Καθηγητής Κ. Μπουραντάς
Β' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: Καθηγητής Μ. Ελισάφ**

Η ΝΟΣΟΣ GAUCHER ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

**ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Α. ΤΣΑΦΤΑΡΙΔΗΣ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2007



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».



Ημερομηνία αίτησης του κ. Τσαφταρίδη Παναγιώτη: 1-3-1999

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 380^α/18-5-1999

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Μπουραντάς Κωνσταντίνος. Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας- Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Ελισάφ-Μουσής, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Χρήστου Λεωνίδα, Λέκτορας Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 19-5-1999

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 551^η/29-3-2005

Ελισάφ Μουσής	Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κωνσταντόπουλος Σταύρος	Καθηγητής Παθολογίας –Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μπουραντάς Κωνσταντίνος	Καθηγητής Παθολογίας –Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τσατσούλης Αγαθοκλής	Καθηγητής Παθολογίας –Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μπάη Μαρία	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τσιάρα Σταυρούλα	Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Χρήστου Λεωνίδα	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 26-4-2007

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Επαμεινώνδας Τσιάνος

Καθηγητής Παθολογίας



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Εκφράζω τις θερμές ευχαριστίες μου στο κ. Κωνσταντίνο Μπουραντά, καθηγητή Παθολογίας-Αιματολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, επιβλέποντα, στο κ. Μωυσή Ελισάφ, καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και στο κ. Λεωνίδα Χρήστου, Επίκουρο Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, μέλη της Τριμελούς Επιτροπής, που με τη καθοδήγηση και τις εύστοχες διορθώσεις τους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής μου.

Ευχαριστώ τους συναδέλφους κ. Κωνσταντίνα Ρέπα, Θεόδωρο Μαρινάκη, Αργύρη Συμεωνίδα, αιματολόγους και Αθηνά Ξαϊδάρα, παιδίατρο, για τη παροχή στοιχείων από ασθενείς που παρακολουθούν, χωρίς τα οποία θα ήταν αδύνατο να ολοκληρώσω τη διδακτορική διατριβή μου.

Σημαντικές πληροφορίες που αφορούν τη ζωή των πασχόντων, μου παρέιχε ο Πανελλήνιος Σύλλογος Ασθενών και Φίλων Πασχόντων από νόσο Gaucher και άλλες Λυσοσωμικές Διαταραχές «Η Αλληλεγγύη» ιδιαίτερα ευχαριστώ την Πρόεδρο του Συλλόγου κ. Καίτη Θεοχάρη.

Τέλος ευχαριστώ όλους τους φίλους και συναδέλφους, που μου συμπαραστάθηκαν όλο αυτό το επίπονο χρονικό διάστημα.

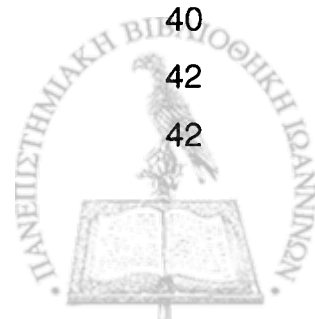


στη σύζυγο και τα παιδιά μου



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Νόσοι Λυσοσωμικής Αποθήκευσης	3
2. Νόσος Gaucher	5
2.1 Ιστορία της Νόσου - Χρονολογίες Ορόσημα	5
2.2 Συχνότητα Εμφάνισης Νόσου και Μεταλλαγών	6
2.3 Κληρονομικότητας	9
3. Παθοφυσιολογία της Νόσου Gaucher	11
4. Βιοχημεία και Μοριακή Βιολογία στη Νόσο Gaucher	13
4.1 Ενζυμικές Ανωμαλίες	13
4.2 Ώξινη Β Γλυκοζιδάση (Γλυκοκερεβροσιδάση)	13
4.3 Μεταλλαγές που προκαλούν Νόσο Gaucher	14
5. Κύτταρα Gaucher	16
5.1 Παθολογία Κυττάρου Gaucher	16
5.2 Ψευδοκύτταρα Gaucher	19
6. Κατάταξη στη Νόσο Gaucher	21
6.1 Γενικά	21
6.2 Νόσος Gaucher Τύπου 1	22
6.3 Νόσος Gaucher Τύπου 2	23
6.4 Νόσος Gaucher Τύπου 3	24
7. Κλινική Εικόνα της Νόσου Gaucher	25
7.1 Σπλήνας	25
7.2 Ήπαρ	25
7.3 Αιμοποιητικό Σύστημα	26
7.4 Οστά	27
7.5 Πνεύμονες	31
7.6 Νευρικό Σύστημα	33
7.7 Εκδηλώσεις από τα Υπόλοιπα Συστημάτων	34
8. Νόσος Gaucher Τύπου 1 και Παιδική Ηλικία	37
9. Νόσος Gaucher και Νόσος του Parkinson	40
10. Διάγνωση Νόσου Gaucher	42
10.1 Μορφολογική - Κλινική Διάγνωση	42



10.2 Ενζυμική Διάγνωση	46
10.3 Μοριακή Διάγνωση (Ανάλυση DNA)	44
10.4 Βιοχημική Διάγνωση	44
10.4.1 Γενικά Βιοχημικά Ευρήματα	44
10.4.2 Χιτοτριοζιδάση	45
10.5 Προγεννητική Διάγνωση	47
11. Θεραπεία Ασθενών με Νόσο Gaucher	48
11.1 Συμπτωματική Θεραπεία	48
11.2 Μεταμόσχευση Μυελού τω Οστών και Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων	50
11.3 Θεραπεία Ενζυμικής Υποκατάστασης	52
11.3.1 Γενικά	52
11.3.2 Αποτελέσματα Θεραπείας Ενζυμικής Υποκατάστασης	55
11.3.3 Ανεπιθύμητες Ενέργειες	60
11.3.4 Εξατομίκευση Θεραπείας	61
11.3.5 Θεραπευτικοί Στόχοι	64
11.3.6 Κατ' Οίκον Θεραπεία	67
11.4 Θεραπεία Μείωσης Υποστρώματος	68
11.5 Γονιδιακή Θεραπεία	69
12. Μητρώο Νόσου Gaucher	72
13. Σύλλογοι Ασθενών με Νόσο Gaucher	73

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός	77
2. Ασθενείς και Μέθοδοι	78
A. Επιδημιολογικά Στοιχεία	78
α. Κατανομή Νόσου Gaucher στην Ελλάδα - Επίπτωση	78
β. Γονότυπος Πασχόντων	80
B. Κλινικοεργαστηριακά Ευρήματα	81
α. Ευρήματα από το Ήπαρ και το Σπλήνα	81
β. Ευρήματα από το Αναπνευστικό σύστημα	83
γ. Ευρήματα από το Καρδιαγγειακό σύστημα	84
δ. Ευρήματα από το Νευρικό σύστημα	84



ε. Ευρήματα από το Μυοσκελετικό Σύστημα	85
Γ. Ευρήματα από τον αιματολογικό και Βιοχημικό Έλεγχο	92
<i>I. Στατιστική ανάλυση των μέσων τιμών αυτών των παραμέτρων στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία.</i>	
α. Στατιστική Ανάλυση των Μέσων Τιμών της Hb	93
β. Στατιστική Ανάλυση των Μέσων Τιμών των WBC	93
γ. Στατιστική Ανάλυση των Μέσων Τιμών των PLT	94
δ. Στατιστική Ανάλυση των Μέσων Τιμών της AST	95
ε. Στατιστική Ανάλυση των Μέσων Τιμών της ALT	95
στ. Στατιστική Ανάλυση των Μέσων Τιμών της ALP	96
ζ. Στατιστική Ανάλυση των Μέσων Τιμών της LDH	97
η. Στατιστική Ανάλυση των Μέσων Τιμών της IgG	97
θ. Στατιστική Ανάλυση των Μέσων Τιμών της IgA	98
ι. Στατιστική Ανάλυση των Μέσων Τιμών της IgM	99
ια. Στατιστική Ανάλυση των Μέσων Τιμών της ACP	99
ιβ. Στατιστική Ανάλυση των Μέσων Τιμών της Chito	100
<i>II. Στατιστική σύγκριση των αρχικών τιμών αυτών των παραμέτρων μεταξύ των ασθενών που πήραν θεραπεία (τιμές πριν την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής) και σε αυτούς που δεν πήραν αγωγή, για την εύρεση τυχόν διαφορών.</i>	
α. Σύγκριση Τιμών Hb	101
β. Σύγκριση Τιμών WBC	102
γ. Σύγκριση Τιμών PLT	102
δ. Σύγκριση Τιμών AST	102
ε. Σύγκριση Τιμών ALT	102
στ. Σύγκριση Τιμών ALP	102
ζ. Σύγκριση Τιμών LDH	103
η. Σύγκριση Τιμών Ανοσοσφαιρινών	103
θ. Σύγκριση Τιμών ACP	103
ι. Σύγκριση Τιμών Chito	103
Δ. Κλινικοεργαστηριακός Έλεγχος	104
Ε. Θεραπεία	104
ΣΤ. Νόσος Gaucher Τύπου III	105
Z. Νόσος Caucher και Κύηση	106



Η. Νοσηλευτικά Τμήματα	106
Θ. Ιατροκοινωνικά	107
α. Προβλήματα τα οποία Αντιμετωπίζουν οι Πάσχοντες από ν. Gaucher	107
β. Σύλλογος Πασχόντων από όσο Gaucher	108
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	110
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	117
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	120
SUMMARY	122
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	124



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

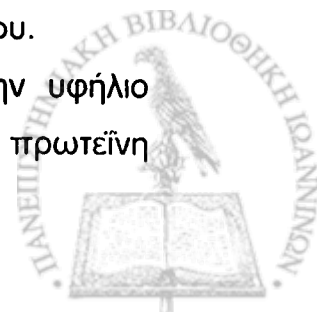
Η πρώτη περιγραφή της νόσου Gaucher έγινε το 1882 από το Γάλλο δερματολόγο Philippe Charles Ernest Gaucher (1854-1918) στη διδακτορική του διατριβή με θέμα: «Ιδιοπαθής υπερτροφία του σπλήνα χωρίς λευχαιμία» (εικ.1). Το 1905 ο Brill χαρακτήρισε την «πρωτοπαθή σπληνομεγαλία» ως «σπληνομεγαλία τύπου Gaucher» και χαρακτήρισε τη νόσο ως κληρονομική. Έκτοτε πολλοί ερευνητές προσέθεσαν νέες πληροφορίες, αλλά μόλις το 1965 αναγνωρίσθηκε η μεταβολική φύση της νόσου με τον ακριβή καθορισμό της ενζυμικής διαταραχής της όξινης β-γλυκοσιδάσης (γλυκοσερεβροσιδάσης) και το 1985 η υποκείμενη μοριακή διαταραχή.

Πρόκειται για σπάνια λυσοσωματική νόσο, με παγκόσμια κατανομή και με επίπτωση στο γενικό πληθυσμό από 1/200000 έως 1/50000, ενώ στους Εβραίους Ashkenazi ο τύπος 1 έχει επίπτωση από 1/1000 έως 1/500.

Η νόσος κληρονομείται με τον υπολειπόμενο αυτοσωματικό χαρακτήρα και διακρίνεται με βάση την ηλικία έναρξης, τα κλινικά σημεία της νόσου, την εξέλιξη και την ύπαρξη ή μη νευρολογικών ευρημάτων σε τρεις τύπους. Ο τύπος 1 είναι ο συχνότερος, εμφανίζεται στην παιδική ή την εφηβική ηλικία και χαρακτηρίζεται από την απουσία νευρολογικών εκδηλώσεων. Ο τύπος 2 είναι ο σπανιότερος, εμφανίζεται στη βρεφική ηλικία, έχει σοβαρές νευρο-εκφυλιστικές βλάβες, συνεχή επιδείνωση και οι μικροί ασθενείς πεθαίνουν μέχρι την ηλικία των δύο ετών. Ο τύπος 3 είναι συχνότερος από τον τύπο 2, εμφανίζεται στη νηπιακή ή την παιδική ηλικία και έχει νευρολογικές εκδηλώσεις ηπιότερες από τον τύπο 2.

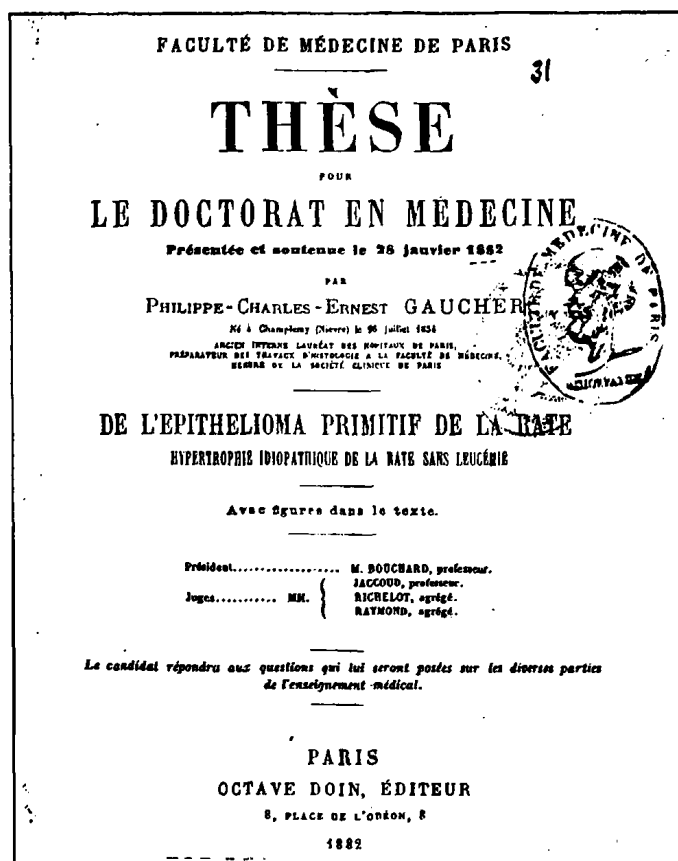
Η διάγνωση της νόσου γίνεται με τη μέτρηση των επιπέδων της δραστηριότητας του ενζύμου γλυκοσερεβροσιδάση στα λευκά αιμοσφαίρια αίματος ή σε καλλιέργιες ινοβλαστών από βιοψία δέρματος και η επιβεβαίωσή της με μελέτη του DNA. Τελευταία οι προσπάθειες επικεντρώνονται στην ανίχνευση των ετεροζυγωτών (φορέων), οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί, γεγονός εξαιρετικά χρήσιμο για τον οικογενειακό προγραμματισμό. Η προγεννητική διάγνωση στηρίζεται στη μέτρηση της δραστηριότητας της γλυκοσερεβροσιδάσης στα εμβρυϊκά κύτταρα του αμνιακού υγρού ή της τροφοβλάστης, ή στη μοριακή μελέτη του DNA του εμβρύου.

Σήμερα περισσότεροι από τρεις χιλιάδες πάσχοντες ανά την υφήλιο υποβάλλονται σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης με πρωτεΐνη



παρόμοια του ανθρωπίνου ενζύμου, η οποία παρασκευάζεται με τη μέθοδο ανασυνδυασμού του DNA, ανατρέποντας τα έως τώρα δεδομένα και βελτιώνοντας σημαντικά τη ζωή των πασχόντων από νόσο Gaucher τύπου 1. Δυστυχώς όμως, δεν υπάρχει θεραπεία για τους πάσχοντες από νόσο τύπου 2 και 3, ενώ δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά τις ενδείξεις, τη χρονική διάρκεια και τη δοσολογία της χορήγησης του ενζύμου που παρασκευάζεται από ανασυνδιασμό του DNA (ιμιγλουκεράσης- imiglucerase). Εναλλακτικά, σε περιπτώσεις που η χορήγηση του ενζύμου δεν είναι εφικτή, μια νέα θεραπευτική προσέγγιση στη νόσο Gaucher τύπου 1 αποτελεί η μείωση της ποσότητας του υποστρώματος που δρα η γλυκοσερεβροσιδάση με τη χορήγηση της μιγλουστάτης (miglustat).

Η παρούσα μελέτη έχει ως στόχους: α) να καταγράψει τους πάσχοντες από νόσο Gaucher στην Ελλάδα, β) να ανιχνεύσει την ενδεχόμενη γεωγραφική ή άλλη κατανομή των πασχόντων, γ) να συσχετίσει το γονότυπο με τις κλινικές εκδηλώσεις των πασχόντων, το είδος, τη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας με το θεραπευτικό αποτέλεσμα στα διάφορα συστήματα του οργανισμού και δ) να αναδείξει τυχόν ιδιαιτερότητες στον Ελλαδικό χώρο.



Εικ. 1



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

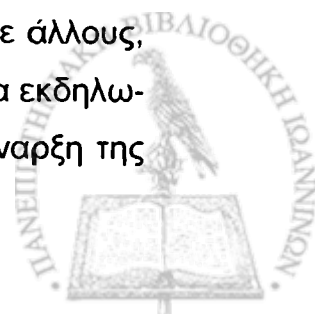


1. ΝΟΣΟΙ ΛΥΣΟΣΩΜΙΚΗΣ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗΣ

Οι νόσοι λυσοσωμικής αποθήκευσης (Lysosomal Storage Disorders –LSDs) είναι μια ομάδα γενετικά καθορισμένων παθήσεων (πάνω από 40 είναι γνωστές στους ανθρώπους), συνήθως πολυσυστηματικών. Χαρακτηρίζονται από την προοδευτική συσσώρευση στο εσωτερικό των λυσοσωμάτων ενός ή περισσοτέρων βιολογικών μακρομορίων, είτε λόγω διαταραγμένης σύνθεσης, είτε λόγω μειωμένης δραστηριότητας των λυσοσωμικών ενζύμων, που είναι υπεύθυνα για τη διάσπαση των συσσωρευμένων αυτών ουσιών¹. Τα μακρομόρια που συσσωρεύονται είναι είτε υποστρώματα που δεν έχουν αποδομηθεί, είτε προϊόντα καταβολισμού τα οποία δεν μπορούν να απομακρυνθούν από τα λυσοσώματα. Το αποτέλεσμα είναι αρχικά η διόγκωση των οργανιδίων αυτών και στη συνέχεια, εφόσον τα λυσοσώματα υπάρχουν σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα, η εμφάνιση δυσλειτουργίας σε ένα ή περισσότερα όργανα ή /και συστήματα οργάνων του σώματος².

Σχεδόν όλες οι νόσοι λυσοσωμικής εναπόθεσης είναι αυτοσωματικές υπολειπόμενες, με εξαίρεση τις νόσους Hunter (βλεννοπολυσακχαρίδωση τύπου II), Fabry και Danon²¹. Η γονιδιακή βλάβη που οδηγεί στην εμφάνιση μιας λυσοσωμικής νόσου μπορεί να προκαλέσει μείωση της συνολικής ποσότητας του ενεργού ενζύμου, σύνθεση καταλυτικά ανενεργού μεταλλαγμένου ενζύμου, διαρροή του ενζύμου εκτός των λυσοσωμάτων, αύξηση της αποικοδόμησης ενός ή περισσοτέρων ενζύμων, ή μείωση κάποιου παράγοντα ενεργοποίησης ενός ή περισσοτέρων ενζύμων¹. Λαμβάνοντας υπόψη τα πολλά στάδια στη σύνθεση και την επεξεργασία των λυσοσωμικών υδρολασών, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι υπάρχουν πολλοί τρόποι για να καταστούν αυτές δυσλειτουργικές²¹.

Λόγω της ποικιλομορφίας των γονιδιακών βλαβών, αλλά και των διαφορετικών μεταλλαγών σε γονιδιακό επίπεδο, οι λυσοσωμικές νόσοι εμφανίζουν μια αξιοσημείωτη ετερογένεια όσον αφορά τον κλινικό φαινότυπο, τη συμπτωματολογία τους, αλλά και το ρυθμό προόδου της νόσου, ακόμα και σε ασθενείς με την ίδια νόσο. Σε κάποιους ασθενείς η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ή νεογνικής περιόδου, ενώ σε άλλους, ακόμα και με την ίδια ενζυμική ανεπάρκεια τα συμπτώματα μπορεί να εκδηλωθούν σε μεγάλη ηλικία. Ωστόσο στις περισσότερες περιπτώσεις η έναρξη της



νόσου τοποθετείται στους πρώτους μήνες ή τα πρώτα χρόνια της ζωής.

Τα πιο χαρακτηριστικά συμπτώματα είναι καθυστέρηση στην ανάπτυξη, νευρολογική δυσλειτουργία, οργανομεγαλία, δυσμορφία κυρίως προσώπου και εξωτερικά εμφανής οστική δυσόστωση. Σπανιότερα εμφανίζονται δερματολογικά, οφθαλμολογικά και καρδιολογικά συμπτώματα².

Η αναγνώριση των κλινικών συμπτωμάτων, σε συνδυασμό με το λεπτομερές ιστορικό του ασθενούς και το ιστορικό της οικογένειας μπορεί να οδηγήσει σε υπόνοια για τη νόσο Gaucher, η οποία επιβεβαιώνεται με λεπτομερή εργαστηριακή διερεύνηση (με ειδικές ενζυμικές εξετάσεις). Η θεραπεία των λυσοσωμικών νοσημάτων εξατομικεύεται όχι μόνο σε κάθε πάθηση, αλλά πολύ συχνά και σε κάθε ασθενή.

Η ταξινόμηση των λυσοσωμικών νοσημάτων είναι δύσκολη, λόγω της ετερογένειας αυτών των παθήσεων. Μία σύγχρονη ταξινόμηση περιλαμβάνει τις εξής δύο κατηγορίες: α) Νοσήματα που οφείλονται σε διαταραχές της δομής της λυσοσωμικής μεμβράνης (πχ κυστίνωση, νόσοι αποθήκευσης σιαλικού οξέος) και β) Νοσήματα που οφείλονται σε ανεπάρκεια λυσοσωμικών ενζύμων ή ειδικών πρωτεϊνών, οι οποίες μεταφέρουν ή ενεργοποιούν τα ένζυμα (βλεννοπολυσακχαριδώσεις, βλεννολιπιδώσεις, νόσοι αποθήκευσης γλυκοπρωτεϊνών, σφιγγολιπιδώσεις και λοιπά). Στις σφιγγολιπιδώσεις εντάσσεται και η νόσος Gaucher¹.



2. ΝΟΣΟΣ GAUCHER

2.1 ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ – ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΕΣ ΟΡΟΣΗΜΑ³

Η πρώτη περιγραφή της νόσου έγινε το 1882 από το Γάλλο δερματολόγο Philippe Charles Ernest Gaucher (1854-1918), στη διδακτορική του διατριβή με θέμα: «Ιδιοπαθής υπερτροφία του σπλήνα χωρίς λευχαιμία». Ο Gaucher ανέφερε την περίπτωση ασθενούς με μαζική ηπατοσπληνομεγαλία και ευρήματα χαρακτηριστικά της λευχαιμίας⁴, θεώρησε ότι πρόκειται για μια καλοήγη μορφή λευχαιμίας και περιέγραψε τα χαρακτηριστικά κύτταρα της νόσου (εικ. 2). Το 1905 ο Brill χαρακτήρισε την «πρωτοπαθή σπληνομεγαλία» ως «σπληνομεγαλία τύπου Gaucher» και χαρακτήρισε τη νόσο κληρονομική.



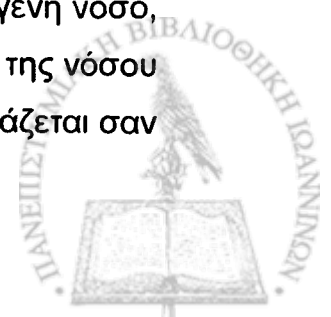
Philippe Charles Ernest Gaucher



Εικ.2 : Σχ. παράσταση παθολ. κυττάρου από τον Gaucher

Το 1907 αναγνωρίστηκε η μεταβολική φύση της νόσου Gaucher από τον Marchand και το 1916 προτάθηκε η λιποειδική φύση του αποθηκευμένου υλικού. Το 1924 ο Epstein περιέγραψε την παρουσία ενός λιπιδίου, του κερεβροσιδίου (cerebroside), στα κύτταρα ασθενών με τη νόσο και την κατέταξε στις παθήσεις λιπιδικής αποθήκευσης. Το αποθηκευμένο υλικό αρχικά θεωρήθηκε ότι είναι η κερασίνη (kerasin) ή το γαλακτοκερεβροσίδιο (galactocerebroside), αλλά ερευνητές μεταξύ των οποίων και ο Γάλλος Aghion, έδειξαν ότι το κύριο συσσωρευμένο λιπίδιο είναι το γλυκοζυλοκεραμίδιο (glycosylceramide).

Αν και από το 1901 υπήρχαν ενδείξεις ότι πρόκειται για οικογενή νόσο, το 1948 έγινε η πρώτη περιγραφή για τη γενετική συμπεριφορά της νόσου από τον Groen, ο οποίος και τη χαρακτήρισε ως νόσο που μεταβιβάζεται σαν



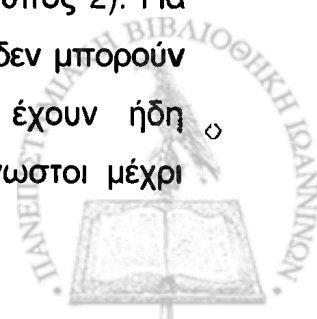
κυρίαρχη αυτοσωματική. Στη συνέχεια μελέτες πληθυσμιακών ομάδων έδειξαν ότι πρόκειται για αυτοσωματική υπολειπόμενη νόσο.

Το 1959 ο Hillborg περιέγραψε για πρώτη φορά τη βραδείας εξέλιξης νευροπαθητική νόσο Gaucher (μορφή Norrbottnian) σε ένα Σουηδό, κάτοικο πάνω από τον Αρκτικό κύκλο. Η πρώτη αναφορά για τη θεραπεία νόσων ενζυμικής ανεπάρκειας με εξωγενή χορήγηση του ελλείποντος ενζύμου έγινε το 1964 από τον de Duve. Ένα χρόνο αργότερα οι Brady και Patrick, σε ξεχωριστές μελέτες⁴, έδειξαν ότι η ενζυματική διαταραχή στη νόσο Gaucher οφείλεται στην μειωμένη υδρόλυση του γλυκοζυλοκεραμιδίου (λόγω αποτυχίας στη σύνθεση της γλυκοζυλοκεραμιδάσης), που έχει ως αποτέλεσμα τη σταδιακή συσσώρευση του γλυκοζυλοκεραμιδίου στα λυσοσώματα των κυττάρων. Ο εντοπισμός του ενζύμου στα λυσοσώματα περιγράφηκε από τον Weinreb το 1968, γεγονός που κατέταξε τη νόσο Gaucher στην οικογένεια των νόσων λυσοσωμικής αποθήκευσης.

Οι Miyatake και Suzuki πρότειναν ένα παθοφυσιολογικό ρόλο για το γλυκοζυλοκεραμίδιο και τα λυσοσφιγγολιπίδια (lysosphingolipids) στις νόσους λυσοσωμικής αποθήκευσης το 1973. Λίγα χρόνια αργότερα, μεταξύ 1982-1983 έγινε η χαρτογράφηση του γονιδίου που κωδικοποιεί την όξινη β-γλυκοζιδάση (acid β-glucosidase) στο χρωμόσωμα 1q21. Το 1984 η ομάδα του Svennerholm περιέγραψε την αποθήκευση της γλυκοζυλοσφιγγοσίνης (glucosylsphingosine) στις νευροπαθητικές μορφές της νόσου. Μεταξύ 1984-1988 έγινε η κλωνοποίηση και ο χαρακτηρισμός του cDNA, του δομικού γονιδίου (structural gene) και του ψευδογονιδίου. Το 1987 αναγνωρίστηκε η πρώτη παρανοηματική μεταλλαγή (missense mutation). Από τότε η έρευνα γύρω από τη νόσο Gaucher συνεχίζεται με όλο και πιο σημαντικά ευρήματα.

2.2 ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑΓΩΝ

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου στον γενικό πληθυσμό είναι 1:40.000 με 1:60.000 για την κλασική μη νευροπαθητική μορφή της νόσου (τύπος 1), 1:100.000 για τη χρόνια νευροπαθητική μορφή (τύπος 3) και λιγότερο από 1:100.000 για την οξεία νευροπαθητική μορφή (τύπος 2). Για τον υπολογισμό του συνολικού αριθμού των ασθενών Gaucher δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι περιπτώσεις των ασθενών που έχουν ήδη διαγνωσθεί, γιατί πολλοί από τους ασθενείς παραμένουν αδιάγνωστοι μέχρι



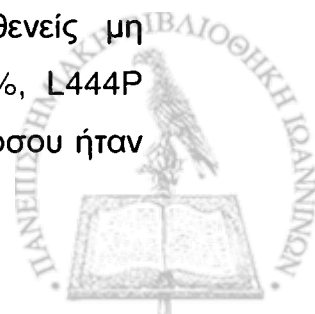
το τέλος της ζωής τους.

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου ποικίλει στους διάφορους πληθυσμούς. Στους Εβραίους Ashkenazi είναι πολύ μεγαλύτερη από ό,τι στο γενικό πληθυσμό (έχει υπολογισθεί συχνότητα μέχρι και 1:640), χωρίς να έχει δοθεί ακόμα κάποια ξεκάθαρη και ικανοποιητική εξήγηση για το λόγο που παρατηρείται αυτή η υψηλότερη συχνότητα³. Μέχρι το 1998 είχαν βρεθεί 400 ασθενείς με νόσο Gaucher στο Ισραήλ, ενώ ο αναμενόμενος αριθμός ασθενών ήταν 2.500 (με βάση τη συχνότητα 1:1.000 σε Εβραίους Ashkenazi)¹⁹.

Στην Αυστραλία, η νόσος Gaucher αποτελεί την πιο συχνή νόσο λυσοσωμικής αποθήκευσης, με συχνότητα εμφάνισης 1:57.000 γεννήσεις (live births)¹⁷. Μια μελέτη που έγινε το 2000 στην Ισπανία, αναφέρει ως συχνότητα εμφάνισης της νόσου Gaucher 1:300.000 κατοίκους⁵. Στην Ιταλία η αντίστοιχη συχνότητα βρέθηκε 1:40.247 (πάλι είναι η πιο συχνή λυσοσωμική νόσος)¹⁸. Στον πληθυσμό της βόρειας Πορτογαλίας αναφέρονται οι ακόλουθες περιπτώσεις ανά 100.000 γεννήσεις: συνολικές περιπτώσεις με νόσο Gaucher 1,35, με νόσο Gaucher τύπου 1 και έναρξη στην παιδική ηλικία 0,30, με νόσο Gaucher τύπου 1 και έναρξη σε μεγαλύτερη ηλικία 0,50, με νευρολογική νόσο Gaucher (τύποι 2 και 3) 0,55¹⁶.

Περισσότερα δεδομένα παρέχονται στη βιβλιογραφία όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης συγκεκριμένων μεταλλαγών σε διάφορους πληθυσμούς. Ενδεικτικά αναφέρουμε ορισμένα παραδείγματα από την πιο πρόσφατη βιβλιογραφία. Η Tylki-Szymanska και οι συνεργάτες της σε μελέτη του 1996 στην Πολωνία⁶ αναφέρουν ότι σε σύνολο 34 ασθενών με νόσο Gaucher που είχαν διαγνωσθεί από το 1975, οι 18 είχαν τον τύπο 1 της νόσου και οι 14 τους τύπους 2 και 3. Οι πιο συνηθισμένες μεταλλαγές που βρέθηκαν ήταν η N370S σε ποσοστό 26% και η L444P σε ποσοστό 37%. Οι 7 από τους 8 ασθενείς με τύπο 3 βρέθηκαν ομοζυγώτες για τη μεταλλαγή L444P. Η συχνότητα εμφάνισης του τύπου 3 στον Πολωνικό πληθυσμό ήταν αρκετά μεγάλη σε σύγκριση με τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε άλλους πληθυσμούς, πιθανόν, όπως προτείνουν οι συγκεκριμένοι ερευνητές, λόγω μεγαλύτερης ομοιογένειας του Πολωνικού πληθυσμού.

Ανάλυση μεταλλαγών σε Βρετανούς και Ιρλανδούς ασθενείς μη Εβραϊκής καταγωγής⁷, έδωσε τα εξής αποτελέσματα: N370S 29%, L444P 25% και R463C 21%. Οι τέσσερις ασθενείς με τον τύπο 3 της νόσου ήταν

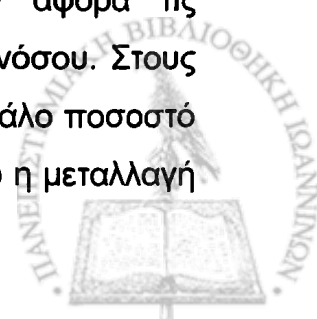


ομοζυγώτες για τη μεταλλαγή L444P. Αντίστοιχη μελέτη στη Νέα Ζηλανδία την ίδια χρονιά¹⁴, αναφέρει συχνότητα εμφάνισης της νόσου 1:200.000, με την επιφύλαξη ότι ο πραγματικός αριθμός πρέπει να είναι μεγαλύτερος, λόγω του γεγονότος ότι πολλοί ασθενείς παραμένουν αδιάγνωστοι για πολλά χρόνια, ακόμα και μέχρι το τέλος της ζωής τους.

Σε 31 ασθενείς από την Αργεντινή⁸, η πιο συχνή μεταλλαγή ήταν πάλι η N370S (46.8%), σχετιζόμενη με τον τύπο 1 της νόσου. Ακολουθούν σε ποσοστά η RecNcil 21% και η L444P 6.5%. Σε 29 ασθενείς από την Τσεχία και τη Σλοβακία⁹ οι πιο συχνές μεταλλαγές ήταν οι N370S, L444P και RecNcil (συνολικά το 76% των μεταλλαγμένων χρωμοσωμάτων). Σε μελέτη του 2000 από την Ισπανία⁵, η οποία πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που συμμετέχουν στο Gaucher Registry, η μεταλλαγή N370S εμφανίστηκε σε ποσοστό 45.4% και η μεταλλαγή L444P σε ποσοστό 17%. Επίσης συχνές ήταν οι μεταλλαγές Rec/Del και G377S.

Η νόσος Gaucher είναι η πιο συχνή νόσος λυσοσωμικής αποθήκευσης και στη Ρουμανία¹⁰ (αποτελεί το 70% των περιπτώσεων με νόσο λυσοσωμικής αποθήκευσης που έχουν διαγνωσθεί στη χώρα από το 1997). Ανάλυση των μεταλλαγών οδήγησε στην αναγνώριση του 77.8 % των αλληλόμορφων γονιδίων. Οι πιο συχνές μεταλλαγές ήταν η N370S (50%), η L444P (22.2%) και η RecNcil (5.6%). Και σε αυτόν τον πληθυσμό η μεταλλαγή N370S βρέθηκε να σχετίζεται με την πιο ήπια μορφή της νόσου, ενώ η L444P με τις πιο σοβαρές περιπτώσεις. Στην Ιταλία, έγινε μελέτη μεταλλαγών σε 144 ασθενείς¹¹ και χαρακτηρίστηκαν 255 αλληλόμορφα γονίδια (88.5%). Πιο συχνές ήταν και πάλι οι μεταλλαγές N370S και L444P (36.5% και 27.4% αντίστοιχα), ενώ συχνή στον Ιταλικό πληθυσμό ήταν η μεταλλαγή G202R (4.1% των συνολικών αλληλόμορφων). Το 4.4% των αλληλόμορφων οφειλόταν σε μεταλλαγές που εντοπίστηκαν αποκλειστικά στον Ιταλικό πληθυσμό.

Πολυάριθμες μελέτες σε Ιάπωνες ασθενείς με νόσο Gaucher έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι για αυτό τον πληθυσμό δεν ισχύουν όσα ισχύουν για τους υπόλοιπους πληθυσμούς, κυρίως όσον αφορά τις μεταλλαγές και τη συχνότητα εμφάνισης των τριών τύπων της νόσου. Στους Ιάπωνες ασθενείς η ομοζυγωτία N370S (που εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών) σχετίζεται με τη νευροπαθητική μορφή της νόσου, ενώ η μεταλλαγή



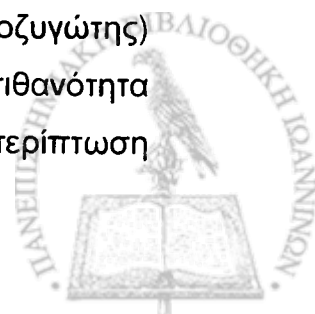
L444P εμφανίζεται σε ασθενείς με τον τύπο 1 (τη μη νευροπαθητική μορφή)^{12,13}.

Μελέτη του 1995 στην Ελλάδα αναφέρει ότι η πιο συχνή νόσος λυσοσωμικής αποθήκευσης είναι η νόσος Gaucher, με ποσοστό 23.4% των διαγνωσμένων περιπτώσεων²⁰. Πρόσφατη μελέτη στον Ελληνικό πληθυσμό¹⁵ αναφέρει αποτελέσματα που συμβαδίζουν με τα ισχύοντα παγκοσμίως. Η μεταλλαγή με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης (62.8% των ταυτοποιηθέντων αλληλόμορφων) ήταν η N370S, η οποία εντοπίστηκε μόνο σε ασθενείς με τον τύπο 1. Ο αναμενόμενος αριθμός ομοζυγωτών πιστεύεται ότι είναι πολύ μεγαλύτερος, για τους λόγους που ήδη έχουν αναφερθεί. Η δεύτερη σε συχνότητα μεταλλαγή ήταν η D409H (17.1% των ταυτοποιηθέντων αλληλόμορφων). Δύο ασθενείς με ομοζυγωτία ως προς τη μεταλλαγή αυτή αναγνωρίστηκαν ως ασθενείς τύπου 2, λόγω έντονης νευρολογικής συμπτωματολογίας. Ακολουθεί η μεταλλαγή L444P (16.2% των ταυτοποιηθέντων αλληλόμορφων), η οποία βρέθηκε σε ετεροζυγωτία σε όλους τους τύπους της νόσου, ενώ σε ομοζυγωτία μόνο σε ασθενείς με τον τύπο 3. Ο συνδυασμός των μεταλλαγών D409H και L444P βρέθηκε τόσο στον τύπο 2 όσο και στον τύπο 3. Τέλος, σε ποσοστό 6.6% των ταυτοποιηθέντων αλληλόμορφων γονιδίων βρέθηκε η μεταλλαγή IVS10⁻¹ G→A.

2.3 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΣ

Η νόσος Gaucher ανήκει στα κληρονομικώς μεταβιβαζόμενα νοσήματα. Μεταβιβάζεται σύμφωνα με τους νόμους του Mendel, ως νόσημα υπολειπόμενου αυτοσωματικού χαρακτήρα. Παρά το γεγονός ότι αποτελεί σπανιότατο νόσημα, το ενδεχόμενο γέννησης τέκνου πάσχοντος από νόσο Gaucher από ασυμπτωματικούς ετεροζυγώτες (φορείς) γονείς δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Σύμφωνα με τους νόμους του Mendel, εάν οι δύο γονείς είναι ετεροζυγώτες της νόσου Gaucher, η πιθανότητα γέννησης ενός παιδιού με τη νόσο είναι 25% σε κάθε κύηση, η πιθανότητα γέννησης ενός ετεροζυγώτη 50% και η πιθανότητα γέννησης ενός γονιδιακά απολύτως υγιούς παιδιού 25%. Εάν ο ένας γονέας πάσχει (διπλός ετεροζυγώτης) από τη νόσο και ο άλλος είναι υγιής, δεν υπάρχει καμμία πιθανότητα γέννησης παιδιού που να πάσχει από τη νόσο Gaucher. Σε περίπτωση



ενός γονέως πάσχοντος και του άλλου ετεροζυγώτη, το ενδεχόμενο γέννησης πάσχοντος παιδιού είναι 50% και ετεροζυγώτη επίσης 50% σε κάθε κύηση. Εάν και οι δύο γονείς πάσχουν, όλα τα παιδιά τους θα πάσχουν από τη νόσο. Τέλος εάν μόνον ο ένας γονέας είναι ετεροζυγώτης και ο άλλος γονιδιακά υγιής, υπάρχει πιθανότητα 50% σε κάθε κύηση το παιδί να είναι ετεροζυγώτης και 50% να είναι υγιές.

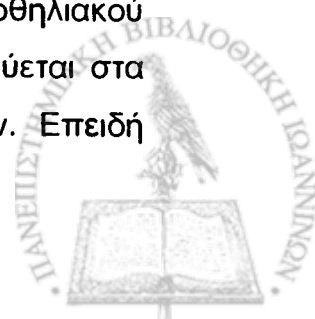


3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ GAUCHER^{4,3}

Η καταστροφή των λευκοκυττάρων και ερυθροκυττάρων του αίματος απελευθερώνει τα χημικά στοιχεία της κυτταρικής μεμβράνης, τα περισσότερα από τα οποία αποβάλλονται ή επαναχρησιμοποιούνται. Ένα από αυτά τα υλικά είναι ένα πολύπλοκο γλυκοζυλιωμένο λιπίδιο κερεβροσιδίου, γνωστό ως κεραμίδιο. Αυτό αποτελείται από μία σφιγγοσίνη και ένα λιπαρό οξύ, στο οποίο είναι συνδεδεμένες σε σειρά μία γλυκόζη και δύο γαλακτόζες. Για να μπορέσει το υλικό αυτό να επαναχρησιμοποιηθεί ή να αποβληθεί, πρέπει να απομακρυνθούν χημικά τα τρία σάκχαρα. Σε δύο στάδια και με τη βοήθεια της γαλακτοσιδάσης, απομακρύνονται οι γαλακτόζες (από μία σε κάθε στάδιο) και παραμένει το κεραμίδιο με τη γλυκόζη (το γλυκοζυλοκεραμίδιο ή γλυκοκερεβροσίδιο). Στο τρίτο στάδιο απομακρύνεται η γλυκόζη με τη βοήθεια της υδρολάσης του γλυκοζυλοκεραμιδίου (γνωστή και ως όξινη β-γλυκοζιδάση (σχ.5,6,8), γλυκοκερεβροσιδάση, γλυκοζυλοκεραμιδάση), του ενζύμου δηλαδή που υδρολύει τη β-γλυκόζη από τα διάφορα υποστρώματα. Ένα άλλο μικρό αλλά σημαντικό υπόστρωμα της β-γλυκοζιδάσης είναι η γλυκοζυλοσφιγγοσίνη, το δεακετυλιωμένο ανάλογο του γλυκοζυλοκεραμιδίου.

Το κεραμίδιο και η σφιγγοσίνη συντίθενται στο ενδοπλασματικό δίκτυο, ενώ το γλυκοζυλοκεραμίδιο παράγεται στο σύστημα *cis*-Golgi. Το γλυκοζυλοκεραμίδιο είναι διάσπαρτο σε πολλούς ιστούς θηλαστικών σε μικρές ποσότητες, ως μεταβολικό ενδιάμεσο στη σύνθεση και αποδόμηση πολύπλοκων γλυκοσφιγγολιπιδίων, όπως οι γαγγλιοζίτες (gangliosides) και οι σφαιροζίτες (globosides). Είναι το τελευταίο ενδιάμεσο στο καταβολικό μονοπάτι των περισσότερων πολύπλοκων γλυκοσφιγγολιπιδίων. Η γλυκοζυλοσφιγγοσίνη σε φυσιολογικές συνθήκες, δεν ανιχνεύεται σε σημαντικές ποσότητες στους ιστούς. Η ανθρώπινη όξινη β-γλυκοζιδάση είναι ομομερής γλυκοπρωτεΐνη της περιφερικής μεμβράνης. Το ώριμο ανθρώπινο πολυπεπτίδιο έχει 497 αμινοξέα, με υπολογισμένο μοριακό βάρος 55.575.

Ένας ασθενής Gaucher δεν μπορεί να συνθέσει επαρκή ποσότητα της β-γλυκοζιδάσης. Συνεπώς το γλυκοζυλοκεραμίδιο (μεταξύ άλλων υποστρωμάτων) απορροφάται από τα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (σπλήνας, ήπαρ και μυελός των οστών) και αποθηκεύεται στα λυσοσώματα με τη μορφή ξεχωριστών δομών μικροσωληνίσκων. Επειδή



αυτοί οι σκληνίσκοι παρεμβαίνουν στην προγραμματισμένη καταστροφή των κυττάρων (απόπτωση), προσφέρουν στο κύτταρο ένα σχετικό βαθμό αθανασίας, με αποτέλεσμα ο σπλήνας και το ήπαρ να μεγαλώνουν σταδιακά και τα συστατικά του φυσιολογικού μυελού των οστών να αντικαθίσταται από τα αθάνατα και χαρακτηριστικά κύτταρα Gaucher.

Τα επίπεδα του γλυκοζυλοκεραμιδίου στο πλάσμα ασθενών είναι 2 με 20 φορές αυξημένα σε σχέση με τα φυσιολογικά επίπεδα, χωρίς ωστόσο να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ αυτών των επιπέδων και του τύπου της νόσου ή τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Το γλυκοζυλοκεραμίδιο στο πλάσμα σχετίζεται με τις λιποπρωτεΐνες. Εκτεταμένες αναλύσεις λιπιδίων και μελέτες ταυτοποίησής τους έχουν γίνει μόνο στο ήπαρ, το σπλήνα και τον εγκέφαλο ασθενών με νόσο Gaucher. Στο ήπαρ και το σπλήνα παρατηρούνται μεγάλες αυξήσεις (20 μέχρι και 100 φορές) στη συγκέντρωση του γλυκοζυλοκεραμιδίου. Αυξημένα είναι τα επίπεδα του γλυκοζυλοκεραμιδίου στον εγκέφαλο ασθενών και με τους τρεις τύπους με νόσο Gaucher, ωστόσο η κατανομή, η ποσότητα και ο τύπος του συσσωρευμένου λιπιδίου ποικίλει ανάλογα με τον τύπο της νόσου. Στους ιστούς ασθενών με νόσο Gaucher είναι πολύ υψηλά και τα επίπεδα των σαποσινών C και A (saposins C and A - ενεργοποιών πρωτεϊνών των σφιγγολιπιδίων).



4. ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ GAUCHER

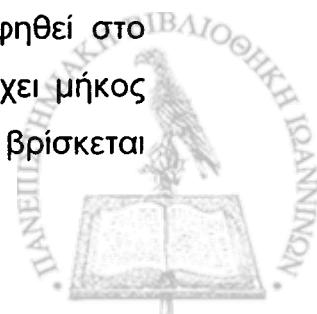
4.1 ΕΝΖΥΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ³

Αρκετοί ερευνητές έχουν προτείνει την ύπαρξη υποομάδων κατάταξης των μεταλλαγμένων ενζύμων που προκαλούν τη νόσο Gaucher, οι οποίες βασίζονται στις διαφορετικές φαινοτυπικές απαντήσεις στους διάφορους τροποποιητές της δράσης της όξινης β-γλυκοζιδάσης, καθώς και στην τροποποιημένη επεξεργασία/σταθερότητά τους. Δύο γενικές κατηγορίες ενζύμων έχουν αναγνωρισθεί: (α) Ένζυμα με μειωμένη σταθερότητα, φυσιολογική αλληλεπίδραση με τους αναστολείς και σημαντικά μειωμένες σταθερές καταλυτικού ρυθμού. Ένζυμα αυτής της κατηγορίας έχουν βρεθεί κυρίως σε μη Εβραίους ασθενείς με τους τύπους 1, 2 ή 3 της νόσου. (β) Ένζυμα με ουσιαστικά φυσιολογική σταθερότητα, μειωμένη συγγένεια για αναστολείς που κατευθύνονται προς το ενεργό κέντρο του ενζύμου και μετρίως μειωμένες σταθερές καταλυτικού ρυθμού. Ένζυμα αυτής της κατηγορίας έχουν βρεθεί κυρίως σε Εβραίους ασθενείς.

Επειδή πολλοί ασθενείς, κύρια μη Εβραίοι, έχουν δύο διαφορετικά μεταλλαγμένα αλληλόμορφα γονίδια της όξινης β-γλυκοζιδάσης, η ετερόλογη έκφραση των μεταλλαγμένων cDNA ήταν απαραίτητη για να συσχετισθούν οι κυτταρικές ενζυμικές ιδιότητες με τις συγκεκριμένες μεταλλαγές. Η συχνή υποκατάσταση L444P, καθώς και αρκετές ακόμα μεταλλαγές, έχουν ως αποτέλεσμα πολύ ασταθή ένζυμα. Αρκετές άλλες μεταλλαγές που έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς με τη νόσο Gaucher, έχουν ως αποτέλεσμα ένζυμα που στερούνται πλήρως ενζυμικής δραστηριότητας. Από την άλλη μεριά, η πολύ κοινή υποκατάσταση N370S και η σπάνια V394L παράγουν μεταλλαγμένα ένζυμα της δεύτερης κατηγορίας, τα οποία έχουν υπολειπόμενη δραστηριότητα, αλλά σχεδόν φυσιολογική σταθερότητα.

4.2 ΟΞΙΝΗ Β- ΓΛΥΚΟΖΙΔΑΣΗ³ (ΓΛΥΚΟΚΕΡΕΒΡΟΣΙΔΑΣΗ)

Η όξινη β-γλυκοζιδάση υδρολύει τον β-γλυκοζυλο-δεσμό του γλυκοζυλοκεραμιδίου για να παράγει (αποδόσει) κεραμίδιο και γλυκόζη. Το γονίδιο που κωδικοποιεί την γλυκοκερεβροσιδάση έχει χαρτογραφηθεί στο χρωμόσωμα 1 στο q21. Το γονίδιο για την όξινη β-γλυκοζιδάση έχει μήκος περίπου 7 kb και περιέχει 11 εξόνια. Ένα ψευδογονίδιο 5 kb βρίσκεται



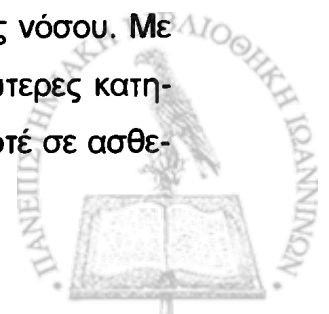
περίπου 16 kb από το γονίδιο της όξινης β-γλυκοζιδάσης. Το ψευδογονίδιο έχει διατηρήσει έναν μεγάλο βαθμό ομολογίας με το λειτουργικό γονίδιο. Παρόλο που έχει μια ασυνήθιστη για ψευδογονίδιο ιδιότητα και μπορεί να μεταγράφεται, δεν περιέχει ένα μακρύ πλαίσιο ανοιχτού διαβάσματος (long open-reading frame) και έχει μια έλλειψη 55-bp, εκεί που άλλοτε ήταν η κωδικοποιούσα περιοχή.

Μέχρι πριν λίγα χρόνια, 11 σημεία πολυμορφισμού είχαν βρεθεί στα ιντρόνια και στις όμορες περιοχές του γονιδίου της όξινης β-γλυκοζιδάσης, ενώ είχαν βρεθεί μόνο 4 απλότυποι.

4.3 ΜΕΤΑΛΛΑΓΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΝΟΣΟ GAUCHER³

Ένας μεγάλος αριθμός μεταλλαγών που προκαλούν τη νόσο Gaucher έχουν αναγνωρισθεί και καταγραφεί. Από αυτές, μόνο τρεις φαίνεται να πλησιάζουν πολυμορφικές συχνότητες σε επιλεγμένους πληθυσμούς. Η πιο συχνή είναι η αντικατάσταση A→G στο 1226G, μία μεταλλαγή που παράγει μία πρωτεΐνη με υποκατάσταση Asn→Ser στο αμινοξύ 370 της ώριμης πρωτεΐνης. Αυτή η μεταλλαγή είναι παρούσα περίπου στο 6% του πληθυσμού των Εβραίων Ashkenazi και είναι η πρωταρχική αιτία για την υψηλή συχνότητα εμφάνισης της νόσου Gaucher σε αυτή την εθνική ομάδα. Η εισαγωγή μιας γουανίνης στο νουκλεοτίδιο 84 του cDNA είναι η δεύτερη συχνή μεταλλαγή στους Εβραίους ασθενείς. Το αλληλόμορφο που φέρει αυτή τη δραστική μεταλλαγή δεν παράγει ενζυμική πρωτεΐνη. Η μετάβαση T→C στο νουκλεο-τίδιο 1448, η οποία προκαλεί αντικατάσταση Leu→Pro στο αμινοξύ 444 της ώριμης πρωτεΐνης, εμφανίζεται σε σχετικά υψηλή συχνότητα στον πληθυσμό Norrbottnian στη Βόρεια Σουηδία. Η ίδια μεταλλαγή απαντάται και σε άλλους πληθυσμούς, όμως σε μικρότερες συχνότητες. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η ομόλογη θέση στο ψευδογονίδιο καταλαμβάνεται από μία κυτοσίνη, ακριβώς όπως και στη μεταλλαγή που προκαλεί τη νόσο Gaucher. Σε ορισμένα γονίδια με τη μεταλλαγή 1448C (L444P), μπορεί να βρεθούν και άλλες μεταλλαγές που αντιστοιχούν στην αλληλουχία του ψευδογονιδίου.

Είναι αναμενόμενο να υπάρχει κάποια σχέση ανάμεσα στο γονότυπο ενός ασθενή και στη σοβαρότητα των κλινικών συμπτωμάτων της νόσου. Με βάση αυτή τη σχέση, κατατάσσονται οι μεταλλαγές σε τρεις ευρύτερες κατηγορίες: α) Ήπιες μεταλλαγές: είναι αυτές που δεν έχουν βρεθεί ποτέ σε ασθε-



νείς με τη νευροπαθητική μορφή της νόσου (χαρακτηριστικότερο παράδειγμα η μεταλλαγή N370S). β) Σοβαρές μεταλλαγές· είναι αυτές που σχετίζονται με νευροπαθητική μορφή της νόσου, αλλά έχουν μειωμένη ικανότητα να καθοδηγούν το σχηματισμό κάποιων ενζύμων, όπως για παράδειγμα η μεταλλαγή L444P. γ) Μη λειτουργικές· είναι οι μεταλλαγές που είναι ανίκανες να παράγουν ένζυμο, με πιο συχνή την 84GG. Τέτοιες μεταλλαγές δεν έχουν βρεθεί ποτέ στην ομόζυγη κατάσταση, ούτε έχουν υπάρξει ετεροζυγώτες με δύο διαφορετικές μη λειτουργικές μεταλλαγές. Πιθανόν αυτό να σημαίνει ότι ένας τέτοιος γονότυπος δεν είναι συμβατός με τη ζωή.

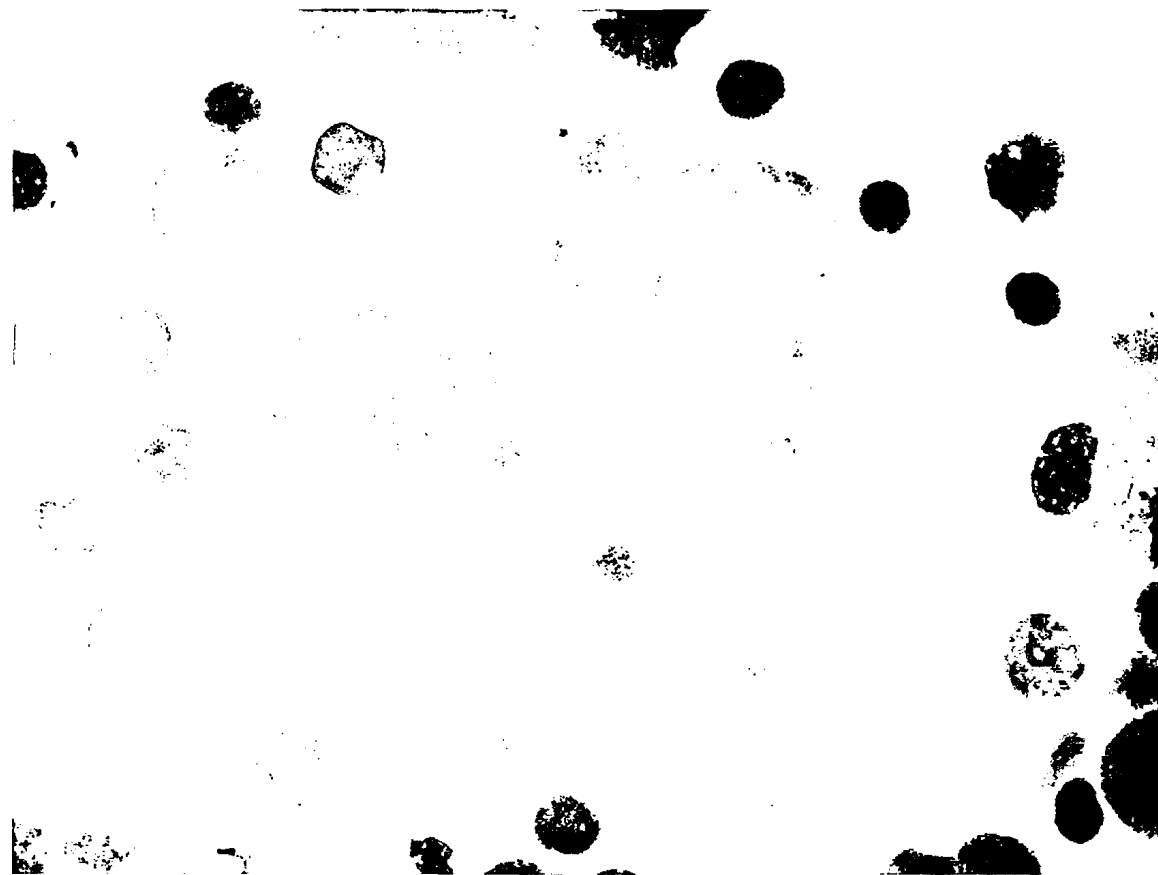
Έχουν αναφερθεί περισσότερες από 300 μεταλλαγές. Απ' αυτές οι συνηθέστερες μεταλλαγές είναι οι N370S, L444R, D409H, IVS2(+1)G→A, 84G→GG, R496H, Δ55bp, V394L, Rec/Del, RecNcil, G202R, G377S, IVS10⁻¹ G→A και R463C, οι οποίες υπολογίζεται ότι αφορούν το 94 έως 97% των μεταλλαγών των ατόμων που έχουν μελετηθεί.



5. ΚΥΤΤΑΡΑ GAUCHER

5.1 ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΚΥΤΤΑΡΟΥ GAUCHER

Το παθολογικό σήμα κατατεθέν της νόσου Gaucher είναι η παρουσία σε πλήθος ιστών, κυτάρων με συσσώρευση λιπιδίων, τα οποία έχουν χαρακτηριστική εμφάνιση. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η διάγνωση των ασθενών γίνεται με βάση την ανεύρεση κυτάρων Gaucher σε βιοψία μυελού των οστών. Παρά το γεγονός ότι τα κύτταρα αυτά είναι μοναδικά ως προς τα μορφολογικά χαρακτηριστικά τους και το μεταβολισμό τους, ο ακριβής ρόλος τους στην παθολογία της νόσου δεν είναι ακόμα τελείως ξεκάθαρος.



Μικροσκοπική εικόνα κυττάρου Gaucher από επίχρισμα μυελού των οστών

Η ύπαρξη στο αίμα και το μυελό των οστών ασθενών με νόσο Gaucher, «προ-Gaucher» μονοκυττάρων και μονοκυτταροειδικών κυττάρων με ποικίλες αλλά αυξανόμενες ποσότητες χαρακτηριστικών σωληνοειδών κυτταροπλασματικών εγκλείστων, αποτελεί απόδειξη ότι τα κύτταρα Gaucher προέρχονται από το σύστημα μονοκυττάρων-μακροφάγων (τα μακροφάγα που απαντώνται σε όλο το σώμα προέρχονται από τα μονοκύτταρα από το μυελό των οστών).³ Καθώς τα προ-Gaucher μονοκύτταρα συσσωρεύουν γλυκοκερεβροζίδιο στο κυτταρόπλασμά τους, σταδιακά αποκτούν τα

μορφολογικά χαρακτηριστικά ενός τυπικού κυττάρου Gaucher.²² Επιπρόσθετα, απομονωμένα κύτταρα Gaucher από σπλήνα έχουν δείκτες επιφάνειας μακροφάγων. Η κυτταροπλασματική μεμβράνη των κυττάρων Gaucher μπορεί να είναι λεία ή να επιδεικνύει εκτεταμένη «δενδροκομία» μικρολαχνών. Οι επιφάνειές τους μπορεί να είναι κυκλικές, με εκτεταμένες αναδιπλώσεις και πτυχές, οι οποίες είναι τυπικές στα φυσιολογικά αντίστοιχα μακροφάγα. Κύτταρα Gaucher στο ήπαρ και το σπλήνα εμφανίζουν έντονη φαγοκυτταρική δραστηριότητα. Η μονοκυτταρική – μακροφαγοκυτταρική προέλευση των κυττάρων Gaucher και η εξέλιξη των μονοκυτταροειδικών κυττάρων σε τελικού σταδίου μακροφάγα Gaucher, βοήθησαν σημαντικά στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου.

Το κύτταρο Gaucher έχει διακριτή εμφάνιση υπό το μικροσκόπιο φωτός. Σε επιχρίσματα και εντυπώματα προσβεβλημένων ιστών, τα κύτταρα Gaucher έχουν διάμετρο 20 με 100 μm , παρόλο που από προσβεβλημένους μυελούς οστών και σπλήνες μπορούν να απομονωθούν κύτταρα μέχρι και 200 μm . Τέτοια κύτταρα περιέχουν ένα ή περισσότερους πυρήνες και κυτταρόπλασμα με γραμμωτή, ινώδη ή σωληνοειδή μορφή, η οποία παρομοιάζεται με «ζαρωμένο-αναδιπλωμένο χαρτί» ή «θρυμματισμένο μετάξι». Συγκριτικά, τα κύτταρα από ασθενείς με νόσο Niemann-Pick και άλλες λιπιδώσεις είναι αφρώδη και περιέχουν ξεχωριστούς λευκούς ή διαφανείς εγκλεισμούς που δεσμεύονται στη μεμβράνη. Τα κύτταρα Gaucher περιέχουν άφθονα, μη ομοιόμορφα κολλοειδή σωμάτια σιδήρου και ανθεκτική στο τρυγικό οξύ (tartrate-resistant) όξινη φωσφατάση. Έχει περιγραφεί ερυθροφαγοκυττάρωση σε μυελό των οστών και σε σπλήνα, γεγονός που ενδεχομένως ευθύνεται για ένα ποσοστό του περίσσιου αποθέματος σιδήρου.³ Κύτταρα Gaucher από βρέφη συνήθως εμφανίζουν λιγότερη συσσώρευση σιδήρου σε σύγκριση με κύτταρα μεγαλύτερων σε ηλικία ατόμων²².

Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο φαίνεται ότι στο κυτταρόπλασμα των προ-Gaucher κυττάρων και των κυττάρων Gaucher τελικού σταδίου, υπάρχουν διεσταλμένα κυστίδια (μεγέθους από 0,6 με 4 μm), δεσμευμένα στη μεμβράνη, τα οποία περιέχουν χαρακτηριστικές τυλιγμένες δομές. Με διάθλαση ακτίνων X αυτές οι δομές φαίνονται ως τυλιγμένες διπλοστιβάδες. Κάθε δομή περιέχει 10 με 12 ινίδια, τα οποία τυλίγονται μεταξύ τους σε μία δεξιόστροφη έλικα σχηματίζοντας ένα σωληνίσκο. Η απόσταση μεταξύ των



ινιδίων είναι περίπου 80Å, διπλάσια δηλαδή από το μήκος του μορίου του γλυκοζυλοκεραμιδίου. Το 90% του περιεχομένου των σωληνίσκων είναι γλυκοζυλοκεραμίδιο, ενώ σε ποσοστό 0,3% υπάρχει και συντιθέμενη πρωτεΐνη. Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις, έχει υποτεθεί ως αξίωμα ότι οι σωληνίσκοι προέκυψαν ως αποτέλεσμα του πολυμερισμού του γλυκοζυλοκεραμιδίου, με αλληλουχία πολική κεφαλή – άπολη ουρά.

Τα κύτταρα Gaucher κατανέμονται σε όλο το σώμα, οπουδήποτε υπάρχουν μακροφάγα (σχ.9). Σε μεγάλους αριθμούς απαντώνται στο σπλήνα, στο μυελό των οστών, στο παρέγχυμα των λεμφαδένων και σε κοιλιοειδή του ήπατος, όπου αντικαθιστούν τα φυσιολογικά ισοδύναμά τους, δηλαδή τα μακροφάγα του σπλήνα, των λεμφαδένων, του μυελού των οστών και τα ηπατικά κύτταρα Kupffer αντίστοιχα. Τα κύτταρα Gaucher έχουν περιγραφεί σχεδόν σε κάθε εξεταζόμενο όργανο. Παρόλο που έχουν προταθεί πολλές θεωρίες, οι αποδείξεις ευνοούν τη θεωρία της φαγοκυττάρωσης των σχηματισμένων συστατικών του αίματος ως πρωταρχική πηγή του συσσωρευμένου ενδοκυτταρικού λιπιδίου στα σπλάγχνα. Θραύσματα ερυθροκυττάρων υπάρχουν στα κύτταρα Gaucher από το σπλήνα, ενισχύοντας την υπόθεση ότι η ερυθροκυτταρική μεμβράνη είναι η πηγή του αποθηκευμένου γλυκολιπιδίου. Η συσσώρευση β-γαλακτόζης, N-ακετυλογλυκοζαμίνης, φουκόζης και σιαλικού οξέος (το οποίο περιέχει γλυκοπεπτίδια και γλυκάνες) έχει καταδειχθεί σε απολιπιδιωμένα κύτταρα Gaucher από ερυθρό σπληνικό πολφύ, ήπαρ και κυψελοειδείς, περιαγγειακές και διάμεσες περιοχές των πνευμόνων. Επειδή οι ουσίες αυτές δεν είναι υποστρώματα για την όξινη β-γλυκοζιδάση, η παρουσία τους δεν μπορεί να αποδοθεί στην πρωταρχική ενζυμική ατέλεια. Πιθανόν να αντιπροσωπεύουν υπολείματα πέψης κυττάρων ή κυτταρικών μεμβρανών μετά τη φαγοκυττάρωση. Έχει προταθεί ότι οι λευκοκυτταρικές μεμβράνες είναι η κύρια πηγή του αποθηκευμένου γλυκοζυλοκεραμιδίου στα σπλαγχνικά κύτταρα Gaucher, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν απευθείας αποδείξεις της αδρής φαγοκυττάρωσης των λευκοκυττάρων. Το γεγονός ότι το αποθηκευμένο ενδοκυτταρικό γλυκοζυλοκεραμίδιο απελευθερώνεται στους εξωκυττάρους χώρους του σπλήνα, από κύτταρα Gaucher που έχουν υποστεί λύση, είναι ξεκάθαρο και παρέχει μια εξήγηση για τα αυξημένα επίπεδα του λιπιδίου αυτού στο πλάσμα.³

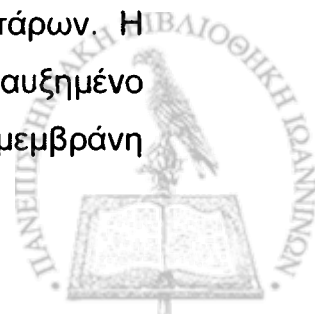


5.2 ΨΕΥΔΟΚΥΤΤΑΡΑ GAUCHER

Στον μυελό των οστών ενός μεγάλου ποσοστού ασθενών (περίπου το 30%) με χρόνια μυελογενή λευχαιμία έχει παρατηρηθεί μικρός αριθμός μακροφάγων, τα οποία φέρουν ομοιότητες με τα κύτταρα Gaucher. Η πρώτη αναφορά τέτοιων κυττάρων έγινε το 1966, σε ασθενή με χρόνια μυελογενή λευχαιμία. Τα ψευδοκύτταρα Gaucher εμφανίζουν ποικιλία στην εμφάνιση, από κύτταρα με ελαφρώς γκρι κυτταρόπλασμα και ινώδη εμφάνιση, μέχρι κύτταρα με έντονα μπλε σφαιρικούς αποθηκευτικούς χώρους (δεξαμενές). Έχουν κυτταρόπλασμα με εμφάνιση «τσαλακωμένου χαρτιού» και ένα έκκεντρο πυρήνα με λοβία, τυπικό των πραγματικών κυττάρων Gaucher. Το φάσμα των διαφορετικών ψευδοκυττάρων Gaucher βοηθάει στο διαχωρισμό τους από τα τυπικά κύτταρα Gaucher που βρίσκονται σε ασθενείς με τη νόσο Gaucher.

Σε εξέταση της δομής με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο από τα έγκλειστα πολλών μακροφάγων από ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία απουσιάζουν μερικά από τα διακριτικά χαρακτηριστικά του αυθεντικού κυττάρου Gaucher, ενώ περιέχονται αποθηκευμένο άμορφο υλικό και κρυσταλλικές δομές, οι οποίες φαίνεται να προέρχονται από ουδετερόφιλα κοκκία. Κάποιοι ερευνητές έχουν επισημάνει ότι τα έγκλειστα στα κύτταρα Gaucher (τα οποία έχουν τη μορφή σωληνίσκων), έχουν ευδιάκριτη διστρωματική δομή, σε αντίθεση με τους λιγότερο καλά χαρακτηρισμένους αποθηκευτικούς χώρους των ψευδοκυττάρων Gaucher. Οι αποθηκευτικοί αυτοί χώροι είναι γραμμικοί και μεταξύ τους παράλληλοι και όχι τυλιγμένοι όπως στα κύτταρα Gaucher.

Αξίζει να σημειωθεί, ότι οι νόσοι στις οποίες παρατηρούνται ψευδοκύτταρα Gaucher είναι συνήθως νόσοι του αιματοποιητικού συστήματος, οι οποίες χαρακτηρίζονται από καλοήθεις ή κακοήθεις πολλαπλασιασμούς αιματοποιητικών κυττάρων. Σε αντίθεση με τα κύτταρα Gaucher, τα οποία προκύπτουν ως το αποτέλεσμα της ανικανότητας του καταβολισμού προϊόντων της φυσιολογικής αιματοποιητικής παραγωγής, τα ψευδοκύτταρα Gaucher πιθανότατα προκύπτουν από τη συσσώρευση προϊόντων από την υπερβολική παραγωγή αιματοποιητικών κυττάρων. Η παρουσία των ψευδοκυττάρων Gaucher πιθανόν να αντανakλά το αυξημένο φορτίο του προερχόμενου από τη λευκοκυτταρική μεμβράνη



γλυκοζυλοκεραμιδίου, το οποίο παρουσιάζεται στα μακροφάγα υπό συνθήκες υψηλού ρυθμού κυτταρικής αποδόμισης, όταν τα φυσιολογικά μονοπάτια για την απομάκρυνσή του είναι κορεσμένα. Η ύπαρξη ψευδοκυττάρων Gaucher στο μυελό των οστών ασθενών με μυελοδυσπλασία μπορεί να εξηγηθεί με βάση το γεγονός ότι η αυξημένη καταστροφή των λευκοκυττάρων επέρχεται εξαιτίας της μη αποδοτικής αιματοποίησης.

Τα ψευδοκύτταρα Gaucher έχουν επίσης βρεθεί σε ασθενείς με πολλαπλό μύελωμα, πλάσματοκυτταροειδές λέμφωμα, νόσο Hodgkin, συγγενή δυσερυθροποιητική αναιμία τύπου II, μεσογειακή αναιμία και οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Παρόλο που τα κύτταρα σε αυτές τις νόσους μπορεί να εμφανίζουν μορφολογικές και κυτταροχημικές ομοιότητες με τα κύτταρα Gaucher, τα χαρακτηριστικά της δομής τους, όπως αυτή προκύπτει με μελέτη με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, συνήθως τα διακρίνουν από τα πραγματικά κύτταρα Gaucher.^{22,24}



6. ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΣΤΗ ΝΟΣΟ GAUCHER

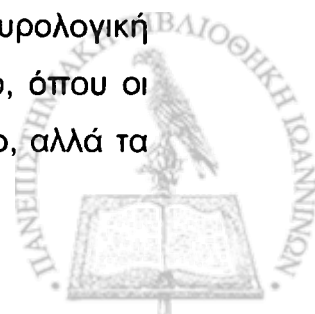
6.1 ΓΕΝΙΚΑ

Κλινικώς, έχουν περιγραφεί τρεις τύποι της νόσου Gaucher, με βάση την απουσία ή παρουσία και σοβαρότητα της συμμετοχής στη νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ως τύπος 1 χαρακτηρίζεται η μη νευροπαθητική μορφή της νόσου, ως τύπος 2 η οξεία νευροπαθητική και ως τύπος 3 η χρόνια νευροπαθητική μορφή της νόσου. Ωστόσο, παρατηρείται σημαντική ετερογένεια στους γονότυπους και φαινότυπους μεταξύ ασθενών με τον ίδιο τύπο της νόσου, ακόμα και αν αυτοί ανήκουν στην ίδια εθνική ή δημογραφική ομάδα.

Η πιο συνηθισμένη μορφή της νόσου είναι ο τύπος 1, που χαρακτηρίζεται από την απουσία νευρολογικής συμμετοχής. Ο τύπος αυτός συχνά αποκαλείται «ενήλικη» μορφή της νόσου, επειδή είναι πιο συχνή η εκδήλωση των συμπτωμάτων σε μεγαλύτερη ηλικία. Ωστόσο, για τους ασθενείς που έχουν κληρονομήσει σοβαρότερες μεταλλαγές της όξινης β-γλυκοζιδάσης, η έναρξη στην παιδική ηλικία αποτελεί τον κανόνα.³ Ο τύπος αυτός απαντάται σε όλους τους πληθυσμούς, με μεγαλύτερη όμως συχνότητα στους Εβραίους Ashkenazi.²³

Ο τύπος 2 της νόσου Gaucher (γνωστός και ως «βρεφική» μορφή) χαρακτηρίζεται από την έναρξη των συμπτωμάτων στη βρεφική ηλικία και σοβαρή νευρολογική συμμετοχή, σε αντίθεση με τον τύπο 3 (τη «νεανική» μορφή), ο οποίος χαρακτηρίζεται από νευρολογικά ενοχλήματα που αρχίζουν στο τέλος της πρώτης δεκαετίας της ζωής και παρουσιάζουν βραδύτερη πορεία σε σύγκριση με την οξεία νευροπαθητική μορφή. Συχνά είναι δύσκολη η διάκριση μεταξύ σοβαρής νόσου τύπου 1 και νόσου τύπου 3 στη παιδική ηλικία, παρόλο που υπάρχουν συγκεκριμένοι γονότυποι που σχετίζονται με τη νεανική νόσο. Ο έλεγχος του γονότυπου μπορεί να βοηθήσει στην κατάταξη ασθενών χωρίς νευρολογική συμμετοχή και στην ανίχνευση ασθενών με μεγάλη πιθανότητα να αναπτύξουν νευρολογικές διαταραχές.

Ο τύπος 3 διαιρείται σε τρεις υποκατηγορίες: τον τύπο 3a, στον οποίο οι ασθενείς έχουν ήπια οργανική συμμετοχή και εξελισσόμενη νευρολογική νόσο, η οποία κυριαρχείται από μυοκλονία και άνοια· τον τύπο 3b, όπου οι ασθενείς υποφέρουν από επιθετική σπλαγχνική και σκελετική νόσο, αλλά τα



νευρολογικά συμπτώματα περιορίζονται σε οριζόντια αταξία (horizontal supranuclear gaze palsy) και τον τύπο 3c, στον οποίο οι ασθενείς εμφανίζουν νευρολογικά συμπτώματα που κυρίως περιορίζονται σε οριζόντια αταξία και επιπλέον έχουν θολερότητα του κερατοειδούς και ασβεστοποίηση της καρδιακής βαλβίδας (που μπορεί να απειλήσει τη ζωή τους), γενικά όμως έχουν περιορισμένη σπλαγχνική συμμετοχή.³ Ο τύπος 3c απαντάται σε Ιάπωνες, Ισπανούς και Άραβες ασθενείς με το γονότυπο D409H/D409H.²³

6.2 ΝΟΣΟΣ GAUCHER ΤΥΠΟΥ 1

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου Gaucher τύπου 1 προκύπτουν από τα διογκωμένα μακροφάγα που προκαλούν μεγέθυνση και δυσλειτουργία του ήπατος και του σπλήνα, από την αντικατάσταση του φυσιολογικού μυελού των οστών με κύτταρα αποθήκης (storage cells) και από την καταστροφή των οστών, η οποία οδηγεί σε νεκρώσεις και κατάγματα. Περιστασιακά η συμμετοχή άλλων οργάνων συνεισφέρει στη συνολική κλινική εικόνα. Μπορεί επίσης να εμφανισθούν υπερμεταβολισμός (αυξημένη δαπάνη ενέργειας κατά την ηρεμία) και καχεξία.

Ο τύπος 1 της νόσου εμφανίζει διευρυμένη κλίμακας σοβαρότητας. Στο ένα άκρο βρίσκονται ασθενείς που μπορεί να διαγνωσθούν στην όγδοη ή ένατη δεκαετία της ζωής τους, ενώ στο αντίθετο άκρο βρίσκονται παιδιά με μαζική ηπατοσπληνομεγαλία, σχετιζόμενη με σοβαρές διαταραχές στην ηπατική λειτουργία, πανκυτταροπενίες και εκτεταμένες σκελετικές ανωμαλίες.³

Ασυμπτωματικοί «ασθενείς» συνήθως διαγιγνώσκονται κατά τη διάρκεια πληθυσμιακών ερευνών ή οικογενειακών μελετών, όταν υπάρχει συμπτωματικός συγγενής. Στους περισσότερους από αυτούς το προσδόκιμο επιβίωσης δεν επηρεάζεται.²³ Σε αυτή την κατηγορία των ήπια προσβεβλημένων ασθενών ανήκουν συνήθως ασθενείς με το γονότυπο N370S/N370S. Η εμφάνιση της μεταλλαγής N370S έστω και σε ένα αλληλόμορφο γονίδιο προστατεύει από την εμφάνιση νευρολογικής συμμετοχής. Η μέση ηλικία εμφάνισης των πρώτων κλινικών συμπτωμάτων ασθενών με αυτό το γονότυπο είναι περίπου το 30ό έτος, συναντώνται όμως και ασθενείς που σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους δεν εμπίπτουν στην ιατρική παρατήρηση.

Από την άλλη πλευρά, τα παιδιά που εκδηλώνουν συμπτώματα σε



πολύ μικρή ηλικία μπορεί να πεθάνουν από επιπλοκές της νόσου Gaucher στην πρώτη ή δεύτερη δεκαετία της ζωής τους. Σχεδόν όλοι οι γονότυποι τέτοιων ασθενών με πρόωρη εκδήλωση της νόσου περιλαμβάνουν τουλάχιστον ένα σοβαρό ελλειπές αλληλόμορφο, όπως το 1448C, που κωδικοποιεί τη μεταλλαγμένη πρωτεΐνη L444P ή τη μεταλλαγή 84GG, η οποία παράγει ένα πλαίσιο (frameshift) στην αλληλουχία οδηγό. Παιδιά με νόσο Gaucher τύπου 1 μετρίας ή μεγάλης σοβαρότητας, εμφανίζουν συνήθως καθυστέρηση στη σωματική ανάπτυξη, ενώ η πνευματική τους ανάπτυξη βαίνει συνήθως φυσιολογικά.

Βρέφη με τον τύπο 1 της νόσου είναι φυσιολογικά κατά τη γέννηση. Στις σοβαρές περιπτώσεις η οργανομεγαλία εκδηλώνεται μετά το πρώτο ή δεύτερο έτος της ζωής τους και μπορεί να εξελιχθεί μέσα στα επόμενα χρόνια. Οι σκελετικές κακώσεις συνήθως εμφανίζονται μετά τη σπλαγγχνική νόσο. Οι περισσότεροι ασθενείς τύπου 1 δεν έχουν σημαντική εξέλιξη της νόσου. Η συστηματική παρακολούθηση ασθενών άνω των 15 ετών έχει δείξει ότι οι αλλαγές που παρατηρούνται σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία παρατηρούνται μέσα σε δεκαετίες και όχι σε μήνες ή χρόνια. Χωρίς θεραπεία τα μεγέθη ήπατος και σπληνός δεν αλλάζουν ή αλλάζουν ελάχιστα, ενώ με το πέρασμα του χρόνου μπορεί να παρατηρηθεί οστεοπενία και περιστασιακά νέα κατάγματα.³

6.3 ΝΟΣΟΣ GAUCHER ΤΥΠΟΥ 2

Η ν. Gaucher τύπου 2 (εικ.3) είναι η πιο οξεία μορφή της νόσου· εμφανίζεται σε όλες τις εθνότητες και η παρουσία της είναι τυπικά ομοιόμορφη, με εμφάνιση σπλαγγχνικών συμπτωμάτων και νευρολογική συμμετοχή, όπως υπερτονία (posturing), στραβισμό, τρισμό (tresmus) και οπίσθια κάμψη της κεφαλής, στους πρώτους 6 μήνες της ζωής. Και εδώ όμως παρατηρείται ένας βαθμός ετερογένειας στην έναρξη αλλά και στην εξέλιξη της νόσου. Πνευμονική αναρρόφηση και λαρυγγόσπασμος είναι συχνά η αιτία θανάτου, ο οποίος γενικά επέρχεται μέχρι τα 2 πρώτα χρόνια της ζωής. Έχει επίσης περιγραφεί και τύπος 2 με πολύ πρόωμη έναρξη, γνωστός ως νεογνικός, με θάνατο στην περιγεννητική περίοδο. Πολλές περιπτώσεις εμβρυϊκού ύδρωπα έχουν καταγραφεί σε σχέση με τη νόσο Gaucher.

Ο κανόνας, όσον αφορά τη συμπτωματολογία της νόσου, είναι η



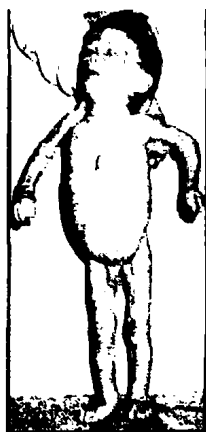
εκτεταμένη σπλαγχνική συμμετοχή με ηπατοσπληνομεγαλία. Οι οφθαλμοκινητικές ανωμαλίες είναι συχνά από τα πρώτα συμπτώματα της. Επίσης, μπορεί να εμφανισθεί μια εκ γενετής, τύπου ιχθύασης, δερματολογική διαταραχή. Οι δερματολογικές αλλαγές στον τύπο 2 έχει θεωρηθεί ότι επιτρέπουν νωρίς τη διάκρισή του από τους τύπους 1 και 3.^{3,23}

6.4 ΝΟΣΟΣ GAUCHER ΤΥΠΟΥ 3

Η νόσος Gaucher τύπου 3 (εικ. 4) αποτελεί τη νεανική νευροπαθητική μορφή της νόσου, με ασθενείς που εμφανίζουν κάποια χαρακτηριστικά της νόσου στην παιδική ηλικία και ένα τουλάχιστον νευρολογικό σημείο.

Η σοβαρότητα της νόσου Gaucher τύπου 3 είναι συνήθως ενδιάμεση μεταξύ αυτής των νόσων 1 και 2, με ευμεγέθη σπλαγχνική συμμετοχή (με κάποιες εξαιρέσεις). Απαντώνται και συμπτώματα νευρολογικής φύσης, όπως αυτά του τύπου 2, αλλά αυτά είναι μικρότερης σοβαρότητας.

Τα πρώτα περιστατικά τύπου 3 αναγνωρίσθηκαν στην περιοχή Norrbotnian της Σουηδίας. Τα συμπτώματα περιελάμβαναν οστική συμμετοχή, μαζική διόγκωση των σπλάγχων και ευρήματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (σπαστικότητα, επιληπτικές κρίσεις, οφθαλμοκινητική απραξία) ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Η μέση ηλικία έναρξης της εκδήλωσης των συμπτωμάτων ήταν το πρώτο έτος. Στη μορφή αυτή τα πρώτα συμπτώματα είναι συνήθως τα αποτελέσματα της σπλαγχνικής συμμετοχής, ενώ τα νευρολογικά ευρήματα τοποθετούνται χρονολογικά, για το 50% των ασθενών, στην πρώτη δεκαετία της ζωής. Όπως και στον τύπο 2, οι ανωμαλίες στην κίνηση των οφθαλμών είναι από τα πιο συνηθισμένα ευρήματα και στη συνέχεια ακολουθούν άλλες νευρολογικές εκδηλώσεις όπως η αταξία.^{3,23}



Εικ. 3⁶⁵



Εικ. 4⁶⁶

7. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ GAUCHER

7.1 ΣΠΛΗΝΑΣ

Η εξελισσόμενη σπληνομεγαλία είναι σύνηθες εύρημα στους ασθενείς με ν. Gaucher, με αποτέλεσμα τον υπερσπληνισμό (θρομβοπενία, αναιμία και σε κάποιες περιπτώσεις λευκοπενία).²⁵ Ακόμα και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, η σπληνομεγαλία είναι το κλινικό σημείο που ξεχωρίζει στη φυσική εξέταση και είναι εμφανής κατά την επισκόπηση ή την ψηλάφηση ή στον απεικονιστικό έλεγχο. Σε ασθενείς με βαριά μορφή της νόσου, ο σπλήνας μπορεί να είναι τεράστιος, καθώς καλύπτει μεγάλο μέρος της κοιλιακής χώρας. Ο όγκος του μπορεί να παρεμποδίσει τη φυσιολογική εισαγωγή της τροφής και να προκαλέσει δυσπαρέυνια στις γυναίκες.³

Το γενικό περίγραμμα του οργάνου διατηρείται, αλλά η υφή του διαταράσσεται. Η επιφάνεια του σπλήνα έχει συχνά οζίδια και το χρώμα του είναι σκούρο μωβ ή καφεκόκκινο, το οποίο αντιστοιχεί σε εστιακές συγκεντρώσεις κυτάρων Gaucher στον ερυθρό πολφό, σε εξωμυελική αιματοποίηση και σε περιοχές ίνωσης (fibrosis) ή σε έμφρακτα (infarctions).²⁵ Τα έμφρακτα του σπλήνα είναι σύνηθες και επίπονο εύρημα στη νόσο Gaucher, το οποίο μπορεί να απειλήσει ακόμα και τη ζωή του ασθενή.⁴ Το αποτέλεσμα είναι οξύς πόνος στην κοιλιακή χώρα, πυρετός, μεταβολική οξέωση και υπερουριχαιμία.³ Επίσης, μπορεί να παρατηρηθούν αύξηση του όγκου της κάψας του σπλήνα και περισπληνίτιδα.

Μελέτες δομής με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (*ultrastructure studies*) έδειξαν ενεργό ερυθροφαγοκυττάρωση από κύτταρα Gaucher, καθώς και απελευθέρωση του ενδοκυτταρικού γλυκοζυλοκεραμιδίου στους εξωκυττάρους χώρους, με αποτέλεσμα την ανύψωση των επιπέδων του γλυκοζυλοκεραμιδίου στο πλάσμα. Υπερηχογράφημα και μαγνητική απεικονιστική τομογραφία (MRI) του σπλήνα ασθενών με νόσο Gaucher, συχνά αποκαλύπτει την παρουσία οζιδίων, τα οποία μπορεί να παρερμηνευθούν ως κακοήθεις βλάβες. Σε περίπτωση ενήλικα ασθενή Gaucher έχει περιγραφεί ανεύρισμα της αρτηρίας του σπλήνα, η οποία αποδόθηκε σε πίεση.²⁵

7.2 ΗΠΑΡ

Η διόγκωση του ήπατος είναι σύνηθες σύμπτωμα της νόσου Gaucher,

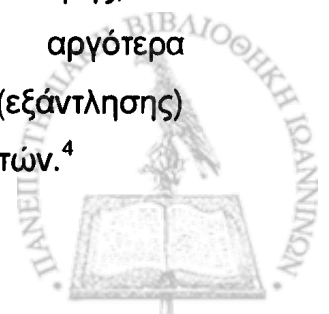


η εμφάνιση ωστόσο ηπατικής νόσου είναι σπάνια. Κατά τη διάρκεια κλινικής εξέτασης, το ήπαρ είναι συνήθως σκληρό και λείο και οι δύο λοβοί του είναι ομοιόμορφα διογκωμένοι. Σε βαριές μορφές της νόσου, ο όγκος του ήπατος, καλύπτοντας μεγάλο μέρος της κοιλιακής χώρας μπορεί να προκαλέσει αίσθημα βάρους, καταπόνησης και δυσθυμίας στον ασθενή, ενώ μπορεί να προκληθούν επεισόδια πόνου λόγω εμφράκτου ή μηχανικής καταπόνησης ή πίεσης στους συνδέσμους.³ Αν έχει προηγηθεί σπληνεκτομή, το ήπαρ διογκώνεται περισσότερο και μπορεί να υποστεί ίνωση και κίρρωση. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές βλάβες στο μεταβολισμό, σε περαιτέρω μείωση των παραγόντων πήξης και σε κάποιες περιπτώσεις θάνατο.⁴

7.3 ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Οι αιμορραγίες είναι σύνηθες σύμπτωμα των ασθενών με νόσο Gaucher και οφείλονται τις περισσότερες φορές σε θρομβοπενία, την πλέον συχνή διαταραχή του αίματος. Η εμφάνισή της στα πρώτα στάδια της νόσου οφείλεται κυρίως σε σπληνική κατακράτηση (sequestration) των αιμοπεταλίων και ανταποκρίνεται μερικά σε περίπτωση σπληνεκτομής. Για την εμφάνιση ωστόσο θρομβοπενίας σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου, αναφορικά με ασθενείς που έχουν υποστεί σπληνεκτομή, η πιο σημαντική αιτιολογία φαίνεται ότι είναι η αντικατάσταση του μυελού των οστών από κύτταρα Gaucher.

Η αναιμία συνήθως είναι ήπια, αλλά σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης να μειωθούν σημαντικά μέχρι τα 5 g/dl.³ Ασθενείς με νόσο Gaucher (στους οποίους δεν χορηγείται θεραπεία) έχουν συνήθως αιματοκρίτη περίπου 25%, ενώ πολλοί ασθενείς με βαριά μορφή της νόσου έχουν αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από 70.000/μL.⁴ Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν επίσης λευκοπενία. Αυτές οι μεταβολές πιθανόν οφείλονται σε συνδυασμό αυξημένης σπληνικής δεξαμενοποίησης / κατακράτησης (όταν δεν έχει πραγματοποιηθεί σπληνεκτομή) και περιορισμένης παραγωγής εξαιτίας της αντικατάστασης του μυελού των οστών από κύτταρα Gaucher.³ Σε περιπτώσεις σπληνεκτομής, οι αιματολογικές διαταραχές διορθώνονται γρήγορα, αλλά αργότερα επανεμφανίζονται ως αποτέλεσμα της εξελισσόμενης μείωσης (εξάντλησης) των φυσιολογικών κυτταρικών πληθυσμών του μυελού των οστών.⁴



7.4 ΟΣΤΑ

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς Gaucher εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα οστικών εκδηλώσεων, από οστεοπενία και τοπική λύση ή σκλήρυνση μέχρι έμφρακτο, εκδηλώσεις που μπορεί να έχουν σοβαρά επακόλουθα. Παρόλο που η σκελετική νόσος συχνά είναι γενικευμένη, φαίνεται εξίσου συχνά, ότι βρίσκεται σε διαφορετικά στάδια εξέλιξης για κάθε ανατομικό σημείο οστικής συμμετοχής.²⁵ Η δυσμορφία τύπου «φιάλης Erlenmeyer» στο κάτω τμήμα του μηριαίου οστού είναι το πιο χαρακτηριστικό και σύνηθες (σε ποσοστό 80% των ασθενών) ακτινολογικό εύρημα³, χωρίς ωστόσο να αποτελεί παθογνωμονικό εύρημα για τη νόσο Gaucher, παρόλο που είναι σπάνιο σε άλλες παθήσεις.⁴ Οι φλοιοί των οστών υφίστανται απομετάλλωση, ενώ παρατηρείται και εκτεταμένη ενδοοστική εικόνα δίκην ψήκτρας (scalloping). Ιστομορφομετρικές μελέτες αποκαλύπτουν μη φυσιολογική αρχιτεκτονική των οστών, με απώλεια της συνδετικότητας των δοκίδων (trabecula), φλοιούς με δοκιδωτούς πόρους, επιφάνειες αυξημένης σπογγώδους διάβρωσης και αυξημένο αριθμό οστεοκλαστών. Κύτταρα Gaucher μπορεί να βρεθούν στους Αβέρσειους σωλήνες (Haversian canals). Υπάρχει επίσης εκτεταμένη ενδομυελική αντικατάσταση των φυσιολογικών τριγλυκεριδίων από μακροφάγα που περιέχουν γλυκοζυλοκεραμίδιο. Μπορεί να παρατηρηθούν σκληρυντικές αλλαγές που οφείλονται σε δυστροφική ασβεστοποίηση της μάζας νεκρωμένων κυττάρων Gaucher. Αλλαγές στην οστική δομή είναι πιθανό να οδηγήσουν σε δευτερεύουσα νόσο των συνδέσμων, οστεοαρθρίτιδα και μερικές φορές σε συλλογή υγρού στις αρθρώσεις (joint effusion).²⁵

Γενικευμένη απώλεια οστικής μάζας έχει περιγραφεί και είναι πολύ συνηθισμένη, ακόμα και σε ασθενείς με σχετικά ήπιας μορφής νόσο.³ Αξίζει να σημειωθεί ότι η οστική νόσος μπορεί να επιδεινωθεί μετά από σπληνεκτομή, πιθανότατα διότι το απόθεμα των κυττάρων Gaucher μεταφέρεται από το διογκωμένο σπλήνα στο μυελό των οστών. Η παρουσία κυττάρων Gaucher στο μυελό είναι μία από τις κύριες αιτίες των οστικών προβλημάτων, ο ακριβής μηχανισμός όμως με τον οποίο τα οστά και τα κύτταρά τους επηρεάζονται από την παρουσία των κυττάρων Gaucher δεν είναι απόλυτα σαφής.⁴

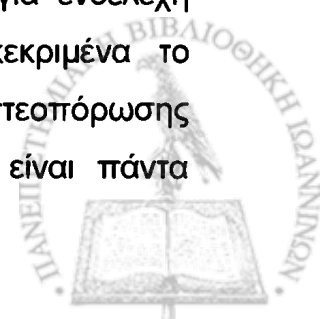
Υπάρχουν ασθενείς με νόσο Gaucher και με σημαντική οστική νόσο,



όπως αυτή απεικονίζεται ακτινολογικά, οι οποίοι ωστόσο έχουν ελάχιστες ή και ανύπαρκτες οστικές εκδηλώσεις. Οι επεισοδιακές και βασανιστικά επίπονες «οστικές κρίσεις» εμφανίζονται σε ποσοστό 20-40% των ασθενών με νόσο Gaucher. Οι κρίσεις αυτές είναι πιο συχνές σε παιδιά και εφήβους, αλλά μπορούν να εκδηλωθούν για πρώτη φορά από την τρίτη έως την έβδομη δεκαετία της ζωής. Η κεφαλή και η διάφυση του μηριαίου είναι τα κύρια σημεία με τη μεγαλύτερη και συχνότερη συμμετοχή σε μια οστική κρίση. Αρκετά συχνά εμφανίζονται αντίστοιχα επεισόδια και στις κεφαλές των βραχιόνιων οστών, στα σπονδυλικά σώματα και στο ισχίο. Μία κρίση μπορεί να εμφανισθεί αυθόρμητα (ξαφνικά και ανεξάρτητα από άλλες εκδηλώσεις) ή να ακολουθήσει ένα εμπύρετο σύνδρομο και να ξεκινήσει με ένα αμβλύ, βαθύ πόνο στο εμπλεκόμενο οστό. Μέσα σε μία περίοδο 2 έως 4 ημερών ο πόνος μπορεί να γίνει μη υποφερτός και να είναι δύσκολο να ελεγχθεί με αναλγητικά. Μετά από μερικές ημέρες είναι δυνατόν ο έντονος πόνος να υποχωρήσει και να μετατραπεί σε ένα αμβλύ πόνο, ο οποίος όμως μπορεί να επιμένει για αρκετές εβδομάδες. Η επανεμφάνιση του πόνου συχνά παρατηρείται σε διαφορετικό σημείο.

Στα παιδιά η συμμετοχή των σπονδυλικών σωμάτων είναι λιγότερο συνηθισμένη, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε εκτεταμένη καθίζηση, σχηματισμό ύβου και συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή των νεύρων. Συνήθως η συμμετοχή των σπονδύλων με καθίζηση ή/και σφηνοειδή παραμόρφωση παρατηρείται κατά την εφηβεία. Γενικά οι περισσότερες σοβαρές οστικές βλάβες (σε ασθενείς τύπου 1 και 3) παρατηρούνται στην παιδική ηλικία και την εφηβεία.

Αυτή η επιθετική φάση οστικής συμμετοχής στα παιδιά ακολουθείται στους ενήλικες από μία λιγότερο εξελισσόμενη διαδικασία ή από διακοπή της ενεργούς καταστροφής των οστών. Παθολογικά κατάγματα στον αυχένα του μηριαίου οστού είναι πιθανό να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της τρίτης ή τέταρτης δεκαετίας, ή ακόμα και αργότερα, και συνήθως εμφανίζονται σε περιοχές με προϋπάρχουσες οστικές βλάβες. Εμφάνιση ή επανεμφάνιση οστικής νόσου Gaucher σε μεγάλη ηλικία, αποτελεί ένδειξη για ενδελεχή έλεγχο, προκειμένου να αποκλεισθεί κακοήθεια και συγκεκριμένα το πολλαπλό μύελωμα ή η οστεομυελίτιδα. Η συχνότητα της οστεοπόρωσης μετά την εμμηνόπαυση σε γυναίκες με νόσο Gaucher δεν είναι πάντα



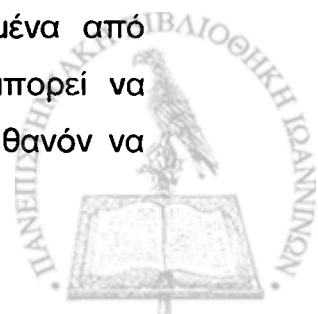
αυξημένη.³

Μείωση της μυελικής οστικής πυκνότητας και εξασθένηση των φλοιών είναι εμφανείς σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με νόσο Gaucher. Τα κατάγματα είναι συνηθισμένα και αρκετές φορές δύσκολο να αντιμετωπισθούν θεραπευτικά, εν μέρει εξαιτίας της ποιότητας των οστών, αλλά και εξαιτίας της αιμορραγικής τάσης και του κινδύνου μολύνσεων.⁴

Έχει περιγραφεί οστεοπενία η οποία προσβάλλει και τις οστικές δοκίδες στο σπογγώδες οστό και το φλοιό των οστών (trabecular and cortical bone), χωρίς ωστόσο να είναι απόλυτα κατανοητή η παθολογία της. Η πλειοψηφία των ασθενών εμφανίζει στον ορό φυσιολογικές συγκεντρώσεις ασβεστίου, φωσφόρου, πρωτεΐνης του γ-καρβοξυγλουταμινικού οξέος και ανοσοαντιδραστικής παραθυρεοειδούς ορμόνης. Επίσης, οι τιμές του ασβεστίου στα ούρα και οι εκκρίσεις της υδροξυπρολίνης είναι συνήθως φυσιολογικές. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι σημαντική αιτία της οστεοπενίας αποτελεί η αυξημένη επιτόπια (εντοπισμένη σε ένα σημείο) οστική απορρόφηση και όχι η γενικευμένη διατάραξη του οστικού ρυθμού αναβολισμού/καταβολισμού (bone turnover). Αυτές οι παρατηρήσεις ίσως εξηγούν την έλλειψη ομοιομορφίας στο μοτίβο της οστικής συμμετοχής.

Από την άλλη πλευρά, τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6, τα οποία έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση εντοπισμένης σε ένα σημείο οστεόλυσης στο πολλαπλό μυέλωμα και στην οστεοπόρωση που εμφανίζεται μετά την εμμηνόπαυση, έχουν βρεθεί ιδιαίτερα αυξημένα στον ορό ασθενών με νόσο Gaucher. Αυξημένες συγκεντρώσεις ιντερλευκίνης-6 έχουν αναφερθεί και σε ασθενείς με νόσο Gaucher με oligo- ή πολυκλωνική γαμμοπάθεια και μπορούν να εξηγήσουν τη σχέση που υπάρχει ανάμεσα στη νόσο Gaucher και σε λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα.

Η μη φυσιολογική απορρόφηση και ο διαταραγμένος μεταβολισμός του ασβεστίου και της βιταμίνης D είναι επίσης πιθανό να συνεισφέρουν στις αλλαγές που επηρεάζουν την οργανική φάση του σκελετού και οι οποίες έχουν χαρακτηριστικά παρατηρηθεί σε ασθενείς με νόσο Gaucher. Ασθενείς με νόσο Gaucher, οι οποίοι πάσχουν από βαριά οστεοπενία μπορεί να εμφανίσουν παθολογικά κατάγματα στα πλευρά και απογυμνωμένα από βάρος οστά (weight-bearing bones). Επιπρόσθετα, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν συμπιεστικά κατάγματα σπονδύλων, τα οποία είναι πιθανόν να

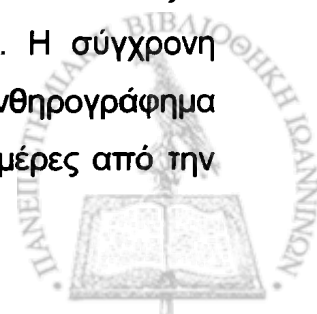


προκαλέσουν κύφωση, περιοριστικά πνευμονικά προβλήματα και δευτεροπαθώς συμπίεση των νεύρων και νευρολογικές ανωμαλίες.³³

Οστεονέκρωση λόγω αγγειακής καταστολής παρατηρείται σε πολλούς ασθενείς με νόσο Gaucher τύπου 1 και εμφανίζεται με δύο μορφές. Η πρώτη μορφή είναι η μυελική οστεονέκρωση, η οποία συχνά είναι ασυμπτωματική. Η νέκρωση του μυελικού οστού προκαλεί το θάνατο όχι μόνο των οστικών συστατικών αλλά και των κυττάρων του μυελού, τα οποία περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό κυττάρων Gaucher. Καταστροφή αυτών των κυττάρων απελευθερώνει το ελεύθερο λιπαρό οξύ που σχετίζεται με τη σφιγγοσίνη στο μόριο του κεραμιδίου. Το κυριότερο διαθέσιμο αντι-ιόν για το οξύ που απελευθερώνεται είναι το ασβέστιο, το οποίο παράγει σάπωνα ασβεστίου, ένα υλικό αδιάλυτο από τα σωματικά υγρά. Δεν υπάρχουν ένζυμα για την καταστροφή αυτού του υλικού, με αποτέλεσμα τη μακροχρόνια παρουσία μιας μυελικής περιοχής με σημαντικά αυξημένη πυκνότητα, η οποία παρά την εμφάνισή της δεν ενδυναμώνει το οστό.

Η δεύτερη μορφή οστεονέκρωσης, γνωστή ως «φλοιοσπογγώδης νόσος» (corticocancellous disease), αρχικά προσβάλλει τις μηριαίες κεφαλές, τα ακραία τμήματα των μηρών και τα εγγύς (proximal) τμήματα των κνημών ή των βραχιόνιων. Αυτές οι υπό τους χόνδρους αλλοιώσεις οδηγούν συχνά σε παθολογικά κατάγματα και κατάρρευση της οστεώδους τελικής ουσίας (osseous end plate), γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αχρήστευση των συνδέσμων. Ανεξάρτητα από την ηλικία του ασθενούς, η νόσος είναι συχνά εξελισσόμενη και κάποιοι ασθενείς βιώνουν τόσο ισχυρό πόνο και αναπηρία, που καταλήγουν σε αναπηρικό καροτσάκι ήδη από νεαρή ηλικία. Πιο συχνή είναι η οστεονέκρωση σε ασθενείς που έχουν υποστεί σπληνεκτομή.

Η οστεονέκρωση και των δύο μορφών μπορεί να παραγάγει ένα οξύ και αρκετά «εκρηκτικό» συνδυασμό πόνου και ασθένειας, γνωστό ως «κρίση νόσου Gaucher». Οι ασθενείς παραπονούνται για ισχυρό πόνο στο συγκεκριμένο σημείο, αδυνατούν να κινήσουν το επηρεασμένο μέλος και παρουσιάζουν υψηλό πυρετό, λευκοκυττάρωση και αυξημένη τιμή καθίζησης ερυθροκυττάρων. Τέτοια ευρήματα συνήθως υποδηλώνουν οξεία οστεομυελίτιδα και η διαφορική διάγνωση δεν είναι εύκολη. Η σύγχρονη διαγνωστική προσέγγιση στο πρόβλημα αυτό είναι το σπινθηρογράφημα οστών με ραδιενεργό τεχνητίο-99m, μέσα σε δύο έως τρεις ημέρες από την



έναρξη της κρίσης. Αν προκύψουν θετικά ευρήματα στο συγκεκριμένο σημείο, είναι μεγαλύτερη η πιθανότητα να πρόκειται για οστεομελίτιδα. Αρνητικά ευρήματα υποδηλώνουν την παρουσία οστικής κρίσης.⁴

Οι οστικές επιπλοκές συνήθως επιδεινώνονται με την πάροδο της ηλικίας και για αυτό το λόγο προέκυψε η ανάγκη ημιποσοτικής εκτίμησης των αλλοιώσεων, προκειμένου να υπάρχει η δυνατότητα μελλοντικής συγκρίσης και αξιολογήσης της ενδεχόμενης θεραπείας υποκατάστασης. Κάθε είδους απεικονιστική μέθοδος χρησιμοποιείται. Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας με DEXA και η ποσοτική αξονική τομογραφία παρέχουν ποσοτικά δεδομένα που αφορούν στην οστεοπενία και μετρούν τη «μεταλλική» οστική πυκνότητα συνεισφέροντας σημαντικά στην αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Το MRI είναι η πλέον διαδεδομένη μέθοδος γιατί μπορεί να ανιχνεύσει έμφρακτα, λοιμώξεις, τοπικές οστεολύσεις, οστεοσκληρύνσεις, έκπτωση της μυελικής ικανότητας, διηθήσεις του μυελού των οστών κ.ά. Διάφορες μεθοδολογίες έχουν προταθεί για την αξιολόγηση των T_1 και T_2 αλληλουχιών. Έτσι προέκυψαν συστήματα ταξινόμησης και πρόγνωσης όπως τα VDR (vertebra-disc ratio), Rosenthal Staging System, Dusseldorf Bone Marrow Disease Score, the Keck School of Medicine System κ.ά.⁶⁴

7.5 ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ

Παρόλο που είναι σχετικά ασυνήθιστο σύμπτωμα, η πνευμονική ανεπάρκεια είναι από τις σοβαρότερες συνέπειες της νόσου Gaucher. Μπορεί να εμφανιστεί ως αποτέλεσμα αποδεδειγμένης διήθησης του πνεύμονα από κύτταρα Gaucher, ιδιαίτερα στα παιδιά, αλλά μπορεί να εμφανισθεί και σε ασθενείς τους πνεύμονες των οποίων δεν έχει αποδειχθεί η ύπαρξη κυττάρων Gaucher. Σε αυτούς τους ασθενείς, η αιτία της πνευμονικής ανεπάρκειας είναι η πνευμονική φλεβοαρτηριακή παρεμπόδιση επικοινωνίας (η οποία πιθανόν να λειτουργεί ως δευτερεύουσα εκδήλωση, με πρωταρχική την ηπατική νόσο). Χαρακτηριστικά αυτής της επιπλοκής είναι η πληκτροδακτυλία και η κυάνωση.³

Έχουν παρατηρηθεί τρία πρότυπα πνευμονικής παθολογίας: α) η διάμεση διήθηση κυττάρων Gaucher, στην οποία παρατηρείται συγκέντρωση κυττάρων Gaucher σε περιαγγειακές, περιβρογχικές και διαφραγματικές



περιοχές, σε συνδυασμό με ίνωση· β) η κατάληψη και συμπαγής πλήρωση των κυψελίδων, στις οποίες κύτταρα Gaucher καλύπτουν τα κενά αέρος και μιμούνται πνευμονία των λοβιδίων, και γ) ο εμβολισμός των τριχοειδών, στην οποία τα κύτταρα Gaucher αποφράσσουν μικρά τριχοειδή με δευτερεύουσα πνευμονική υπέρταση. Σε ασθενείς με πνευμονική συμμετοχή, οι κλινικές εκτιμήσεις μπορεί να αποκαλύψουν την παρουσία διάμεσου διηθήματος σε ακτινογραφία θώρακος και σε υψηλής ανάλυσης υπολογιστική τομογραφία θώρακος (CT scan). Κύτταρα Gaucher έχουν επίσης εντοπισθεί σε υγρά έκπλυσης των βρογχοκυψελίδων.

Κλινικά, λιγότερο από το 5% των ασθενών με v. Gaucher τύπου 1 εμφανίζουν ενδείξεις πνευμονικής συμμετοχής (π.χ. πληκτροδακτυλία, κυάνωση, υποξαιμία), παρόλο που εντατικές έρευνες μπορεί να αποκαλύψουν την παρουσία υποκλινικών διαταραχών. Σε μια μελέτη 95 ασθενών με νόσο Gaucher τύπου 1, το 68% παρουσίαζε κάποιες πνευμονικές λειτουργικές ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένων της παρεμπόδισης των αναπνευστικών οδών, της μείωσης του όγκου των πνευμόνων και της διαταραχής στη διάχυση των αερίων μεταξύ κυψελίδων και τριχοειδών. Σε μικρό ποσοστό ασθενών Gaucher (< 3%) μπορεί να εκδηλωθεί πνευμονική υπέρταση ως αποτέλεσμα χρόνιας υποξαιμίας, κυρίως όταν οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν διάμεση πνευμονική νόσο, ηπατική δυσλειτουργία και κάταγμα σε μακρύ οστό με πνευμονική εμβολή.²⁵ Σε ασθενείς με ουσιαστική ηπατική νόσο, είναι μεγαλύτερη η συχνότητα εμφάνισης πνευμονικών επιπλοκών.⁴ Έχει προταθεί ότι σε κάποιες περιπτώσεις συνεισφέρουν και τα πολύ υψηλά επίπεδα του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης του ορού, τα οποία παρατηρούνται σε ασθενείς με νόσο Gaucher.²⁵

Η απουσία σπλήνα (κατόπιν σπληνεκτομής) συσχετίζεται με απειλητικές για τη ζωή μορφές πνευμονικής υπέρτασης στη νόσο Gaucher. Σε ασθενείς που έχουν υποστεί σπληνεκτομή, οι μεγαλύτεροι αριθμοί αιμοπεταλίων μπορεί να «διαιώνίζουν» την ανακατασκευή του αγγειακού τοιχώματος μέσω αλληλεπίδρασης με το δυσλειτουργικό πνευμονικό ενδοθήλιο. Το κλινικό φάσμα, οι καθοριστικοί παράγοντες και η ανταπόκριση της βαριάς μορφής πνευμονικής υπέρτασης στη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης ή/και σε αγγειοδιασταλτικές ουσίες είναι άγνωστη.²⁶

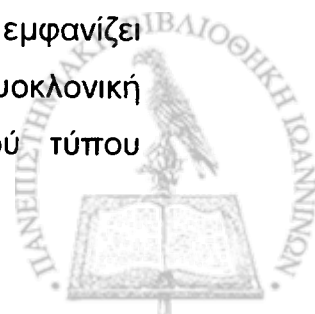


7.6 ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η απουσία πρωταρχικής συμμετοχής του κεντρικού νευρικού συστήματος προσδιορίζει τη νόσο Gaucher ως τύπο 1. Μπορούν ωστόσο να παρατηρηθούν συμπτώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος ως δευτερεύουσες εκδηλώσεις σε ασθενείς με τον πραγματικό τύπο 1 της νόσου. Έχουν αναφερθεί μεταξύ άλλων, μαζική συστηματική εμβολή λίπους στον εγκέφαλο και τους πνεύμονες και συμπίεση του νωτιαίου μυελού, η οποία είναι αποτέλεσμα της κατάρρευσης των σπονδύλων. Οι διαταραχές της πήξης του αίματος προκαλούν βλάβες στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Με τη νόσο Gaucher έχει συσχετισθεί και η πρώιμη έναρξη επιθετικής νόσου του Parkinson, χωρίς ωστόσο να είναι ξεκάθαρες οι αιτιολογικές σχέσεις μεταξύ των δύο νόσων.³ Έρευνα σε ασθενείς με νόσο Gaucher τύπου 1 αποκάλυψε ότι σημαντικός αριθμός από τους ασθενείς εμφανίζει τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα νευρολογικά συμπτώματα: ισχιαλγία, παραισθησίες, μυϊκή αδυναμία, σπασμωδικές μυϊκές συστολές (κράμπες), άκρα χωρίς μυϊκό τόνο (limbs falling asleep), αίσθημα κρύου, μούδιασμα και τρόμο.³¹

Η νευρολογική συμμετοχή είναι κυρίαρχο χαρακτηριστικό στους τύπους 2 και 3 της νόσου. Συγκεκριμένα ο τύπος 2, η οξεία νευρολογική μορφή της νόσου που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας, εκτός από τα τυπικά συστηματικά συμπτώματα της νόσου, εμφανίζει και ένα χαρακτηριστικό νευρολογικό σύνδρομο. Το σύνδρομο αυτό περιλαμβάνει τα ακόλουθα συμπτώματα: δυσφαγία, επίμονη υπερέκταση της κεφαλής, παραλυτικό στραβισμό εξαιτίας απαγωγού νευρικής πάρεσης, τρισμό, γενικευμένη σπαστικότητα και ψυχοκινητική υποτροπή. Στα τελικά στάδια της νόσου συχνά εμφανίζονται σπασμοί του λάρυγγα και περίοδοι άπνοιας (apneic spells). Κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν μυοκλονία και γενικευμένες τονοκλονικές κρίσεις. Ο θάνατος επέρχεται, συνήθως μέχρι τα 2 πρώτα χρόνια, ως αποτέλεσμα εξελισσόμενης δυσλειτουργίας του εγκεφαλικού στελέχους.

Στον τύπο 3 της νόσου Gaucher, τη χρόνια εξελισσόμενη νευροπαθητική μορφή, οι ασθενείς εμφανίζουν νευρολογικές εκδηλώσεις ποικίλης σοβαρότητας. Ο πιο διεξοδικά χαρακτηρισμένος υπότυπος εμφανίζει ως συνηθέστερο χαρακτηριστικό σύμπτωμα την προοδευτική μυοκλονική επιληψία, σε συνδυασμό με οριζοντίου υπερπυρηνικού παραλυτικού τύπου

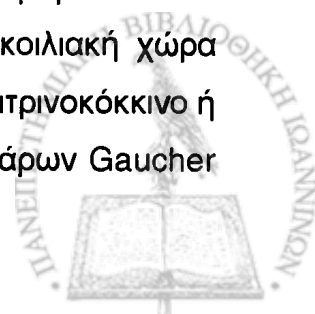


προσήλωση βλέμματος (supranuclear gaze). Άνοια, αταξία και σπαστικότητα αναπτύσσονται μετά από αρκετά χρόνια, καθώς η νόσος εξελίσσεται. Στον υπότυπο Norrbottnian του τύπου 3, η εμφάνιση της νόσου κατά την παιδική ηλικία χαρακτηρίζεται από ένα ετερογενές νευρολογικό σύνδρομο, με βραδεία συνήθως εξέλιξη. Μερικά από τα πιο κοινά συμπτώματα είναι η οριζόντια υπερπυρηνική παραλυτικού τύπου προσήλωση βλέμματος και μια βραδέως αυξανόμενη άνοια. Οι λοιπές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν συγκλίνοντα στραβισμό (convergent squint) εξαιτίας απαγωγού νευρικής παράλυσης, διηθήσεις (infiltrates) του αμφιβληστροειδούς χιτώνα, αταξία, ήπια σπαστικότητα στα πόδια και επιληψία. Η αταξία και η σπαστικότητα παρατηρήθηκαν ως πιο καθυστερημένα σημεία, αρκετά χρόνια μετά από σπληνεκτομή. Στην πιο συνηθισμένη υποκατηγορία του τύπου 3, η οποία εκδηλώνεται σε μικρή ηλικία με επιθετική συστηματική νόσο που οδηγεί στο θάνατο, η κύρια νευρολογική συμμετοχή είναι η οριζόντια υπερπυρηνική παραλυτικού τύπου προσήλωση του βλέμματος, ενώ πιο σπάνιες είναι οι κρίσεις, οι οποίες συνήθως εμφανίζονται ως επεισόδια επιθανάτιας αγωνίας (agonal events).³⁰

Η μυοκλονία που παρατηρείται στη νευροπαθητική νόσο Gaucher φαίνεται ότι είναι εξελισσόμενη και ξεκινά με διακοπτόμενα, αυθόρμητα και πολυσύνθετα τινάγματα των άκρων (απότομες κινήσεις) και καταλήγει σε μία σχεδόν συνεχόμενη κατάσταση, με αποτέλεσμα σημαντική αναπηρία, η οποία μπορεί να παρεμποδίσει ακόμα και το βάδισμα. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί και αρνητική μυοκλονία. Πολλοί ασθενείς έχουν παράλληλα και κρίσεις επιληψίας· η μυοκλονία σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να θεωρηθεί ως εξελισσόμενη μυοκλονική επιληψία (τύπου εγκεφαλικού φλοιού - cortical type). Είναι αρκετά πιθανό η νόσος Gaucher να προκαλεί εξελισσόμενη μυοκλονική επιληψία μέσω κάποιας μορφής διατάραξης του αισθητικού και κινητικού φλοιού, προκαλώντας κατά συνέπεια μία κατάσταση υπερευαισθησίας.³²

7.7 ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΑ ΥΠΟΛΟΙΠΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ

Κύτταρα Gaucher παρατηρούνται συχνά στους λεμφαδένες, στο θύμο αδένα και στις αμυγδαλές. Οι επιφανειακοί λεμφαδένες σπάνια μεγεθύνονται. Ωστόσο, το μέγεθος των λεμφαδένων στο θώρακα και την κοιλιακή χώρα μπορεί να αυξηθεί, ενώ συνήθως αποκτούν ένα βαθυκόκκινο, κιτρινοκόκκινο ή καφεμαύρο (απο)χρωματισμό. Έχει παρατηρηθεί διήθηση κυττάρων Gaucher



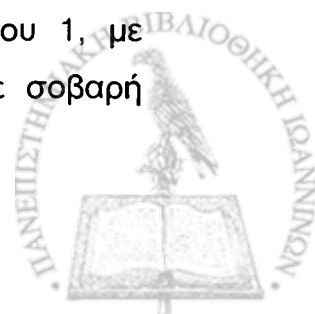
στη μυελώδη μοίρα των λεμφαδένων, με ελάχιστη κυτταρική αντίδραση. Επίσης, η κάψα και η δοκίδωση των λεμφαδένων μπορεί να αυξηθούν σε πάχος.²⁵

Οι δερματολογικές εκδηλώσεις στη νόσο Gaucher είναι σπάνιες και μη συγκεκριμένες, όπως για παράδειγμα διάχυτη καφέ ή καφεκίτρινη χρώση και εύκολο μαύρισμα (από τον ήλιο). Σοβαρή νεογνική ιχθύαση έχει περιγραφεί σε βρέφη με οξεία νευροπαθητική νόσο Gaucher.

.Καφετιές μάζες κυτάρων Gaucher έχουν παρατηρηθεί στο όριο μεταξύ σκληρού και κερατοειδούς χιτώνα στους οφθαλμούς. Κύτταρα Gaucher έχουν επίσης βρεθεί στο ιγμόρειο και σε πολύποδα στο κόλον. Ασθενείς με νόσο Gaucher συχνά εμφανίζουν πυρετό σε συνδυασμό με οστικές κρίσεις.³

Μεγάλης σημασίας είναι το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς με νόσο Gaucher μπορεί να έχουν μακροφαγοκυτταρική ανικανότητα όσον αφορά gram-θετικά βακτηρίδια. Η αιτία είναι άγνωστη αλλά πιθανολογείται η μείωση της ικανότητας των μονοκυττάρων να καταστρέφουν βακτηρίδια με τα λυσοσωμικά ένζυμά τους.⁴ Η αυξημένη τάση για λοιμώξεις που παρατηρείται σε ορισμένους ασθενείς, έχει αποδοθεί σε κάποια ατέλεια στην ουδετερόφιλη χημειοταξία ή σε μονοκυτταρική δυσλειτουργία.³ Ο κίνδυνος μόλυνσης μετά από μια χειρουργική επέμβαση (χωρίς ενζυμική θεραπεία υποκατάστασης) σε ασθενείς με νόσο Gaucher είναι συχνά αρκετά μεγαλύτερος σε σύγκριση με άλλους ασθενείς. Οι ασθενείς Gaucher φαίνεται ότι έχουν αυξημένη ευαισθησία σε μόλυνση από κάποιους ιούς, ιδιαίτερα με τον ιό Epstein-Barr. Επίσης, συμπτώματα και ευρήματα σχετιζόμενα με αυτές τις μολύνσεις μπορεί να επιμείνουν για περισσότερο χρονικό διάστημα στους ασθενείς Gaucher σε σύγκριση με άλλους ασθενείς.⁴

Πρωταρχική συμμετοχή της καρδιάς στη νόσο Gaucher είναι σπάνια. Έχουν αναφερθεί ενήλικες ασθενείς με διήθηση κυττάρων Gaucher στο μυοκάρδιο, αιμορραγική περικαρδιακή συλλογή με καρδιακό επιπωματισμό (που ίσως αποτελούν επιπλοκές λόγω διαταραχής της πήξης του αίματος και όχι τόσο λόγω της διήθησης των κυττάρων Gaucher), συμπιεστική περικαρδίτιδα και ασβεστοποίηση της ανιούσης αορτής καθώς και της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας. Σε ενήλικα ασθενή τύπου 1, με γονότυπο N370S/D409H, μετά από σπληνεκτομή, παρατηρήθηκε σοβαρή καρδιοπνευμονική αμυλοείδωση.



Νεφρική νόσος λόγω της νόσου Gaucher είναι σπάνια, ακόμα και σε ασθενείς με επιθετικά συστηματικά προβλήματα και μαζική ηπατική και σπληνική συμμετοχή. Πρωτεϊνουρία, σαν αποτέλεσμα της διήθησης των σπειραμάτων και διάμεσων τριχοειδών από κύτταρα Gaucher μπορεί να παρατηρηθεί περιστασιακά, αλλά σχεδόν ποτέ δεν οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια. Κύτταρα Gaucher προερχόμενα από μακροφάγα, έχουν βρεθεί σε σπειραματικά μεσαγγειακά και ενδοθηλιακά κύτταρα και σε διάμεσα κύτταρα του νεφρού.²⁵

Η κάτω γνάθος έχει αναφερθεί σε διάφορες περιπτώσεις ως η εστία έναρξης της διήθησης κυττάρων Gaucher ή/και οστικής κρίσης. Ένα από τα πιο συνηθισμένα εμφανή συμπτώματα είναι η τάση για αιμορραγία. Παρατεταμένη ή υπερβολική αιμορραγία μετά από εξαγωγή δοντιού ή άλλες παρόμοιες επεμβατικές οδοντικές διαδικασίες, μπορεί να οδηγήσει τον ασθενή στην αναζήτηση ιατρικής φροντίδας. Επειδή πολλοί ασθενείς Gaucher έχουν θρομβοκυτταροπενία, ο οδοντίατρος πρέπει προηγουμένως να συμβουλευθεί το θεράποντα ιατρό, όταν το θεραπευτικό σχέδιο περιλαμβάνει διαδικασίες οι οποίες πιθανόν προκαλούν αιμορραγία.³⁴

Έχουν υπάρξει αρκετές αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικά με την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κακοήθων νοσημάτων σε ασθενείς με νόσο Gaucher. Οι Rosenbloom et al. βασισμένοι στα δεδομένα 2742 ασθενών με νόσο Gaucher, όπως αυτά έχουν καταγραφεί στο Μητρώο Gaucher (Gaucher Registry), κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συχνότητα εμφάνισης συμπαγών όγκων και αιματολογικών κακοηθειών δεν φαίνεται να είναι σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με νόσο Gaucher, με εξαίρεση το πολλαπλό μυέλωμα. Πρέπει να είμαστε ενήμεροι όσον αφορά την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης πολλαπλού μυελώματος (ιδιαίτερα σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας) και να παρακολουθούμε τους ασθενείς με νόσο Gaucher κατάλληλα, έτσι ώστε οποιαδήποτε μη φυσιολογικά αποτελέσματα να εξετάζονται σύμφωνα με τα τυπικά αιματολογικά πρωτόκολλα. Πολυκλωνικές γαμμοπάθειες, οι οποίες εμφανίζονται ανεξάρτητες από την εμφάνιση μονοκλωνικής γαμμοπάθειας και μυελώματος, είναι κοινές σε ασθενείς με νόσο Gaucher και συχνά μειώνονται σε συσχέτιση με τη συνολική ανταπόκριση στη θεραπεία.³⁷

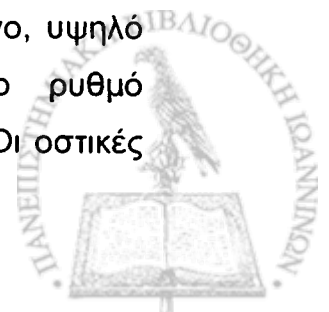


8. ΝΟΣΟΣ GAUCHER ΤΥΠΟΥ 1 ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Η επικρατέστερη μορφή της νόσου Gaucher, ο μη νευροπαθητικός τύπος 1, χαρακτηρίζεται παραδοσιακά ως ο «ενήλικος τύπος». Ωστόσο, σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με συμπτωματική μη νευροπαθητική νόσο Gaucher (σχεδόν το 70% των διεγνωσθέντων περιπτώσεων), η νόσος εκδηλώνεται κατά την παιδική ηλικία (κυρίως στα πρώτα 10 χρόνια) και αυτό στις περισσότερες περιπτώσεις αποτελεί ένδειξη για ένα σοβαρό και γρήγορα εξελισσόμενο φαινότυπο, στον οποίο ο κίνδυνος για παθολογικές επιπλοκές είναι υψηλός. Η υποτίμηση της σοβαρότητας και της επικράτησης της παιδιατρικής μη νευροπαθητικής μορφής ν. Gaucher παρεμποδίζει την αναγνώριση, τη διάγνωση, την έναρξη της θεραπείας και κυρίως τη βελτίωση της υγείας και της ποιότητας της ζωής των παιδιών που νοσοούν.

Τα πιο συχνά σημεία της μη νευροπαθητικής μορφής είναι η σπληνομεγαλία σε συνδυασμό με αναιμία και θρομβοπενία, η ηπατομεγαλία και η οστική νόσος. Στη παιδιατρική μη νευροπαθητική νόσο Gaucher η ηπατοσπληνομεγαλία μπορεί να γίνει εμφανής μέσα στα δύο πρώτα χρόνια της ζωής με τη συσχέτιση των συμπτωμάτων και των κλινικών σημείων (αν υπάρχουν), την κοιλιακή διάταση, τη δυσφορία ή τον πόνο και τη γρήγορη πληρότητα (εξαιτίας της πίεσης που ασκείται από το σπλήνα στο στομάχι). Η θρομβοπενία έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη τάση για αιμορραγία και τη δημιουργία εκχυμώσεων, ενώ η αναιμία μπορεί να προκαλέσει αίσθημα κόπωσης.

Τη μεγαλύτερη επίδραση στην ποιότητα ζωής των παιδιών με ν. Gaucher τύπου 1 σκούν τα οστικά προβλήματα. Η οστεοπενία είναι σχεδόν καθολική και συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Ωστόσο η οστεονέκρωση είναι μάλλον η πιο σημαντική κλινικά και η πιο εξουθενωτική σκελετικά εκδήλωση σε παιδιά με μη νευροπαθητική νόσο Gaucher. Είναι μία σοβαρή, ενδεχομένως μη αντιστρεπτή επιπλοκή που μπορεί να οδηγήσει σε κατάγματα, αποκόλληση συνδέσμων και περιορισμένη κινητικότητα. Εκτεταμένη οστική νέκρωση μπορεί να προκαλέσει μία γενικευμένη συστηματική νόσο, η οποία χαρακτηρίζεται από έντονο οστικό πόνο, υψηλό πυρετό, ρίγη, μεγάλο αριθμό λευκοκυττάρων και αυξημένο ρυθμό ιζηματοποίησης (συμπτώματα που μιμούνται την οστεομυελίτιδα). Οι οστικές



κρίσεις, όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι πιο συχνές σε παιδιά και εφήβους και συσχετίζονται με ισχυρό πόνο που μπορεί να επιμείνει για ημέρες ή και μερικές εβδομάδες.

Σε παιδιά με μη νευροπαθητική νόσο Gaucher, η σκελετική ανάπτυξη και ωρίμανση μπορεί να επιβραδυνθούν και η εφηβεία να καθυστερήσει. Επιπροσθέτως, παιδιά με αναπτυξιακή καθυστέρηση φαίνεται ότι κινδυνεύουν περισσότερο από οστικές επιπλοκές. Ως εξηγήσεις για την καθυστέρηση της ανάπτυξης, έχουν προταθεί η έλλειψη παραγόντων ανάπτυξης τύπου ινσουλίνης και η αυξημένη ενεργειακή δαπάνη κατά την ανάπαυση (increased resting energy expenditure) η οποία συσχετίζεται με τη νόσο Gaucher.³⁵

Για τον τύπο 1 της νόσου, η πνευμονική συμμετοχή αναγνωρίζεται ως ένα μη συνηθισμένο εύρημα, ενώ πιο συχνά ευρήματα είναι η μειωμένη ικανότητα διάχυσης (reduced diffusion capacity) ή η παρεμπόδιση-απόφραξη των μικρών αεραγωγών (small airway obstruction), ακόμα και σε ασθενείς χωρίς αναπνευστικά συμπτώματα. Για τους νευροπαθητικούς υπότυπους, η πνευμονική νόσος είναι γενικά η προτελευταία αιτία θανάτου. Σε κάθε περίπτωση όμως, σε παιδιά με νόσο Gaucher τύπου 1 ή 3 η πνευμονική νόσος πρέπει να παρακολουθείται συχνά, ακόμα και με τομογραφία υψηλής ευκρίνειας αν είναι δυνατόν.²³

Τα παιδιά με νόσο Gaucher μπορεί να αντιμετωπίσουν αξιοσημείωτα ψυχοκοινωνικά προβλήματα. Όπως και με κάθε χρόνια νόσημα, μπορεί να δυσκολεύονται να συμβιβασθούν με το νόσημά τους και να βιώνουν συναισθήματα θυμού, άρνησης, φόβου, ανασφάλειας και απομόνωσης. Παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας και έφηβοι πιθανόν να αποκτήσουν προβλήματα συμπεριφοράς. Οι επιδράσεις της νόσου στην εξωτερική εμφάνιση και την κοινωνική λειτουργικότητα (functioning) συνεπάγονται χαμηλή αυτοεκτίμηση και ψυχοσεξουαλικά προβλήματα. Επιπλέον, συναισθήματα ενοχής, υπερπροστατευτική συμπεριφορά, απόκρυψη του προβλήματος ή μη εκτίμησή του στις ακριβείς του διαστάσεις, κοινωνική απόκρυψη και απομόνωση εκ μέρους των γονέων, καθιστά τα άτομα αυτά ακόμα περισσότερο εξαρτώμενα, ανασφαλή, πολλάκις αντικοινωνικά και ανίκανα να αντιμετωπίσουν αυτόνομα τη ζωή ως ενήλικες. Η χρόνια κόπωση και ο πόνος μπορεί να επηρεάσουν την απόδοση στο σχολείο, ενώ η οργανομεγαλία και η οστική νόσος μπορεί να παρεμποδίσουν την ενασχόληση των παιδιών



με αθλήματα ή άλλες δραστηριότητες.³⁵

Επειδή η παρουσία νευρολογικών επιπλοκών έχει μεγάλη σημασία για την πρόγνωση και θεραπεία, ο καθορισμός της παρουσίας νευροπαθητικής μορφής της νόσου πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν πιο γρήγορα, μετά από τη διάγνωση της νόσου Gaucher. Σε περίπτωση όμως που το παιδί είναι αρκετά άρρωστο και δεν μπορεί να συνεργασθεί, ίσως να χρειαστούν αρκετές προσπάθειες μέχρι να διαπιστωθεί η ύπαρξη ή μη νευρολογικής συμμετοχής. Η νευροπαθητική νόσος μπορεί να αποκλεισθεί μέσω αντικειμενικών αποτιμήσεων της κίνησης των οφθαλμών. Ελλείψει εμπειρίας του γιατρού, αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσω εξειδικευμένου εξοπλισμού. Χρειάζεται ωστόσο μακροχρόνια παρακολούθηση των οφθαλμολογικών ευρημάτων πριν γίνει απευθείας συσχέτισή τους με την παρουσία νευροπαθητικής νόσου.²³



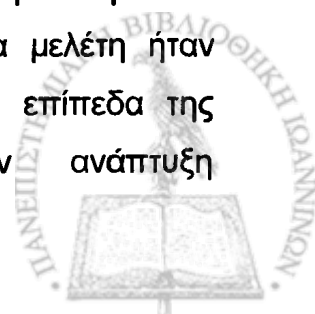
9. ΝΟΣΟΣ GAUCHER ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ PARKINSON

Μεταξύ των πολλών φαινοτύπων που σχετίζονται με τη νόσο Gaucher, είναι και ο φαινότυπος στον οποίο οι ασθενείς εμφανίζουν και συμπτώματα της νόσου του Parkinson. Αρχικά οι σχετικές αναφορές ήταν ελάχιστες, με το πέρασμα του χρόνου ωστόσο άρχισε να αυξάνεται όλο και περισσότερο ο αριθμός των ασθενών στους οποίους καταγράφεται η ταυτόχρονη παρουσία των δύο αυτών νοσημάτων, της νόσου Gaucher και της νόσου του Parkinson.

Σε πρόσφατη μελέτη (του 2003) συμμετείχαν 17 ασθενείς με νόσο Gaucher, στους οποίους η διάγνωση είχε γίνει σε ηλικία μεγαλύτερη των 18 ετών και οι εκδηλώσεις της νόσου περιγράφονταν ως σχετικά ήπιες (κυρίως ηπατοσπληνομεγαλία, θρομβοπενία και σκελετική συμμετοχή). Στην πλειοψηφία των ασθενών, η έναρξη των εκδηλώσεων της νόσου του Parkinson είχε σημειωθεί στην ηλικία των 40 περίπου ετών, η ανταπόκριση στις συνήθεις θεραπείες για τη νόσο του Parkinson ήταν μέτρια έως πτωχή, ενώ η πιο συχνή μεταλλαγή που αναγνωρίστηκε ήταν η N370S (οι 5 από τους 17 ασθενείς ήταν ομοζυγώτες σε αυτό το γονίδιο).

Τα αποτελέσματα της μελέτης ενισχύουν την υπόθεση ότι κάποιοι ασθενείς με νόσο Gaucher, λόγω της ενζυμικής ανεπάρκειας, μπορεί να είναι ευάλωτοι σε νόσο του Parkinson. Αυτό το εύρημα ενισχύεται από τη συχνότητα εμφάνισης παρκινσονισμού σε ασθενείς με τη μεταλλαγή N370S, η οποία χαρακτηρίζεται ως ήπια και «νευροπροστατευτική». Το γεγονός αυτό πιθανά να αποτελεί ένδειξη ότι ο παρκινσονισμός σχετίζεται περισσότερο με το καταπιεσμένο ενζυμικό επίπεδο, παρά με ένα νευροπαθητικό φαινότυπο. Το γεγονός ότι η συντριπτική πλειοψηφία των ομοζυγωτών για την N370S μεταλλαγή δεν αναπτύσσει παρκινσονισμό, καθώς και ότι έχουν αναγνωρισθεί και άλλοι γονότυποι σε ασθενείς με νόσο Gaucher και παρκινσονισμό, οδηγεί στην υπόθεση ότι ο γονότυπος της γλυκοκερεβροσιδάσης δεν φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με την εκδήλωση της νόσου του Parkinson.

Η ύπαρξη νόσου του Parkinson στο οικογενειακό ιστορικό αρκετών από τους ασθενείς που συμμετείχαν στην προαναφερθείσα μελέτη ήταν αξιοσημείωτη και ενισχύει την πρόταση ότι η μείωση στα επίπεδα της γλυκοκερεβροσιδάσης πιθανά να συνεισφέρει στην ανάπτυξη



παρκινσονισμού στα μέλη μίας οικογένειας με κληρονομική προδιάθεση. Εναλλακτικά, η ανεπάρκεια στην ενζυμική δραστικότητα, η οποία απαντάται ακόμα και σε ετεροζυγώτες της νόσου Gaucher, θα μπορούσε να προδιαθέσει τα άτομα για άλλα γενετικά ή περιβαλλοντικά ερεθίσματα του παρκινσονισμού.

Η ποικιλία των γονότυπων που έχουν βρεθεί σε αυτές τις ομάδες ασθενών, οδηγεί στην υπόθεση ότι ο φαινότυπος της νόσου Gaucher στον οποίο εκδηλώνεται και παρκινσονισμός, φαίνεται να επηρεάζεται από γονίδια τροποποιητές (modifiers), τα οποία εμπλέκονται όλο και περισσότερο στον καθορισμό του φαινότυπου και σε πλήθος άλλων νόσων που μεταβιβάζονται με τον κανόνα του Mendel. Έχουν μάλιστα περιγραφεί περιπτώσεις ασθενών με νόσο Gaucher, όπου μόνο το ένα από τα δύο (νοσούντα) αδέρφια αναπτύσσει παρκινσονισμό.

Η ταύτιση των δύο φαινότυπων (της νόσου Gaucher και της νόσου του Parkinson) θα μπορούσε να αποτελεί απλή σύμπτωση, ωστόσο τα κοινά κλινικά χαρακτηριστικά και η νευροπαθολογία των ασθενών καθιστούν πιθανή μια συγγενική αιτιολογία.³⁶



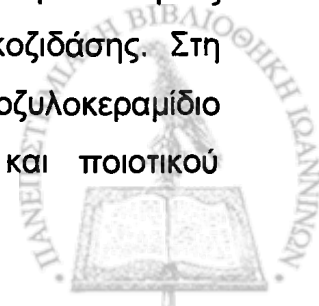
10. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΝΟΣΟΥ GAUCHER

10.1 ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ιστορικά, η διάγνωση της νόσου Gaucher γινόταν με την ανεύρεση συγκεκριμένων κυττάρων, των κυττάρων Gaucher, σε επιχρίσματα και βιοψίες μυελού των οστών. Ωστόσο, όμοια κύτταρα (ψευδοκύτταρα Gaucher) έχουν περιγραφεί σε πληθώρα άλλων νόσων, συμπεριλαμβανομένων της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, της μεσογειακής αναιμίας, του πολλαπλού μυελώματος, της νόσου του Hodgkin, διαφόρων λεμφωμάτων, της νόσου Niemann-Pick και της οξείας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας. Για παράδειγμα, περίπου το 70% των ασθενών με χρόνια μυελογενή λευχαιμία έχουν ψευδοκύτταρα Gaucher στο μυελό των οστών, πιθανότατα λόγω αυξημένης καταστροφής κυττάρων της κοκκιώδους σειράς και εξ αιτίας αυτής, παρουσία στα μακροφάγα μυελοκυτταρικών μεμβρανών που περιέχουν γλυκοζυλοκεραμίδιο. Αυτά τα ψευδοκύτταρα Gaucher δεν περιέχουν τις τυπικές σωληνοειδείς δομές των αυθεντικών κυττάρων Gaucher. Επειδή οι βιοχημικές και μοριακές τεχνικές είναι λιγότερο επεμβατικές και περισσότερο ειδικές, η ιστολογική διάγνωση της νόσου Gaucher τείνει να εγκαταλειφθεί και χρησιμοποιείται ως μέσο διάγνωσης μόνο σε ασθενείς στους οποίους δεν υπάρχει προηγούμενη υποψία για νόσο Gaucher. Παρόλο που διατυπώθηκε η άποψη ότι οι ετεροζυγώτες της νόσου Gaucher περιείχαν κύτταρα Gaucher, τώρα πλέον αναγνωρίζεται ότι τέτοια κύτταρα δεν είναι παρόντα στους φορείς της νόσου.^{3, 27}

10.2 ΕΝΖΥΜΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η ενζυμική διάγνωση είναι η μέθοδος εκλογής και χρησιμοποιείται συστηματικά για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της νόσου Gaucher. Η όξινη β-γλυκοζιδάση είναι παρούσα στα λυσοσώματα όλων των ιστών, εκτός από τα ερυθροκύτταρα. Η όξινη β-γλυκοζιδάση είναι μία γλυκοπρωτεΐνη, που αποτελείται από 497 αμινοξέα, σχετιζόμενα με την εσωτερική λυσοσωμική μεμβράνη.²⁷ Τα λευκοκύτταρα του περιφερικού αίματος σε φυσιολογικές συνθήκες επιδεικνύουν άφθονη δραστικότητα όξινης β-γλυκοζιδάσης. Στη νόσο Gaucher όμως η ικανότητά τους να διασπούν το γλυκοζυλοκεραμίδιο είναι σημαντικά ελαττωμένη.³ Η δυνατότητα ποσοτικού και ποιοτικού

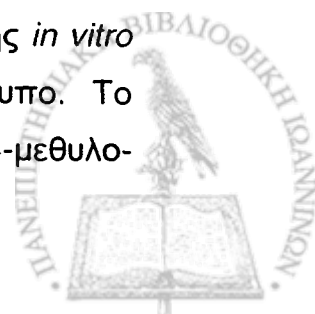


προσδιορισμού ενζύμων, επιτρέπει οριστική επιβεβαίωση της διάγνωσης, αναδεικνύοντας την έλλειψη δράσης της όξινης β-γλυκοζιδάσης σε λευκοκύτταρα ασθενών με νόσο Gaucher. Υπό ικανοποιητικές πειραματικές συνθήκες pH (pH=5), το τεχνητό υδατοδιαλυτό υπόστρωμα του ενζύμου (4-μεθυλο-ουμπελλιφερυλο-β-γλυκοπυρανοσίδιο) είναι εξαιρετικά αξιόπιστο για την ενζυμική διάγνωση της νόσου Gaucher και στην πράξη προτιμάται από το φυσικό υπόστρωμα, το οποίο είναι ακριβό, δεν είναι γενικά διαθέσιμο και πρέπει να ραδιοεπισημανθεί πριν τη χρήση του.²⁷ Παρόμοια αποτελέσματα λαμβάνονται υπό ποικίλες συνθήκες δοκιμών, χρησιμοποιώντας διαφορετικά φθορίζοντα υποστρώματα. Είναι χρήσιμο να διαχωρίζονται τα λεμφοκύτταρα, τα κοκκιοκύτταρα και τα μονοκύτταρα, διότι η δραστηριότητα σε αυτούς τους τύπους κυττάρων διαφέρει σημαντικά (μονοκύτταρα > λεμφοκύτταρα > κοκκιοκύτταρα). Ακόμα και σε ένα συγκεκριμένο μορφολογικό τύπο λευκοκυττάρου, υπάρχει αξιοσημείωτη διακύμανση στη δραστηριότητα.

Ινοβλάστες δέρματος από καλλιέργεια και κύτταρα αμνιακού υγρού και λαχνών χορίου (chorionic villi) εμφανίζουν δραστηκή μείωση στη δράση της όξινης β-γλυκοζιδάσης στην περίπτωση της νόσου Gaucher και μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για διαγνωστικούς σκοπούς.³

Ωστόσο, η ενζυμολογία, αν και μέθοδος αναφοράς, έχει αρκετά μειονεκτήματα, μεταξύ των οποίων είναι η ασταθής φύση της ενζυμικής δραστηριότητας, που καθιστά απαραίτητη την ανάλυση του δείγματος αίματος εντός 48 ωρών. Επιπρόσθετα, η ενζυμική δοκιμασία της δραστηριότητας της όξινης β-γλυκοζιδάσης δεν είναι ικανοποιητική μέθοδος για την ανίχνευση (screening) ετεροζυγών. Παρόλο που τα λευκοκύτταρα και οι ινοβλάστες από ετεροζυγώτες έχουν γενικά μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα (κατά μέσο όρο περίπου το ένα δεύτερο της φυσιολογικής), υπάρχει αξιοσημείωτη επικάλυψη μεταξύ του χαμηλότερου τμήματος του φυσιολογικού εύρους και των τιμών που λαμβάνονται για ετεροζυγώτες (σε ορισμένες τεχνικές αναμένεται ότι το ένα τρίτο των ετεροζυγών θα δώσει τιμές μέσα στο φυσιολογικό εύρος).^{3,27}

Τέλος, η ενζυμική διάγνωση δεν έχει αποδειχθεί χρήσιμη στη διάκριση/ διαφοροποίηση μεταξύ της νευρολογικής (τύποι 2 και 3) και της μη νευρολογικής νόσου (τύπος 1). Είναι γνωστή η απουσία συσχέτισης μεταξύ της *in vitro* υπολειμματικής ενζυμικής δραστηριότητας με τον κλινικό φαινότυπο. Το μέγεθος της ενζυμικής δραστηριότητας, όπως αυτό μετράται με το 4-μεθυλο-



ουμπελλιφερυλο-β-γλυκοσίδιο και η ποσότητα του αντιγόνου, όπως αυτή μετράται με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της όξινης β-γλυκοζιδάσης, τείνουν να είναι χαμηλότερα στους τύπους 2 και 3, αλλά με σημαντική επικάλυψη.^{3,27}

10.3 ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ (ΑΝΑΛΥΣΗ DNA)

Η τεχνολογία που βασίζεται στην ανάλυση του DNA έχει σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση με την ενζυμική διάγνωση της νόσου Gaucher, λ.χ. το ότι τα αποτελέσματα είναι κυρίως ποιοτικά και όχι τόσο ποσοτικά και ότι τα δείγματα είναι εξαιρετικά σταθερά. Επίσης, σε αντίθεση με την ενζυμική διάγνωση, η ανάλυση των μεταλλαγών έχει προγνωστική - αν και όχι απόλυτη - αξία αναφορικά με την εξέλιξη της νόσου.

Ωστόσο, υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός αλληλόμορφων τα οποία δεν έχουν ακόμα αναγνωρισθεί. Συνεπώς, ακόμα και αν το DNA ελέγχεται για πολλές διαφορετικές γνωστές μεταλλαγές, ένα φυσιολογικό αποτέλεσμα δεν εξασφαλίζει την απουσία ενός αλληλόμορφου της νόσου Gaucher (κίνδυνος εσφαλμένων αρνητικών αποτελεσμάτων). Οι μεταλλαγές στο νουκλεοτίδιο 1226 (N370S) και 84 του cDNA αντιστοιχούν σε ποσοστό 80-90% των αλληλομόρφων που προκαλούν νόσο Gaucher στους Εβραίους Ashkenazi. Γενικά για αυτό τον πληθυσμό, είναι μικρός ο αριθμός των μεταλλαγών που παρατηρούνται. Αν υπάρξει λοιπόν κλινική υποψία για τη νόσο σε έναν Εβραίο ασθενή, είναι εξαιρετικά υψηλή η πιθανότητα να επιβεβαιωθεί η διάγνωση μέσω ανάλυσης του DNA (πέντε επαναλαμβανόμενων αλληλόμορφων). Σε ασθενείς άλλων εθνικών ομάδων, οι μεταλλαγές στα νουκλεοτίδια 1448 (L444P) και 1226 (N370S) αντιστοιχούν σε ποσοστό 70% των αλληλόμορφων που προκαλούν τη νόσο, ενώ υπάρχουν πολλές σποραδικές, ασυνήθιστες μεταλλαγές, με αποτέλεσμα η ανάλυση του DNA να μην βοηθάει τόσο όσο στους πληθυσμούς των Εβραίων. Αποδεικνύεται ωστόσο χρήσιμη στη μελέτη οικογενειών στις οποίες υπάρχει ήδη γνωστή μεταλλαγή.^{3,27}

10.4 ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

10.4.1 ΓΕΝΙΚΑ ΒΙΟΧΗΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Βοηθητικούς διαγνωστικούς δείκτες αποτελούν οι αυξήσεις στις



δραστικότητα διαφόρων ενζύμων στο πλάσμα ασθενών με νόσο Gaucher, ιδιαίτερα της ανθεκτικής στο τρυγικό οξύ όξινης φωσφατάσης (ισοένζυμο 5B), του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και της χιτοτριοζιδάσης. Οι δοκιμασίες αυτές έχουν κάποια αξία στην επιβεβαίωση της διάγνωσης, αλλά δεν είναι ειδικές. Μεγαλύτερη εφαρμογή έχουν οι δείκτες αυτοί στην παρακολούθηση της θεραπείας, μέσω παρακολούθησης των επιπέδων τους και ιδιαίτερα της χιτοτριοζιδάσης, για την οποία ωστόσο δεν υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της και της σοβαρότητας της νόσου. Πρόσφατα αναφέρθηκε ότι στο πλάσμα συμπτωματικών ασθενών Gaucher, η χημοκίνη (chemokine) CCL18/PARC είναι κατά μέσο όρο 29 φορές αυξημένη, χωρίς επικάλυψη μεταξύ των τιμών ασθενών και μαρτύρων. Οι συγκεντρώσεις του CCL18 στο πλάσμα μειώνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνεπώς η παρακολούθηση των επιπέδων του CCL18 αποδεικνύεται πολύ χρήσιμη στον καθορισμό της θεραπευτικής απόδοσης, ειδικά για ασθενείς στους οποίους υπολείπεται η δράση της χιτοτριοζιδάσης.²⁷ Επίσης, συχνό εύρημα σε ασθενείς Gaucher είναι τα πολύ υψηλά επίπεδα της φερριτίνης στο πλάσμα. Τα επίπεδα της χοληστερόλης, HDL και LDL στο πλάσμα τείνουν να είναι μειωμένα σε ασθενείς που δεν έχουν υποστεί σπληνεκτομή. Ανευρίσκονται ακόμα μειωμένα επίπεδα των απολιποπρωτεϊνών A₁ και B, καθώς και των παραγόντων II, V, VII, VIII, X, XI και XII. Άλλες μελέτες έδειξαν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών, αλκαλικής φωσφατάσης, απολιποπρωτεΐνης E, τρανσκοβαλαμίνης II, ανοσοσφαιρινών, παραπρωτεΐνης, θρομβίνης-αντιθρομβίνης, πλασμίνης-αντιπλασμίνης, d-Dimers, β-εξοζαμινάσης, α-μαννοσιδάσης, β-γλυκουρονιδάσης, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, M-CSF κ.α σε ασθενείς με νόσο Gaucher. Τα παραπάνω εργαστηριακά ευρήματα υποστηρίζουν τη διάγνωση της νόσου Gaucher, δεν είναι όμως ούτε απαιτούμενα ούτε επαρκή ευρήματα για τη διάγνωσή της.^{3, 63}

10.4.2 ΧΙΤΟΤΡΙΟΖΙΔΑΣΗ

Η δρατικότητα της χιτοτριοζιδάσης είναι θεαματικά αυξημένη στο πλάσμα συμπτωματικών ασθενών με v. Gaucher. Μελέτες σε συμπτωματικούς ασθενείς έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της χιτοτριοζιδάσης στο πλάσμα τους είναι αυξημένα περίπου 1000 φορές, κατά μέσο όρο. Τέτοιες δραματικές αυξήσεις σε ενζυμικά επίπεδα δεν έχουν παρατηρηθεί σε καμία άλλη νόσο.



Κατά συνέπεια, η ανεύρεση μιας αύξησης του επιπέδου της χιτοτριοζιδάσης κατά αρκετές εκατοντάδες φορές, βοηθά στην επιβεβαίωση της διάγνωσης της νόσου Gaucher. Ωστόσο, η ανεύρεση σημαντικά μειωμένης δραστηριότητας της γλυκοκερεβροσιδάσης σε λευκοκύτταρα ή ινοβλάστες παραμένει κρίσιμη και αποφασιστική για τη διάγνωση.

Έχει παρατηρηθεί ότι η χιτοτριοζιδάση εκλύεται μαζικά από καλλιεργημένα μακροφάγα τα οποία συσσωρεύουν γλυκοσφιγγολιπίδιο. Τα ευρήματα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι τα κύτταρα Gaucher είναι η πηγή της περίσσιας της χιτοτριοζιδάσης στο πλάσμα, χωρίς ωστόσο η παραγωγή χιτοτριοζιδάσης να αποτελεί μια απλή λειτουργία των μακροφάγων. Προφανώς, όλα τα κύτταρα Gaucher, ανεξάρτητα από τη θέση τους, παράγουν χιτοτριοζιδάση. Το γεγονός αυτό πιθανόν εξηγεί το εύρημα ότι τα επίπεδα της χιτοτριοζιδάσης στο πλάσμα δεν εκφράζουν κάποιο συγκεκριμένο σύμπτωμα της νόσου Gaucher: δεν έχει παρατηρηθεί, για παράδειγμα ξεκάθαρη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της χιτοτριοζιδάσης στο πλάσμα με τον όγκο του σπλήνα ή του ήπατος ή με την έκταση της διήθησης στο μυελό των οστών. Είναι σχεδόν απίθανο η χιτοτριοζιδάση αυτή καθ'αυτή να συνεισφέρει στην κλινική παρουσίαση της νόσου. Πιο πιθανό είναι τα επίπεδα του ενζύμου στο πλάσμα να αντανακλούν το συνολικό φορτίο των αποθηκευτικών κυττάρων (storage cells) στο σώμα.

Ακόμα και στο πλάσμα ασυμπτωματικών ή προσυμπτωματικών ατόμων με ανεπάρκεια γλυκοκερεβροσιδάσης, τα επίπεδα (και συνεπώς και η δραστηριότητα της χιτοτριοζιδάσης) είναι ελαφρά αυξημένα, όταν στα ίδια άτομα τα επίπεδα της όξινης φωσφατάσης είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια.

Αξίζει στο σημείο αυτό να αναφερθεί ότι περίπου 1 σε κάθε 20 άτομα, εμφανίζουν ανεπάρκεια στη χιτοτριοζιδάση. Έχει βρεθεί ότι σε όλες τις εθνικές ομάδες που μελετήθηκαν, εμφανίζεται μία συγκεκριμένη μεταλλαγή στο γονίδιο της χιτοτριοζιδάσης με συχνότητα φορέων σχεδόν 40%. Το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο γονίδιο της χιτοτριοζιδάσης δεν παράγει ενζυμικά δραστική (ενεργό) χιτοτριοζιδάση και τα επίπεδα του ενζύμου στο πλάσμα φορέων αυτού του αλληλόμορφου είναι το μισό από τη φυσιολογική μέση τιμή. Το σχετικά σύνηθες φαινόμενο της κληρονομικής ανεπάρκειας σε χιτοτριοζιδάση περιορίζει ως ένα βαθμό τη διαγνωστική αξία της μέτρησης της χιτοτριοζιδάσης.^{28,29}



10.5 ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η βιοχημική προγεννητική διάγνωση της νόσου Gaucher μέσω προσδιορισμού της δραστηριότητας της όξινης β-γλυκοζιδάσης σε λάχνες χορίου (τροφοβλάστη) κατά την όγδοη έως την ενδέκατη εβδομάδα της κύησης ή σε καλλιεργημένα αμνιακά κύτταρα κατά την δέκατη τέταρτη έως την εικοστή εβδομάδα της κύησης είναι τεχνικώς εφικτή. Για ηθικούς λόγους, η προγεννητική διάγνωση συνήθως προτείνεται σε περιπτώσεις νόσου Gaucher τύπου 2 ή 3. Απουσία οικογενειακού ιστορικού, ο προσδιορισμός του εμβρυϊκού γονότυπου μπορεί να καθοδηγήσει το γενετιστή (όταν τα αλληλόμορφα είναι γνωστά) στην πρόβλεψη του τύπου και της σοβαρότητας της νόσου. Παρόλα αυτά είναι πιθανό να υπάρχουν ενδοοικογενειακές παραλλαγές του ίδιου φαινότυπου, γεγονός που περιπλέκει τη γενετική συμβουλευτική. Στη συσχέτιση γονότυπου με φαινότυπο είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη και παράγοντες όπως το περιβάλλον, πιθανά γονίδια μετατροπής (modifier genes) και το γενετικό υπόβαθρο.²⁷



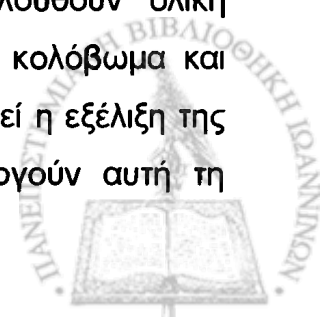
11. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ GAUCHER

11.1 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η νοσηρότητα που σχετίζεται με τη νόσο Gaucher μπορεί κατά κάποιο τρόπο να μετριασθεί με την ιατρική ή χειρουργική διαχείριση συγκεκριμένων προβλημάτων.

Η σπληνεκτομή είναι αποδοτική θεραπεία της θρομβοπενίας και σε αξιοσημείωτο βαθμό της αναιμίας, η οποία συχνά εμφανίζεται κατά την πορεία εξέλιξης της νόσου Gaucher. Η σπληνεκτομή ενδείκνυται επίσης για ασθενείς, στους οποίους η σπληνομεγαλία είναι τόσο μαζική, ώστε να γίνεται συμπτωματική και να παρεμποδίζει τη φυσιολογική τους ανάπτυξη. Ασθενείς με μαζικά διογκωμένους σπλήνες μπορεί να ανταποκρίνονται πολύ αργά στην ενζυμική θεραπεία και η σπληνεκτομή μπορεί να αποτελεί για αυτούς μία πιο ικανοποιητική θεραπευτική στρατηγική. Παρόλο που η αρχική ανταπόκριση στη σπληνεκτομή είναι συνήθως ικανοποιητική, έχουν εκφρασθεί ανησυχίες για την πιθανή επίδραση της αφαίρεσης του σπλήνα στη σταδιακή εναπόθεση γλυκολιπιδίου στα άλλα όργανα. Φαίνεται λογικό ότι η αφαίρεση ενός οργάνου που παίζει το ρόλο ενός σημαντικού αποθηκευτικού χώρου, θα είχε ως αποτέλεσμα την επιτάχυνση της εναπόθεσης σε άλλα όργανα, όπως είναι ο σκελετός και στην περίπτωση του τύπου III, το κεντρικό νευρικό σύστημα. Στο πλάσμα και τον εγκέφαλο ασθενών τύπου Norrbottnian βρέθηκε ότι συσσωρεύονται μεγαλύτερες ποσότητες γλυκοζυλοκεραμιδίου μετά τη σπληνεκτομή, γεγονός που συσχετίστηκε με μία ταχύτερη κλινική επιδείνωση. Σε άλλες περιπτώσεις η παρουσία ή απουσία οστικής νόσου φάνηκε ότι ήταν ανεξάρτητη από τη σπληνεκτομή. Η ετερογένεια στη νόσο Gaucher τύπου I καθιστά δύσκολη την επίλυση αυτής της «διαφοράς».

Η μερική σπληνεκτομή χρησιμοποιήθηκε αρχικά σε μία προσπάθεια να συνδυασθούν τα θεραπευτικά οφέλη της σπληνεκτομής με την αποφυγή πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την πορεία εξέλιξης της νόσου. Η διαδικασία αυτή προτάθηκε και ως μέσο πρόληψης έναντι σηπτικών καταστάσεων, οι οποίες σε ορισμένες περιπτώσεις ακολουθούν ολική σπληνεκτομή. Συνήθως αναπτύσσεται εκ νέου το σπληνικό κολόβωμα και παρόλο που είναι πιθανό με τη διαδικασία αυτή να αποφευχθεί η εξέλιξη της νόσου, δεν υπάρχουν ξεκάθαρες μελέτες που να δικαιολογούν αυτή τη



διαδικασία. Μακροπρόθεσμα δεδομένα ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μερική σπληνεκτομή παρέχουν ελάχιστα πλεονεκτήματα για αυτή την προσέγγιση, καθώς η εκ νέου ανάπτυξη του σπλήνα σχετίζεται με την εμφάνιση όλων των αρχικών κλινικών συμπτωμάτων.

Η αντιμετώπιση του υπερσπληνισμού δια εμβολής έχει προταθεί είτε ως συμπλήρωμα είτε ως υποκατάστατο της σπληνεκτομής για τη θεραπεία της νόσου Gaucher, αλλά η εμπειρία γύρω από αυτή τη διαδικασία είναι ισχνή.-

Αναφορικά με τις οστικές κρίσεις, σε σοβαρές περιπτώσεις και σε περιπτώσεις που τα συνήθη παυσίπονα κρίνονται ανεπαρκή, η νοσοκομειακή περίθαλψη μπορεί να είναι απαραίτητη για την ενδοφλέβια ενυδάτωση και τη χορήγηση ναρκωτικών για τον έλεγχο του πόνου. Σε περίπτωση απουσίας θετικών καλλιεργιών αίματος, η συντηρητική αντιμετώπιση είναι γενικά κατάλληλη. Ωστόσο, εξαιτίας της υψηλής νοσηρότητας που σχετίζεται με βακτηριακή οστεομυελίτιδα στη νόσο Gaucher, σε περίπτωση που η υποψία για μόλυνση είναι πολύ μεγάλη, πρέπει η προσβεβλημένη περιοχή να υπόκειται σε βιοψία και καλλιέργεια. Συνήθως αλλά και υψηλής δόσης θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή έχει χρησιμοποιηθεί με κάποιο άμεσο αποτέλεσμα για τη θεραπεία ισχυρών οστικών κρίσεων.

Η ποιότητα ζωής των ασθενών με νόσο Gaucher μπορεί να βελτιωθεί σημαντικά με την κατάλληλη ορθοπαιδική χειρουργική παρέμβαση. Ιδιαίτερα χρήσιμη έχει αποδειχθεί η αντικατάσταση της κεφαλής του μηριαίου και σε κάποιες περιπτώσεις έχει επιτευχθεί η επιτυχής αντικατάσταση της κατά γόνυ άρθρωσης. Παρά την επιτυχή αντικατάσταση της κατά γόνυ και της κατ' ώμον άρθρωσης, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην επιλογή του σωστού μήκους πρόθεσης (prosthesis) και της τεχνικής στήριξης για κάθε ασθενή, με βάση το βαθμό των οστικών διαταραχών στο προσβεβλημένο άκρο. Σε ασθενείς με εκτεταμένη εξασθένιση της φλοιώδους μοίρας του οστού, η αντικατάσταση μπορεί να μην είναι πρακτική, εξαιτίας της έλλειψης επαρκούς οστικής δομής ώστε να στηρίξει την πρόθεση. Επιπλέον, η πρόθεση στα παιδιά δεν είναι επιθυμητή, διότι παρεμβαίνει στην ανάπτυξη των άκρων και έχει σχετικά μικρή διάρκεια ζωής.

Το 1984 αναφέρθηκε ότι η χρήση διφωσφονικής αμινοϋδροξυπροπυλιδίνης (aminohydroxypropylidene biphosphonate) ήταν αποτελεσματική



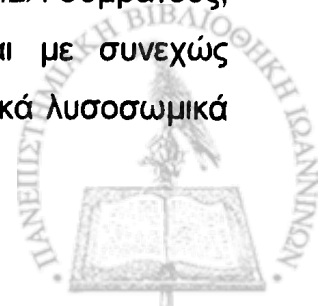
στην υποστροφή της οστικής νόσου σε ασθενή με νόσο Gaucher. Μέχρι σήμερα έχουν αναφερθεί πολλές περιπτώσεις χρήσης της διφωσφονικής αμινοϋδροξυπροπυλιδίνης (παμιδρονάτης) με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, όπως ανακούφιση από τον πόνο, αύξηση της οστικής πυκνότητας, μείωση της συχνότητας των καταγμάτων και μείωση της έκκρισης δεοξυπυριδινολίνης (deoxyryridinoline) και υδροξυπρολίνης (hydroxyproline) στα ούρα.³

Η πρωταρχική δράση των διφωσφονικών είναι η αναστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας, καθώς μεταβάλουν την ισορροπία μεταξύ οστικής απορρόφησης (bone resorption) και οστικής αύξησης (bone accretion) υπέρ της δεύτερης, επηρεάζοντας όμως σε κάποιο βαθμό και την οστεοβλαστική δραστηριότητα. Η παμιδρονάτη ανήκει στη δεύτερη γενιά διφωσφονικών και χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση, καθώς από το στόμα μόνο ένα ποσοστό 2-5% της δόσης είναι βιολογικά δραστικό.⁴⁰

Από τη στιγμή που εμφανίζονται τα παθολογικά κατάγματα αντιμετωπίζονται δύσκολα. Η κατάρρευση των σπονδύλων ή της μηριαίας κεφαλής (femoral head) έχουν συνήθως μόνιμες συνέπειες. Για την αποφυγή τέτοιων επιπλοκών, οι ασθενείς με νόσο Gaucher είναι συνετό να αποφεύγουν δραστηριότητες που μπορεί να οδηγήσουν σε καταστροφή των οστών. Η κολύμβηση πιθανόν να αποτελεί την ασφαλέστερη σωματική άσκηση για ασθενείς με οστική νόσο.³

11.2 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΚΑΙ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (Hematopoietic Stem Cell Transplantation) (με τη χρήση μυελού των οστών ή αίματος ομφάλιου λώρου) θα μπορούσε να παρέχει μία μόνιμη πηγή φυσιολογικού ενζύμου, καθώς τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν και να επανεποικίσουν (repopulate) τα όργανα-στόχους, συμπεριλαμβανομένου του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), αλλά και να λειτουργήσουν ως «δωρητές» ενζύμου προς τα κύτταρα με ανεπάρκεια. Αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών με μυελό από HLA-συμβατούς, μερικά συμβατούς ή μη συγγενείς δότες, χρησιμοποιείται με συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα για τη θεραπεία ασθενών με αθροιστικά λυσοσωμικά νοσήματα.³⁸



Η λογική πίσω από τη μεταμόσχευση μυελού των οστών είναι ότι ένα επαναδημιουργημένο (reconstituted) αιμοποιητικό σύστημα από ένα υγιή δωρητή, θα περιέχει βλαστικά κύτταρα τα οποία μπορούν να διαφοροποιηθούν και να παραγάγουν το υπολειπόμενο ένζυμο.³⁹ Το αποτέλεσμα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον τύπο της νόσου, καθώς και το στάδιο εξέλιξής της. Γενικά, η διαδικασία αυτή είναι σχετικά αποτελεσματική όσον αφορά στην ανακούφιση των σπλαγχνικών συμπτωμάτων και τη σταθεροποίηση των οστικών κακώσεων, με την προϋπόθεση ότι πραγματοποιείται πριν την εμφάνιση σημαντικής νευρολογικής βλάβης. Ωστόσο, νόσοι (ή υπότυποι νόσων) που εμφανίζουν πρώιμη έναρξη και στις οποίες κυριαρχεί η συμμετοχή του ΚΝΣ, ανταποκρίνονται ελάχιστα ή και καθόλου σε μεταμόσχευση μυελού των οστών (εκτός κάποιων εξαιρέσεων).

Παρά τις όποιες διαφοροποιήσεις στην έκβαση της θεραπείας, τα συνολικά αποτελέσματα οδηγούν στην υπόθεση ότι κύτταρα που προέρχονται από μυελό των οστών είναι ικανά να εισχωρήσουν στο ΚΝΣ (να διαπεράσουν το ΚΝΣ / infiltrate the CNS) και να παρέχουν φυσιολογικό ένζυμο στα κύτταρα με ανεπάρκεια, αποκαθιστώντας με αυτό τον τρόπο τη λυσοσωμική λειτουργία. Γενικά, όσο νωρίτερα στη ζωή του ασθενή πραγματοποιείται η μεταμόσχευση, τόσο καλύτερο είναι και το κλινικό αποτέλεσμα. Η ανταπόκριση στη μεταμόσχευση μυελού των οστών μπορεί επίσης να επηρεασθεί από τους ακόλουθους παράγοντες: α) τον τύπο και τον αριθμό των μοσχευμένων κυττάρων δωρητή (engrafted donor cells). β) τις βιοχημικές και φυσικές ιδιότητες του μετά τη μεταμόσχευση εκκρινόμενου ενζύμου. γ) την αποδοτικότητα της έκκρισης και την εξωκυτταρική σταθερότητα του μετά τη μεταμόσχευση εκκρινόμενου ενζύμου. δ) τον βαθμό πρόσληψης από τα κύτταρα στόχους και ε) τα χαρακτηριστικά των προσβεβλημένων κυττάρων, καθώς και το βαθμό του κυτταρικού εκφυλισμού.

Κάποιες από αυτές τις μεταβλητές έχουν ελεγχθεί σε μελέτες απόδειξης αρχής (proof-of principle studies), με χρήση διαγονιδιακών (transgenic) μυελικών κυττάρων, τα οποία υπερεκφράζουν το θεραπευτικό ένζυμο υπό τον έλεγχο ενός ερυθροειδικού ή μακροφαγο-ειδικού υποκινητή (erythroid- or macrophage-specific promoter) για να διορθώσουν το φαινότυπο της νόσου σε μοντέλο ποντικών με γαλακτοσιαλίδωση. Η πειραματική αυτή προσέγγιση βασίζεται στην υπόθεση ότι υψηλότερα επίπεδα ενζύμου θα παρείχαν



αποτελεσματικότερη θεραπεία για τη συστηματική νόσο και τη νόσο του ΚΝΣ σε μικρότερη χρονική περίοδο. Τα αποτελέσματα των μελετών έχουν επικυρώσει την υπόθεση αυτή και αναμφίβολα έχουν αποδείξει ότι ομογενείς πληθυσμοί αιμοποιητικών κυττάρων που υπερεκφράζουν το θεραπευτικό ένζυμο μπορούν αποτελεσματικά να διορθώσουν (cross-correct) τα προσβεβλημένα κύτταρα και να βελτιώσουν ή να καθυστερήσουν την παθολογία του ΚΝΣ σε πειραματόζωα, τόσο με μεταμόσχευση μυελού των οστών όσο και με υβριδοποίηση (crossbreeding).³⁸

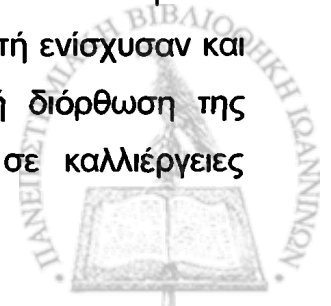
Μεγάλο μειονέκτημα της μεταμόσχευσης μυελού των οστών είναι η υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα, παρόλο που και οι δύο παράμετροι έχουν βελτιωθεί κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας. Άλλα μειονεκτήματα είναι η δυσκολία στην εύρεση ενός HLA-συμβατού δότη, η τοξικότητα του σχήματος προετοιμασίας, ο υψηλός ρυθμός απόρριψης του μοσχεύματος, ο κίνδυνος νόσου «μοσχεύματος έναντι ξενιστή» (graft-versus-host disease) και η ανάγκη πραγματοποίησης της μεταμόσχευσης νωρίς κατά την πορεία εξέλιξης της νόσου, πριν γίνει εμφανής οποιαδήποτε νευρολογική βλάβη.

Η μεταμόσχευση μυελού των οστών μπορεί να επιμηκύνει τη ζωή του ασθενή και να διορθώσει ή να αναστείλει συγκεκριμένες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, αλλά δεν αποτελεί θεραπεία και δεν εμποδίζει την εξέλιξη της νόσου σε όλα τα οργανικά συστήματα. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα νέες προκλήσεις, καθώς τα παιδιά επιβιώνουν αρκετά ώστε να αντιμετωπίσουν μακροπρόθεσμες επιπλοκές της νόσου. Αναμένεται ότι τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης μυελού των οστών για τα λυσοσωμικά νοσήματα θα συνεχίσουν να βελτιώνονται, καθώς αυξάνεται η κλινική εμπειρία και βελτιώνονται τα θεραπευτικά -μετά την μεταμόσχευση- πρωτόκολλα.³⁹

11.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΖΥΜΙΚΗΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

11.3.1 ΓΕΝΙΚΑ

Η ίδια η ύπαρξη των λυσοσωμάτων έκανε πιθανή τη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, δηλαδή την εξωγενή υποκατάσταση του ανεπαρκούς ενζύμου (ήδη από το 1966). Την πεποίθηση αυτή ενίσχυσαν και τα πειραματικά δεδομένα τα οποία έδειξαν ενδοκυτταρική διόρθωση της αποθήκευσης, μετά από προσθήκη εξωγενούς ενζύμου σε καλλιέργειες



ινοβλαστών. Κρίσιμη ήταν η παρατήρηση ότι ένα πολύ μικρό ποσοστό αύξησης της ενδοκυτταρικής δραστηριότητας (κατά 1-5%) ήταν απαραίτητο για τη διόρθωση της συσσώρευσης του υποστρώματος.

Οι αρχικές κλινικές μελέτες απέδωσαν θετικά και ελπιδοφόρα αποτελέσματα, σχετικά με την ικανότητα της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης να εξαλείψει το συσσωρευμένο υπόστρωμα. Δύο ήταν τα μεγάλα προβλήματα που έπρεπε να αντιμετωπισθούν, το γεγονός ότι δεν υπήρχαν διαθέσιμα μοντέλα μεγάλων ζώων και ότι η παραγωγή καθαρού ενζύμου σε επαρκείς ποσότητες αποτελούσε μία τεχνική πρόκληση. Τελικά τα εμπόδια υπερπηδήθηκαν και τώρα πλέον η παραγωγή γίνεται σε κύτταρα ωοθήκης κινέζικου χάμστερ, τα οποία πλεονεκτούν έναντι των προκαρυωτικών συστημάτων, καθώς στα τελευταία δεν μπορούν να γίνουν οι υστερομεταγραφικές (post-translational) αλλαγές που απαιτούνται για τη σταθεροποίηση του ενζύμου. Επίσης, το ένζυμο που παράγεται σε συστήματα κυττάρων ωοθήκης κινέζικου χάμστερ, απελευθερώνεται στο υπόστρωμα σε μεγάλες ποσότητες, γεγονός που καθιστά τα συστήματα αυτά ιδανικά για μεγάλης κλίμακας παραγωγή.

Η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης για τη νόσο Gaucher ήταν η πρώτη επιτυχής θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης που αναπτύχθηκε. Η αρχική κλινική μελέτη έλαβε χώρα στο National Institutes of Health (U.S.A) το 1974, υπό την επίβλεψη του Roscoe Brady και των συνεργατών του.²¹ Δυστυχώς τα αποτελέσματα αυτής της κλινικής μελέτης (στην οποία χρησιμοποιήθηκε πλακουντιακή γλυκοκερεβροζιδάση) που δεν είχε συνέχεια, κρίθηκαν ανεπιτυχή, καθώς το μη τροποποιημένο ένζυμο προσλαμβάνονταν κυρίως από τα ηπατοκύτταρα και όχι τόσο από τα μακροφάγα. Η πρόοδος της τεχνολογίας ήταν απαραίτητη όχι μόνο για την παραγωγή επαρκών ποσοτήτων του ενδοκυτταρικού ενζύμου από ιστό πλακούντα, αλλά και για τη στόχευση του ενζύμου στα μακροφάγα, ώστε με ενζυμική κατεργασία οι τελικές ομάδες σακχάρων να αποκαλύψουν τα κατάλοιπα μαννόζης.⁴⁴

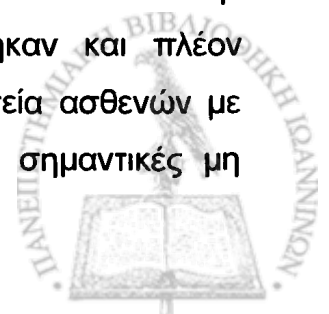
Ο πρώτος δυνητικά υποψήφιος για θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης στις αρχές της δεκαετίας του '80 ήταν ένας Εβραίος Ashkenazi ηλικίας 5 χρονών, του οποίου η κλινική κατάσταση παρουσίαζε διαρκή επιδείνωση. Οι συγκεντρώσεις της αιμοσφαιρίνης είχαν σημειώσει πτώση τους τελευταίους δύο μήνες από 8 σε 5 g/dl. Είχε παραχθεί κάποια



ποσότητα του ενζύμου και είχε αποδειχθεί ότι ήταν ελεύθερο μολύνσεων και μη πυρετογόνο (τα μόνα απαραίτητα για εκείνη την εποχή κριτήρια, για να κριθεί το ένζυμο κατάλληλο για χρήση). Κατόπιν συζήτησης με την οικογένεια του ασθενούς, αποφασίστηκε να του χορηγηθεί η γλυκοκερεβροζιδάση, με τη μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης 10 περίπου mg καθαρού ενζύμου, μία φορά την εβδομάδα. Το αποτέλεσμα ήταν μία θεαματική βελτίωση της κατάστασης του νεαρού ασθενή. Η βελτίωση αντιστράφηκε όταν εξαντλήθηκε το ένζυμο, αλλά επανήλθε όταν χορηγήθηκε ένζυμο εκ νέου. Δεύτερη διακοπή της θεραπείας και πάλι λόγω εξάντλησης του ενζύμου, προκάλεσε μείωση στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, παρόλο που αυτή τη φορά η μείωση δεν ήταν τόσο μεγάλη όσο την πρώτη φορά. Στη συνέχεια η ποσότητα του ενζύμου ήταν επαρκής για τη διεξαγωγή μίας πιο μακροχρόνιας μελέτης για το συγκεκριμένο ασθενή. Η παρατεταμένη θεραπεία επέφερε μία σταθερή βελτίωση στην κατάσταση της υγείας του. Μετά από 2 χρόνια θεραπείας, οι τιμές της αιμοσφαιρίνης είχαν επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα, ενώ η ηπατομεγαλία και η σπληνομεγαλία είχαν αντιστραφεί σχεδόν ολοκληρωτικά από τον πρώτο κιόλας χρόνο, με τη γενικότερη υγεία του ασθενή να παρουσιάζει βελτιωμένη εικόνα. 17 χρόνια μετά την αρχική έγχυση, ο ασθενής είχε πλέον τη δική του οικογένεια, αποδεικνύοντας ότι η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τη ζωή ασθενών με νόσο Gaucher τύπου I.⁵⁴

Το 1991 ο Οργανισμός Τροφίμων και Ποτών των Ηνωμένων Πολιτειών "Food and Drug Administration" ενέκρινε το Ceredase™ [αlglucerase- την πλακουντιακή γλυκοκερεβροζιδάση (placentally-derived, macrophage-targeted glucocerebrosidase)] για τη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης της νόσου Gaucher στις Ηνωμένες Πολιτείες, ενώ ακολούθησε η έγκριση του φαρμάκου και σε δέκα Ευρωπαϊκές χώρες.

Το 1992 ξεκίνησαν οι κλινικές μελέτες με τη δεύτερη γενιά της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης, την ανασυνδυασμένη μορφή της γλυκοκερεβροζιδάσης με στόχο τα μακροφάγα. Το ανασυνδυασμένο ένζυμο Cerezyme® (imiglucerase/ /ιμιγλουκεράση) εγκρίθηκε για τη θεραπεία της νόσου Gaucher τύπου I το 1994 στις Ηνωμένες Πολιτείες και το 1997 στην Ευρώπη.⁴⁴ Το 2003 οι θεραπευτικές ενδείξεις επεκτάθηκαν και πλέον περιλαμβάνουν τη χρήση του Cerezyme® και για τη θεραπεία ασθενών με νόσο Gaucher τύπου III, οι οποίοι παρουσιάζουν κλινικά σημαντικές μη



νευρολογικές εκδηλώσεις της νόσου.⁵²

Το Cerezyme[®] είναι ένα ανάλογο του ανθρώπινου ενδοκυτταρικού γλυκοπρωτεϊνικού ενζύμου β-γλυκοκερεβροζιδάση, που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Όπως και η φυσική γλυκοκερεβροζιδάση, η ιμιγλουκεράση καταλύει την υδρόλυση του γλυκολιπιδίου γλυκοκερεβροζίδιο, μέσα στα λυσοσώματα των κυττάρων της αλληλουχίας μονοκυττάρων/μακροφάγων. Η τελική ομάδα σακχάρου υφίσταται κατεργασία με τα ένζυμα σιαλιδάση (sialidase), β-γαλακτοζιδάση (β-galactosidase) και β-N-ακετυλογλυκοζαμινιδάση (β-N-acetylglucosaminidase) για να αποκαλυφθούν τα κατάλοιπα μαννόζης. Τα τροποποιημένα κατάλοιπα της ιμιγλουκεράσης αναγνωρίζονται εκλεκτικά από ενδοκυτταρικούς υδρογονανθρακικούς υποδοχείς στα μονοκύτταρα/μακροφάγα.⁴⁴

Ως κριτήρια για τη χορήγηση θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης θεωρούνται: α) η ογκώδης ηπατοσπληνομεγαλία και ο υπερσπληνισμός, β) η βαριά αναιμία, η ουδετεροπενία και η μεγάλη θρομβοπενία, γ) τα έντονα οστικά άλγη σε συνδυασμό με οξείες οστικές αποφρακτικές καταστάσεις, οι οστεονεκρώσεις, τα κατάγματα εξ αιτίας οστεοπόρωσης κ.ά. και δ) η πνευμονική υπέρταση εξαιτίας πνευμονικής διήθησης από τη νόσο ή/και ηπατοπνευμονικού συνδρόμου.

11.3.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΝΖΥΜΙΚΗΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Ήδη από τα πρώτα χρόνια θεραπείας ασθενών με νόσο Gaucher τόσο με την αλγλουκεράση (αlglucerase) όσο και με την ιμιγλουκεράση, η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης αποτέλεσε σημαντικό τμήμα της θεραπευτικής φροντίδας που απαιτείται να λαμβάνουν οι ασθενείς με νόσο Gaucher.

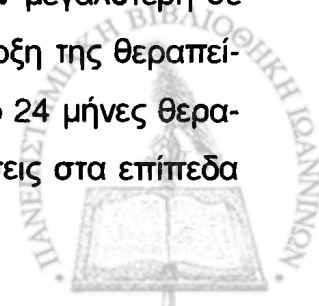
Στην πρώτη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (Grabowski et al, 1998) αναφέρεται ότι οι ασθενείς με ηπατομεγαλία εμφανίζουν μείωση του όγκου του ήπατος κατά 16-20% (ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι του σπλήνα), ενώ ο όγκος του σπλήνα μειώνεται κατά 40-50%. Ασθενείς με αναιμία εμφανίζουν αύξηση στις τιμές της αιμοσφαιρίνης· σε ποσοστό 40% των ασθενών τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης γίνονται φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά. Ασθενείς με ήπια θρομβοπενία αποκτούν φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων, ενώ σε ασθενείς με βαριά θρομβοπενία (<40.000/cc) οι τιμές των αιμοπεταλίων διπλασιάζονται. Με κάποιες εξαιρέσεις, οι αλλαγές στον αριθμό



των αιμοπεταλίων συμβαίνουν με πιο βραδύ ρυθμό από τις αλλαγές στη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης· ουσιαστικές ανταποκρίσεις όσον αφορά τα αιμοπετάλια μπορεί να καθυστερήσουν μέχρι και 24 μήνες και πιθανόν η καθυστέρηση αυτή να σχετίζεται με τον αρχικό όγκο του σπλήνα. Ασθενείς με σπλήνα διογκωμένο κατά 20 φορές σε σχέση με τον αναμενόμενο όγκο για το συγκεκριμένο βάρος του σώματός τους, μπορεί να έχουν άμεσες ανταποκρίσεις στην ενζυμική θεραπεία, μέχρι τη στιγμή που θα μειωθεί ο όγκος του σπλήνα σε λιγότερο από 10 φορές από τον κανονικό όγκο.⁵⁵

Σε πιο πρόσφατη μελέτη-ανασκόπηση (Weinreb et al, 2002), βασισμένη σε δεδομένα από το Μητρώο της νόσου Gaucher, αναφέρονται ανάλογα αποτελέσματα. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατομεγαλία (όγκος ήπατος μεγαλύτερος από 1,25 και μικρότερος από 2,5 φορές από το φυσιολογικό όγκο), ο όγκος του ήπατος μειώθηκε σε μικρότερο από 1,25 φορές του φυσιολογικού μετά από 24 μήνες θεραπείας στο 50% των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και στο 58% των ασθενών που δεν είχαν. Σε ασθενείς με βαριά ηπατομεγαλία, η παραπάνω μείωση παρατηρήθηκε μόνο σε 1 ανά 17 ασθενείς “χωρίς σπλήνα” και σε 1 ανά 11 ασθενείς “με σπλήνα”. Στα επόμενα χρόνια θεραπείας δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις στον όγκο του ήπατος. Όσον αφορά τη σπληνομεγαλία, όσο μεγαλύτερος ήταν ο βαθμός της διόγκωσης στην έναρξη της θεραπείας, τόσο μεγαλύτερη ήταν η μέση ποσοστιαία μείωση του όγκου του σπλήνα με τη θεραπεία. Σε ποσοστό 51% των ασθενών με μέτρια σπληνομεγαλία (όγκος σπλήνα μεγαλύτερος από 5 και μικρότερος από 15 φορές από το φυσιολογικό όγκο) μετά από 24 μήνες ο όγκος του σπλήνα ήταν μικρότερος από 5 φορές του φυσιολογικού. Το αντίστοιχο ποσοστό για ασθενείς με σοβαρή σπληνομεγαλία (σπλήνας > 15 φορές του φυσιολογικού) ήταν μόλις 4%. Για τα επόμενα 3 έως 5 χρόνια οι περαιτέρω μειώσεις ήταν μικρές.

Τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης αυξάνουν σημαντικά τους πρώτους 6 μήνες· μικρότερη είναι η αύξηση στους 6-12 μήνες, ενώ φαίνεται ότι τα επίπεδα να σταθεροποιούνται μεταξύ των 12 και 24 μηνών θεραπείας. Η απόλυτη αύξηση στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης στους 24 μήνες ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που είχαν πιο βαριάς μορφής αναιμία κατά την έναρξη της θεραπείας. Η ήπια αναιμία παρέμενε σε κάποιους ασθενείς μετά από 24 μήνες θεραπείας. Ανεξάρτητα από την κατάσταση του σπλήνα, οι αυξήσεις στα επίπεδα

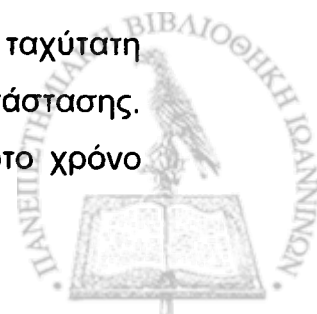


της αιμοσφαιρίνης διατηρήθηκαν ή βελτιώθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία για 3 έως 5 χρόνια. Ποσοστό 54% των ασθενών με άθικτο σπλήνα και αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων από 60.000 μέχρι $<120.000/\text{mm}^3$, απέκτησε φυσιολογικές τιμές μετά από 24 μήνες θεραπείας, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για εκείνους που οι αρχικές τιμές ήταν $<60.000/\text{mm}^3$ ήταν 16% (κατά μέσο όρο οι τιμές στους 24 μήνες θεραπείας διπλασιάστηκαν σε σχέση με τις αρχικές τιμές). Το 88% των ασθενών χωρίς σπλήνα είχαν φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων μετά από 24 μήνες θεραπείας. Τα αποτελέσματα διατηρήθηκαν για τα επόμενα 3 έως 5 χρόνια θεραπείας.⁵⁶

Σε αντίθεση με την ανταπόκριση των σπλαγχνικών συστημάτων στη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, η ανταπόκριση του σκελετικού συστήματος φαίνεται να είναι πιο βραδεία και να υπολείπεται, όπως προκύπτει από τις πρώτες εμπειρίες με τη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση του 1998 αναφέρει ότι έχουν σημειωθεί υποκειμενικές βελτιώσεις στη σοβαρότητα, τη συχνότητα και τη διάρκεια των επίπονων οστικών κρίσεων, ακόμα και στον πρώτο χρόνο θεραπείας, αλλά και περιπτώσεις όπου ακόμα και μετά από 3 χρόνια συνεχούς θεραπείας δεν έχουν σταματήσει τελείως οι κρίσεις. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι μετά από ένα χρόνο θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης δεν συμβαίνουν νέες κακώσεις στα οστά, αλλά -ακόμα και σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης- έχουν παρατηρηθεί κατάγματα στα σημεία παλιών κακώσεων.⁵⁵

Η ανασκόπηση του 2002 αναφέρει ότι το 44% των ασθενών με χρόνια οστικό άλγος ήταν ελεύθεροι πόνων μετά από ένα χρόνο θεραπείας. Το ποσοστό αυτό το δεύτερο χρόνο αυξήθηκε στο 56%. Ένας μικρός αριθμός ασθενών εμφάνισε για πρώτη φορά πόνους στα οστά κατά τη διάρκεια του δεύτερου χρόνου θεραπείας, οι ασθενείς αυτοί όμως ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία από τους ασθενείς που δεν υπέφεραν από οστικούς πόνους. Το 82% των ασθενών με ιστορικό οστικών κρίσεων (προ-θεραπείας) δεν παραπονέθηκε για νέες κρίσεις κατά τον πρώτο χρόνο θεραπείας. Για το δεύτερο χρόνο θεραπείας το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 94%.⁵⁶

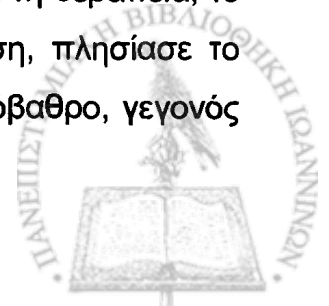
Έχουν αναφερθεί αποτελέσματα, τα οποία δείχνουν ταχύτατη ανταπόκριση του μυελού των οστών στη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης. Σε κάποιους ασθενείς η βελτίωση στο μυελό των οστών τον πρώτο χρόνο



θεραπείας ανιχνεύτηκε με MRI. Οι γρήγορες βελτιώσεις στον μυελό των οστών που παρατηρήθηκαν αποτελούν πρόκληση για την πεποίθηση ότι οι σκελετικές ανταποκρίσεις στην ενζυμική θεραπεία είναι πιο αργές από τις σπλαγχνικές. Αυτό μάλιστα ενισχύεται από την παρατήρηση ότι σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή, οι αιματολογικές ανταποκρίσεις είναι ταχύτερες, γεγονός που συνιστά άμεση επίδραση της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης στο μυελό των οστών.⁵⁷

Δυστυχώς τα αποτελέσματα όσον αφορά την ανταπόκριση των οστών στη θεραπεία δεν μπορούν να γενικευθούν, καθώς φαίνεται να είναι πολλοί και διάφοροι οι παράγοντες που καθορίζουν το βαθμό επίδρασης της θεραπείας στα οστά (όπως για παράδειγμα οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των οστικών προβλημάτων). Μία γενική διαπίστωση είναι ότι οι ανταποκρίσεις είναι ταχύτερες στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες.⁵⁵

Όσον αφορά τη σωματική ανάπτυξη των παιδιών με νόσο Gaucher, γίνεται αποδεκτό ότι η καθυστέρηση στη σωματική ανάπτυξη είναι κυρίαρχο κλινικό χαρακτηριστικό της νόσου Gaucher τύπου I και ότι η συχνότητα της καθυστέρησης έναρξης της εφηβείας είναι υψηλή.⁵⁸ Μία από τις πρώτες (ενδεικτικές) μελέτες για την επίδραση της ενζυμικής θεραπείας στη σωματική ανάπτυξη των παιδιών αφορά την αλγλουκεράση (Kaplan et al, 1996). Μία από τις παρατηρήσεις της μελέτης είναι ότι η ταχύτητα σωματικής ανάπτυξης αυξήθηκε δραματικά με τη θεραπεία, σε όλες τις ηλικίες, στα περισσότερα παιδιά που είχαν σωματική ανάπτυξη κάτω του φυσιολογικού. Η βελτίωση στην ανάπτυξη σε κάποιους ασθενείς παρατηρήθηκε μόλις λίγους μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, ενώ σε άλλους μετά από 1 έως 2½ χρόνια. Τα περισσότερα από τα παιδιά που είχαν φυσιολογική ανάπτυξη, μετά την έναρξη θεραπείας με αλγλουκεράση είχαν απρόσμενη επιτάχυνση του ρυθμού ανάπτυξης. Η προσθήκη στο σκεύασμα της αλγλουκεράσης μικρής ποσότητας ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (human chorionic gonadotropin) δεν φαίνεται να αποτελεί την αιτία για τη βελτίωση της σωματικής ανάπτυξης, καθώς κανένα από τα παιδιά δεν είχε πρόωρη εφηβεία. Μετά τη θεραπεία, το ύψος των περισσότερων παιδιών με σωματική καθυστέρηση, πλησίασε το αναμενόμενο ύψος για το οικογενειακό και γενετικό τους υπόβαθρο, γεγονός με ιατρική αλλά και κοινωνική σημασία για τα παιδιά.⁵⁹



Μία πιο πρόσφατη μελέτη σχετικά με την επίδραση της ιμιγλουκεράσης στη σωματική ανάπτυξη των παιδιών με νόσο Gaucher (Kauli et al, 2000) επιβεβαιώνει το γεγονός ότι η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης επιδρά στην επίτευξη φυσιολογικής σωματικής ανάπτυξης στη παιδική ηλικία και πολύ πιθανά στη φυσιολογική έναρξη της εφηβείας. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αποκατάσταση μίας φυσιολογικής μεταβολικής κατάστασης μέσω της ενζυμικής θεραπείας. Επίσης παρατηρήθηκε ότι το όφελος της ενζυμικής θεραπείας ήταν σταθερό και προοδευτικό – όσο μεγαλύτερη η περίοδος θεραπείας τόσο μεγαλύτερη και η βελτίωση στις παραμέτρους ανάπτυξης. Παρόλο που υπάρχουν δεδομένα ενισχυτικά της άποψης ότι η εξέλιξη της νόσου Gaucher γίνεται λιγότερο προοδευτική όσο αυξάνει η ηλικία των ασθενών και ότι έχει μία τάση να σταθεροποιείται, για τους νεαρούς ασθενείς η φυσιολογική σωματική ανάπτυξη και η εφηβεία είναι μεγάλης ψυχοκοινωνικής σημασίας και η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης συνεισφέρει σε μεγάλο βαθμό στη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.⁵⁸

Οι αναφορές για πνευμονολογικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με νόσο Gaucher αυξάνονται με το πέρασμα του χρόνου (αν και η συχνότητα παραμένει αρκετά χαμηλή). Η συμμετοχή των πνευμόνων, η οποία σχετίζεται με τη νόσο Gaucher, είναι πολύπλοκη και η επίδραση της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης δεν είναι ξεκάθαρη. Σε πρόσφατη μελέτη των Mistry et al αναφέρεται ότι η πρόγνωση της πνευμονικής υπέρτασης στη νόσο Gaucher βελτιώθηκε σημαντικά με την ενζυμική θεραπεία. Η συχνότητα της ήπιας πνευμονικής υπέρτασης μειώθηκε σε μεγάλο βαθμό σε ασθενείς που έπαιρναν θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, σε σύγκριση με ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία. Σε δύο ασθενείς με βαριάς μορφής πνευμονική υπέρταση, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του RVSP μετά από 2 και 10 χρόνια μονοθεραπείας αντίστοιχα. Σε πολλούς ασθενείς η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, σε συνδυασμό ή όχι με αγγειοδιασταλτικά ή/και κουμαδίνη (coumadin), οδήγησε σε εντυπωσιακή λειτουργική βελτίωση, η οποία σημειώθηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών και συχνά προηγήθηκε της μείωσης του RVSP. Η ανταπόκριση βέβαια των ασθενών στη θεραπεία ποικίλει και πιθανά να είναι απαραίτητη η εξατομίκευση της δοσολογίας για την επίτευξη του βελτίστου αποτελέσματος.²⁶

Τα θεαματικά συνολικά αποτελέσματα της θεραπείας ενζυμικής



υποκατάστασης ήταν ισχυρό κίνητρο για τη δοκιμή του Cerezyme® σε ασθενείς με νευρολογική νόσο, παρόλο που υπήρχε το θεωρητικό πρόβλημα ότι το ενδοφλέβια χορηγούμενο ένζυμο πιθανά δεν περνάει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Στην περίπτωση ασθενών με τον τύπο II της νόσου, έγινε νωρίς αντιληπτή η αναποτελεσματικότητα της ενζυμικής θεραπείας στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ακόμα και υψηλές δόσεις του ενζύμου δεν μπορούσαν να εμποδίσουν τη νευρολογική εξέλιξη της νόσου. Σε ασθενείς με χρόνια νευροπαθητική νόσο Gaucher (τύπο III) η πρώτη χορήγηση του ενζύμου έγινε το 1995. Δημοσιευμένες παρατηρήσεις αλλά και ανέκδοτες αναφορές οδηγούν στην υπόθεση ότι το Cerezyme® μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να μετριάσει τις μη-μυοκλονικές εκδηλώσεις της νόσου Gaucher τύπου III. Βέβαια το καθαρό αποτέλεσμα της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης στις πιο κοινές νευρολογικές εκδηλώσεις της νόσου είναι δύσκολο να προσδιορισθεί.⁶⁰

Δεδομένα γύρω από τη χορήγηση θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης σε ασθενείς με νόσο Gaucher τύπου III, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι, σε σύγκριση με τη φυσική ιστορία των ασθενών αυτών και τη βαριά κλινική τους εικόνα χωρίς θεραπεία, η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης βελτιώνει την υγεία και την ποιότητα ζωής των ασθενών.⁶¹

Αναφορικά με την αμφιλεγόμενη επίδραση της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης σε ασθενείς με νευρολογική νόσο, η Ευρωπαϊκή Ομάδα Εργασίας για τη Νόσο Gaucher (European Working Group on Gaucher Disease) εξέδωσε το 2001 κατάλληλες θεραπευτικές οδηγίες.⁶²

11.3.3 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται σε ποσοστό 15% των ασθενών που λαμβάνουν ενζυμική θεραπεία. Τα μισά από αυτά τα περιστατικά οφείλονται στην ανοσοσφαιρίνη G (immunoglobulin G-mediated) και περιλαμβάνουν ουρτικάρια, φαγούρα, ναυτία, διάρροια, μυϊκούς πόνους και άλλα λιγότερο συχνά επεισόδια. Σε γενικές γραμμές, τα περιστατικά αυτά αντιμετωπίζονται εύκολα με αντιισταμινικά και δεν οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας. Σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχουν παρατηρηθεί μακροπρόθεσμες (περίπου 10 χρόνων) ανεπιθύμητες συνέπειες ή νοσήματα από ανοσοσυμπλέγματα (immune complex disease).⁴¹



Οι πρόσφατες συστάσεις της ομάδας International Collaborative Gaucher Group αναφορικά με τον έλεγχο για την εμφάνιση αντισωμάτων, δεν θεωρούν απαραίτητο τον έλεγχο ρουτίνας για αντισώματα ανοσοσφαιρίνης G (IgG), καθώς μόνο ένα ποσοστό περίπου 15% των ασθενών που βρίσκεται σε θεραπεία με ιμιγλουκεράση αναπτύσσει αντισώματα IgG, συνήθως μέσα στους πρώτους 6 μήνες θεραπείας και σπανιότερα μετά τους 12 μήνες (το αντίστοιχο ποσοστό με την αλγλουκεράση ήταν 13%). Στις περισσότερες περιπτώσεις τα αντισώματα αυτά έχουν ελάχιστη κλινική επίδραση, είτε με τη μορφή εξουδετέρωσης της ενζυμικής δραστηριότητας, είτε ως αιτία για αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην έγχυση. Ένα δείγμα ορού πριν την έναρξη της θεραπείας και ένα δείγμα στους 6 μήνες θεραπείας, πρέπει να λαμβάνονται, να φυλάσσονται και να εξετάζονται μόνο όταν κάτι τέτοιο ενδείκνυται κλινικά, δηλαδή αν παρατηρηθεί ανεπιθύμητη ενέργεια με υποψία ότι οφείλεται σε ανοσολογική αντίδραση, ή αν υπάρχει μείωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας δι' ενζυμικής υποκατάστασης.⁵³

11.3.4 ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Καθώς η νόσος Gaucher είναι μία πολυσυστηματική, χρόνια και ετερογενής νόσος, απαιτείται εξατομίκευση του θεραπευτικού σχεδιασμού, με βάση την κλινική κατάσταση κάθε ασθενούς. Πολλές μεταβλητές πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρότητας και του ρυθμού εξέλιξης της νόσου καθώς και της επίδρασης των εκδηλώσεων της νόσου στην ποιότητα ζωής του ασθενούς. Η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης είναι η προτεινόμενη θεραπεία για συμπτωματικούς ασθενείς με μη νευροπαθητική νόσο Gaucher (τύπος I) και με χρόνια νευροπαθητική νόσο Gaucher (τύπος III), οι οποίοι παρουσιάζουν κλινικά σημαντικές μη νευρολογικές εκδηλώσεις της νόσου. Γενικά, η συνιστώμενη αρχική δόση ιμιγλουκεράσης για ενήλικες και παιδιά υψηλού κινδύνου είναι 60U/kg σώματος κάθε 2 εβδομάδες, ενώ για ενήλικες χαμηλού κινδύνου η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει με 30 έως 45U/kg σώματος κάθε 2 εβδομάδες. Για το γιατρό που συνταγογραφεί τη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, η κλινική πρόκληση είναι η ανεύρεση της δόσης που θα επιτύχει και θα διατηρήσει το βέλτιστο κλινικό όφελος από τη θεραπεία για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Η πρόκληση αυτή αντιμετωπίζεται καλύτερα μέσα



στα πλαίσια ενός θεραπευτικού σχεδιασμού, ο οποίος θα προσδιορίζει συγκεκριμένους και βασισμένους σε αποδείξεις, ποσοτικούς και ποιοτικούς θεραπευτικούς στόχους.⁴⁸ Η δημιουργία ενός κατανοητού θεραπευτικού σχεδίου με τον ορισμό συγκεκριμένων θεραπευτικών στόχων, είναι χρήσιμη όχι μόνο για την καθοδήγηση του θεράποντα γιατρού, των ειδικών συμβούλων και του νοσηλευτικού προσωπικού, αλλά και για την εκπαίδευση των ασθενών και των οικογενειών τους, τη θεμελίωση λογικών προσδοκιών και τη δημιουργία μίας σχέσης συνεργασίας/φροντίδας ανάμεσά τους.⁴⁹

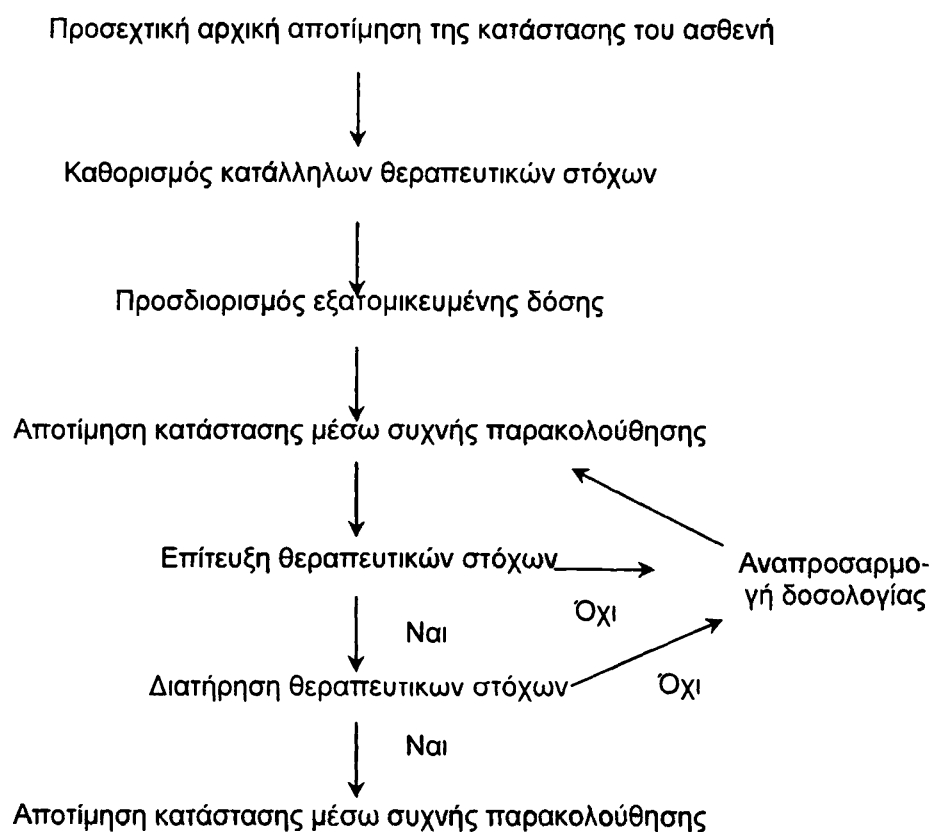
Μετά από μία αρχική περιεκτική κλινική εκτίμηση, προσδιορίζονται οι κατάλληλοι θεραπευτικοί στόχοι (αναφορικά με όλες τις εκδηλώσεις της νόσου) και επιλέγεται ένα αρχικό δοσολογικό σχήμα. Η επίτευξη και η διατήρηση των στόχων αυτών πρέπει στη συνέχεια να αξιολογούνται μέσω εξονυχιστικής, συνεχούς και συστηματικής παρακολούθησης, όπως προτείνεται από τη Διεθνή Συνεργατική Ομάδα Gaucher (International Collaborative Gaucher Group). Το θεραπευτικό σχέδιο μπορεί να θεωρηθεί επιτυχές μόνο όταν όλοι οι στόχοι έχουν επιτευχθεί και διατηρηθεί σε όλα τα προσβεβλημένα όργανα και συστήματα. Ο χρόνος που χρειάζεται για την επίτευξη των στόχων ποικίλει για κάθε σύστημα ή όργανο, συνήθως όμως απαιτούνται από 12 έως 36 μήνες θεραπείας.

Η επιτυχία ή αποτυχία στην επίτευξη και διατήρηση των θεραπευτικών στόχων πρέπει να καθορίζει τη χρονική στιγμή κατά την οποία ο θεράπων ιατρός θα σκεφτεί την προσαρμογή της δόσης. Οι αποφάσεις σχετικά με τη διαχείριση της δοσολογίας πρέπει να λαμβάνονται από γιατρούς που έχουν εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με νόσο Gaucher. Για παιδιά ή ασθενείς με βαριές εκδηλώσεις της νόσου, όπως πνευμονική ή καρδιακή συμμετοχή ή βαριά σκελετική νόσο, οι μειώσεις στη δοσολογία μετά από μία αρχική βελτίωση δεν είναι απαραίτητα συνετές και απαιτούν προσεκτική διερεύνηση. Ομοίως, η επανυποχώρηση από ένα στόχο που έχει ήδη επιτευχθεί δεν αποτελεί απαραίτητα ένδειξη για την ανάγκη αύξησης της δοσολογίας, έως ότου αποκλεισθούν άλλες καταστάσεις, οι οποίες δύνανται να παρεμβαίνουν (π.χ. αναιμία σε πάσχοντα από νόσο Gaucher, μπορεί να οφείλεται και σε απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό σύστημα).

Οι ποσοτικές ανταποκρίσεις πρέπει να αξιολογούνται μέσα στα πλαίσια της συνολικής κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Επίσης, πρέπει να

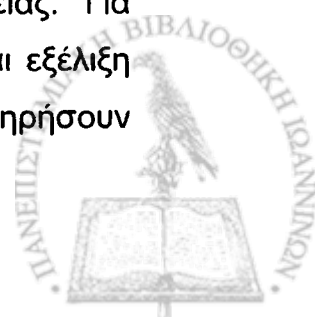


λαμβάνεται υπόψη η κατάσταση του ασθενούς στην έναρξη της θεραπείας και η ηλικία του ασθενή τη χρονική στιγμή της αλλαγής στη δοσολογία. Οι δύο τελευταίοι παράγοντες πρέπει να επηρεάζουν και την απόφαση αναφορικά με το μέγεθος της αλλαγής της δόσης (σε περίπτωση που υπάρξει αλλαγή). Ιδιαίτερα σε παιδιά που βρίσκονται στην ανάπτυξη, η σκέψη για μείωση της δόσης πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή. Γενικά, σε περιπτώσεις που πραγματοποιείται αλλαγή στη δοσολογία, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά για πιθανή αποτυχία στη διατήρηση των στόχων που έχουν ήδη επιτευχθεί, οπότε και θα χρειαστεί αύξηση της δόσης ή επαναφορά στο προηγούμενο δοσολογικό σχήμα.⁴⁸



Σχήμα: Σχηματικό διάγραμμα θεραπείας για τη νόσο Gaucher, στο οποίο έχουν ενσωματωθεί οι κατευθυντήριες οδηγίες αποτίμησης και παρακολούθησης, οι θεραπευτικοί στόχοι και η εξατομικευμένη θεραπεία.⁴⁹

Το γεγονός ότι η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης είναι εφ' όρου ζωής, καθιστά την ύπαρξη θεραπευτικών στόχων σημαντική για την ενθάρρυνση της συμμόρφωσης των ασθενών με το θεραπευτικό τους πρόγραμμα και την ελαχιστοποίηση των διακοπών της θεραπείας. Για πολλούς ασθενείς η διακοπή της θεραπείας μπορεί να συνεπάγεται εξέλιξη της νόσου· για την ακρίβεια, ελάχιστοι ασθενείς αναμένεται να διατηρήσουν



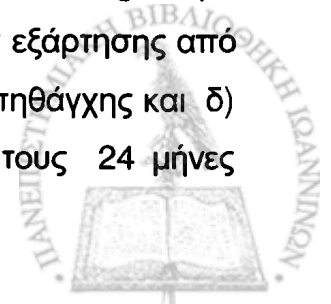
τους θεραπευτικούς τους στόχους για παρατεταμένο διάστημα εκτός θεραπείας. Από τη στιγμή που θα επιτευχθούν οι στόχοι, απαιτείται συνεχής συμμόρφωση στη θεραπεία, για τη μακροχρόνια διατήρηση των αποτελεσμάτων.⁴⁹

11.3.5 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Ο χρόνος που χρειάζεται κάθε ασθενής για να επιτύχει τους θεραπευτικούς του στόχους εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως ο ρυθμός εξέλιξης, η έκταση και η σοβαρότητα της νόσου. Επίσης, οι θεραπευτικοί στόχοι σε κάθε σύστημα ή όργανο ξεχωριστά μπορεί να επιτευχθούν με διαφορετικό ρυθμό. Για παράδειγμα, η βελτίωση στις αιματολογικές και σπλαχνικές παραμέτρους μπορεί να σημειωθεί μέσα στους πρώτους 12 μήνες θεραπείας, ενώ οι ανταποκρίσεις σε οστικές κακώσεις ή στην ανάπτυξη συχνά απαιτούν από 24 μέχρι και 60 μήνες θεραπείας.⁴⁸

Τον Οκτώβριο του 2003, πραγματοποιήθηκε στην Ολλανδία η συνάντηση των ειδικών από όλο τον κόσμο για τη θέσπιση των θεραπευτικών στόχων για τη θεραπεία της νόσου Gaucher (Global Experts Meeting on Therapeutic Goals for the Treatment of Gaucher Disease). Ένα διεθνές πάνελ ομιλητών με εκτεταμένη κλινική εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με νόσο Gaucher, συναντήθηκε με σκοπό τη συναινετική θέσπιση στόχων, με αναφορά σε κάθε οργανικό σύστημα. Βασισμένοι σε μια προκαθορισμένη αρμοδιότητα για συγκεκριμένη εκδήλωση της νόσου, κάθε ένας από τους συμμετέχοντες παρουσίασε μία περίληψη της αντίστοιχης ιατρικής βιβλιογραφίας (συμπεριλαμβανομένου δεδομένων από το Διεθνές Μητρώο της νόσου Gaucher), μία ανασκόπηση της προσωπικής του κλινικής εμπειρίας/αποτελεσμάτων και πρότεινε μία σειρά θεραπευτικών στόχων. Μετά από συζήτηση σχεδιασμένη ώστε να συμπεριλάβει τη συνολική κλινική εμπειρία όλων των ομιλητών, προέκυψαν ομόφωνα οι θεραπευτικοί στόχοι, οι οποίοι αναφέρονται διεξοδικά παρακάτω.⁴⁹

Όσον αφορά την αναιμία, οι θεραπευτικοί στόχοι είναι οι ακόλουθοι: α) αύξηση της τιμής της αιμοσφαιρίνης σε 12 έως 24 μήνες στα 11.0g/dL για γυναίκες και παιδιά και 12.0g/dL για άνδρες· β) εξάλειψη της εξάρτησης από μετάγγιση αίματος· γ) μείωση της κόπωσης, δύσπνοιας και στηθάγχης και δ) διατήρηση των βελτιωμένων επιπέδων αιμοσφαιρίνης μετά τους 24 μήνες



θεραπείας.

Για τη θρομβοπενία, οι θεραπευτικοί στόχοι είναι: α) για όλους τους ασθενείς, αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας, ικανή να αποτρέψει χειρουργική, γυναικολογική ή ευκαιριακή αιμορραγία· β) για ασθενείς που έχουν υποστεί σπληνεκτομή, φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων μέσα σε ένα χρόνο θεραπείας· γ) για ασθενείς με άθικτο σπλήνα και μέτρια θρομβοπενία, αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων κατά 1.5 με 2 φορές μέσα στον πρώτο χρόνο θεραπείας και προσέγγιση των κατώτατων φυσιολογικών τιμών στο δεύτερο· δ) για ασθενείς με άθικτο σπλήνα και βαριά θρομβοπενία, αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων κατά 1.5 φορά τον πρώτο χρόνο θεραπείας και συνεχιζόμενη ελαφρά αύξηση μεταξύ των ετών 2 έως 5 (διπλασιασμός το δεύτερο χρόνο), χωρίς ωστόσο, να αναμένονται φυσιολογικές τιμές. Επίσης, πρέπει να αποφεύγεται η σπληνεκτομή (η οποία μπορεί να είναι απαραίτητη κατά τη διάρκεια αιμορραγικών επεισοδίων που απειλούν τη ζωή) και να επιδιώκεται η διατήρηση σταθερών επιπέδων αιμοπεταλίων για τη μείωση των κινδύνων αιμορραγίας, αφού έχει επιτευχθεί η μέγιστη ανταπόκριση.

Για την ηπατομεγαλία, στόχος είναι η μείωση και η διατήρηση του όγκου του ήπατος σε 1.0- 1.5 φορές του φυσιολογικού· η μείωση αυτή αφορά το 20- 30% για το πρώτο με δεύτερο έτος και το 30- 40% για το τρίτο έως πέμπτο έτος θεραπείας.

Για τη σπληνομεγαλία: α) μείωση και διατήρηση του όγκου του σπλήνα σε λιγότερο από 2 έως 8 φορές του φυσιολογικού· β) μείωση του όγκου του σπλήνα κατά 30-50% για το πρώτο έτος και κατά 50-60% για το δεύτερο έως πέμπτο έτος· γ) ανακούφιση των συμπτωμάτων που οφείλονται στη σπληνομεγαλία, όπως διάταση κοιλίας, αίσθημα γρήγορου κορεσμού και νέα έμφρακτα σπληνός· και δ) εξάλειψη του υπερσπληνισμού.

Όσον αφορά τα οστά, οι θεραπευτικοί στόχοι είναι: α) μείωση ή εξάλειψη του οστικού πόνου μέσα στα πρώτα 2 χρόνια· β) αποτροπή οστικών κρίσεων· γ) αποτροπή οστεονέκρωσης, καταστροφής αρθρώσεων και αστάθειας συνδέσμων και δ) βελτίωση της οστικής «μεταλλικής» πυκνότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς, με επίτευξη φυσιολογικής ή ιδανικής οστικής μάζας τη στιγμή της σκελετικής ωρίμανσης και αύξηση της οστικής πυκνότητας σε φλοιό και δοκίδες μέσα σε δύο χρόνια και σε ενήλικες αύξηση



της οστικής πυκνότητας σε 3 έως 5 έτη θεραπείας.

Ο στόχος για τη σωματική ανάπτυξη των παιδιατρικών ασθενών είναι η επίτευξη φυσιολογικής ανάπτυξης, έτσι ώστε ο ασθενής να αποκτήσει μέσα σε 3 έτη θεραπείας φυσιολογικό ύψος, σύμφωνα με τα πληθυσμιακά πρότυπα και φυσιολογική έναρξη της εφηβείας.

Αναφορικά με την πνευμονική συμμετοχή, σκοπός είναι: α) αντιστροφή του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου και της εξάρτησης από οξυγόνο· β) βελτίωση της πνευμονικής υπέρτασης (με θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης και συμπληρωματικές-βοηθητικές θεραπείες)· γ) βελτίωση της λειτουργικής απόδοσης και αντοχής· δ) αποφυγή ταχείας επιδείνωσης της πνευμονικής νόσου και ξαφνικού θανάτου και ε) αποφυγή πνευμονικής νόσου με έγκαιρη έναρξη θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης και αποφυγή σπληνεκτομής.

Για τη λειτουργική υγεία (functional health) και τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής (QOL) των ασθενών, οι στόχοι είναι: α) η εξαφάνιση ή η μείωση του πόνου, της δυσανεξίας και της κόπωσης· β) η βελτίωση ή η αποκατάσταση της φυσικής λειτουργίας για τις καθημερινές δραστηριότητες και γ) η βελτίωση των βαθμών (scores) σε σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα – χρησιμοποιώντας ένα αξιόπιστο «εργαλείο» για την ποιότητα ζωής— μέσα σε 2 έως 3 χρόνια ή και λιγότερο, ανάλογα με το «φορτίο» της νόσου, με προσαρμογές βασισμένες στην ηλικία και το φύλο, αποκλείοντας τις επιδράσεις υποδεέστερων νοσημάτων.

Ποσοτικοί στόχοι για τους βιοχημικούς δείκτες δεν αναφέρονται, καθώς δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για κλινικούς συσχετισμούς. Για τη λήψη κλινικών αποφάσεων, οι αλλαγές σε βιολογικούς δείκτες πρέπει να είναι σταθερές κατά τη διάρκεια του χρόνου και να αξιολογούνται σχετικά με τις τάσεις σε άλλες παραμέτρους των οργανικών συστημάτων. Η χιτοτριουσιδάση του ορού, το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης και η ανθεκτική στο τρυγικό οξύ όξινη φωσφατάση μπορεί να φανούν χρήσιμοι παράμετροι στις κλινικές παρατηρήσεις κατά την παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ασθενών στη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης. Η χρήση άλλων βιολογικών δεικτών, όπως της πρωτεΐνης LAMP (lysosomal-associated membrane protein), του διαλυτού CD163 και της χημοκίνης CCL18, τελούν ακόμη υπό έρευνα.⁴⁸

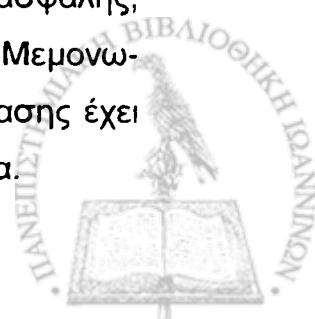


11.3.6 ΚΑΤ' ΟΙΚΟΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ένας ολοένα αυξανόμενος αριθμός ασθενών πασχόντων από διάφορες σοβαρές ασθένειες λαμβάνει θεραπεία κατ' οίκον (ενδοπεριτοναϊκή κάθαρση, χημειοθεραπεία, παρεντερική διατροφή και χορήγηση ενδοφλέβιων αντιβιοτικών, γ-σφαιρίνης, αίματος, ηπαρίνης και παράγοντα VIII). Μολονότι τέτοιες θεραπείες σχετίζονται με κάποιο κίνδυνο επιπλοκών, είναι κατάλληλες για θεραπεία στο σπίτι. Μερικά από τα μεγάλα πλεονεκτήματα της θεραπείας στο σπίτι είναι η ικανότητα να διατηρείται ένας σχεδόν φυσιολογικός τρόπος ζωής —που συμπεριλαμβάνει εργασία ή παρακολούθηση σχολείου, ένα άνετο και προσωπικό περιβάλλον—, η δυνατότητα επιλογής από τον ασθενή της πιο κατάλληλης ώρας για τη θεραπεία και η καλύτερη σχέση κόστους αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness). Με κατάλληλη επιλογή των ασθενών, βασική εκπαίδευση και περιοδική παρακολούθηση, καθώς και με την έλευση διαφόρων ειδικών συσκευών, η ενδοφλέβια θεραπεία στο σπίτι έχει γίνει πιο εφικτή για βαριά πάσχοντες ασθενείς, που υπό άλλες συνθήκες θα έπρεπε να νοσηλεύονται στο νοσοκομείο για μεγάλες χρονικές περιόδους. Παρόλο που αρχικά η προσέγγιση αυτή αφορούσε ενήλικες ασθενείς, πρόσφατες αναφορές έχουν δείξει ότι μπορεί να εφαρμοσθεί και σε παιδιά.

Η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης για τη νόσο Gaucher φαίνεται να αποτελεί ένα ιδανικό υποψήφιο για ενδοφλέβια θεραπεία στο σπίτι. Η θεραπεία με αλγλουκεράση/ιμιγλουκεράση είναι πολύ ασφαλής και πρακτικά ελεύθερη από σημαντικές επιπλοκές. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς είναι κλινικά σταθεροί και συνεπώς δεν χρειάζονται συχνή εξέταση από γιατρό. Σε κάποιους ασθενείς, ιδίως παιδιά, η επαφή με άλλους ασθενείς με διάφορες κακοήθεις νόσους μπορεί να δημιουργήσει επιπρόσθετους φόβους. Επίσης σημαντική είναι η μείωση του συνολικού κόστους της θεραπείας, καθώς η αλγλουκεράση είναι ένα από τα πιο ακριβά φάρμακα.

Μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 1993 σε 33 ασθενείς με νόσο Gaucher, αφορούσε χαμηλής δόσης θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης (συνολική δόση 30 IU/kg/μήνα, σε τρεις ισόποσες δόσεις 3 φορές ανά εβδομάδα) και έδειξε ότι η ενδοφλέβια θεραπεία στο σπίτι ήταν ασφαλής, εφικτή και αποδεκτή από τους ασθενείς και τις οικογένειές τους.⁵⁰ Μεμονωμένες περιπτώσεις⁵¹ στις οποίες η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης έχει πραγματοποιηθεί στο σπίτι, έχουν δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα.



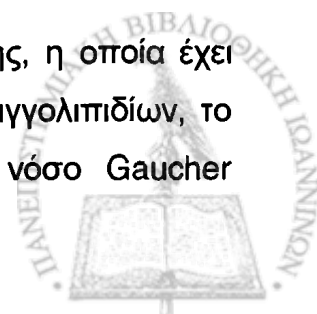
11.4 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΙΩΣΗΣ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΟΣ

Καθώς η συσσώρευση του γλυκοζυλοκεραμιδίου οφείλεται σε μη ισορροπία μεταξύ των ρυθμών σύνθεσης και αποικοδόμησής του, αναπτύχθηκε μία εναλλακτική θεραπευτική στρατηγική, η οποία χαρακτηρίζεται ως θεραπεία μείωσης υποστρώματος (Substrate Reduction Therapy). Μέσω της μείωσης του ρυθμού σύνθεσης του υποστρώματος σε ασθενείς με νόσο Gaucher, θα μπορούσε να επιτευχθεί η κάθαρση του συσσωρευμένου γλυκοσφιγγολιπιδίου, ακόμα και με τη χαμηλή δραστηριότητα της υπολειπόμενης ενδογενούς γλυκοκερεβροσιδάσης. Η *N*-βουτυλοδεοξυνογιριμυκίνη (*N*-butyldeoxynojirimycin) είναι αναστολέας της συνθάσης του γλυκοζυλοκεραμιδίου (της κεραμιδο-ειδικής γλυκοζυλοτρανσφεράσης/ ceramide-specific glucosyltransferase), που ξεκινάει το βιοσυνθετικό μονοπάτι των γλυκοσφιγγολιπιδίων και καταλύει το σχηματισμό του γλυκοκερεβροσιδίου.

Πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε ένα *in vitro* μοντέλο της νόσου Gaucher έδειξαν ότι η *N*-βουτυλοδεοξυνογιριμυκίνη εμπόδισε τη λυσοσωμική αποθήκευση του γλυκοκερεβροσιδίου, για το λόγο αυτό προτάθηκε για κλινική χρήση σε γλυκοσφιγγολιπιδικά νοσήματα. Η ουσία αυτή, όταν εξετάζεται σε ζωικά μοντέλα των νόσων αποθήκευσης γλυκοσφιγγολιπιδίων, μειώνει το αποθηκευμένο υλικό και καθυστερεί την έναρξη και εξέλιξη των εκδηλώσεων της νόσου.

Η *N*-βουτυλοδεοξυνογιριμυκίνη χορηγείται κατόπιν αδείας στην Ευρώπη, τις Ηνωμένες Πολιτείες και το Ισραήλ δια την από του στόματος θεραπεία της ήπιας έως μέτριας μορφής της νόσου Gaucher τύπου I, για περιπτώσεις για τις οποίες η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης δεν είναι κατάλληλη. Οι εγκεκριμένες ενδείξεις για χρήση της *N*-βουτυλοδεοξυνογιριμυκίνης περιλαμβάνουν: α) την από του στόματος θεραπεία της ήπιας έως μέτριας μορφής της νόσου Gaucher τύπου I, β) τη χρήση μόνο για τη θεραπεία ασθενών για τους οποίους η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης δεν είναι κατάλληλη (unsuitable), γ) την καθοδήγηση της θεραπείας από γιατρούς με γνώση και εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με νόσο Gaucher και δ) την αποφυγή χορήγησης σε παιδιά και εφήβους.

Σε αντίθεση με τη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, η οποία έχει ένα άμεσο κι ευθύ αποτέλεσμα στη διάσπαση των γλυκοσφιγγολιπιδίων, το σκεπτικό της θεραπείας μείωσης υποστρώματος για τη νόσο Gaucher

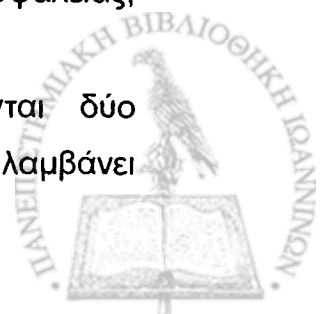


περιλαμβάνει τη μείωση της μεταφοράς ενδεχόμενου αποθηκευτικού υλικού στο σύστημα των μακροφάγων, μετά από τη φαγοκυττάρωση των εμμόρφων στοιχείων του αίματος. Η προσέγγιση αυτή υποστηρίχθηκε για πρώτη φορά από τον Radin και τους συνεργάτες του (πριν από περίπου 20 χρόνια). Με τη θεραπεία μείωσης υποστρώματος αναμένεται ότι περαιτέρω συσσώρευση των γλυκοσφιγγολιπιδίων θα μπορούσε να αποφευχθεί με την αναστολή της σύνθεσής τους στις μεμβράνες των νεοσχηματισμένων κυττάρων του αίματος ώστε να αποκατασταθεί η ισορροπία μεταξύ σχηματισμού και αποδόμησης και κατά συνέπεια να επιτραπεί η εξουδετέρωση του αποθηκευμένου υλικού από τη δραστηριότητα της υπολειπόμενης γλυκοκερεβροσιδάσης. Για το λόγο αυτό, η έναρξη του οφέλους της θεραπείας αναμένεται να είναι πιο αργή σε σύγκριση με τη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης.^{46,47}

11.5 ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η γονιδιακή θεραπεία φαίνεται να υπόσχεται μια πραγματική ίαση για ασθενείς με αθροιστικά λυσοσωμικά νοσήματα, προσφέροντάς τους μια ενδογενής πηγή του ενζύμου, με το να παρέχει ένα φυσιολογικό αντίγραφο του γονιδίου της ανεπαρκούς πρωτεΐνης. Πάνω από 4000 ασθενείς έχουν εγγραφεί σε περίπου 300 πρωτόκολλα γονιδιακής θεραπείας, τα οποία αφορούν σε γενετικά καθορισμένες πρωτεϊνικές ανεπάρκειες, όπως είναι η νόσος Gaucher, η X-φυλλοσύνδετη σοβαρά συνδεδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (X-linked severe combined immunodeficiency), η ανεπάρκεια της ορνιθινο-τρανσκαρβαμυλάσης (ornithine transcarbamylase deficiency) και η κυστική ίνωση (cystic fibrosis), καθώς και επίκτητες νόσοι, όπως ο καρκίνος, το σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (acquired immune deficiency syndrome), η αρθρίτιδα, η καρδιοαγγειακή νόσος κ.ά. Παρόλο που κάποια αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, υπάρχουν ακόμα πολλά εμπόδια που πρέπει να ξεπεραστούν, μέχρι να μπορέσει η γονιδιακή θεραπεία να εφαρμοσθεί κλινικά ευρέως σε κάθε νόσο. Τα εμπόδια αυτά περιλαμβάνουν την ικανοποιητική και συγκρατημένη (sustained) έκφραση του γονιδίου στον απαραίτητο κυτταρικό τύπο, ιστό ή/και στα δύο, καθώς και θέματα ασφάλειας, όπως αυτά προκύπτουν από τις διάφορες μελέτες.

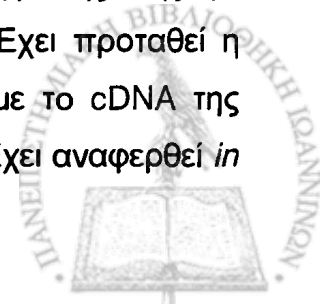
Για τις νόσους λυσοσωμικής αποθήκευσης, επιδιώκονται δύο διαφορετικές προσεγγίσεις της γονιδιακής θεραπείας. Η πρώτη περιλαμβάνει



την απευθείας μεταφορά των γονιδίων σε συγκεκριμένα όργανα, όπως το κεντρικό νευρικό σύστημα, με τη χρήση ιϊκών φορέων (viral vectors). Η δεύτερη προσέγγιση περιλαμβάνει γενετικά τροποποιημένα αρχέγονα αιμοποιητικά/βλαστικά κύτταρα από ασθενείς, για την παραγωγή του υπολείποντος ενζύμου (ή ενζύμων) και στη συνέχεια την επιστροφή των τροποποιημένων κυττάρων στον ασθενή, μέσω μεταμόσχευσης μυελού των οστών. Και οι δύο προσεγγίσεις είναι πολλά υποσχόμενες στα μελετημένα μοντέλα ζώων.³⁹

Επειδή η νόσος Gaucher μπορεί να θεραπευθεί με αντικατάσταση των ανεπαρκών αρχέγονων αιμοποιητικών (βλαστικών) κυττάρων του ασθενούς από γενετικά φυσιολογικά βλαστικά κύτταρα άλλου ατόμου, η διόρθωση της ανεπάρκειας στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα του ίδιου του ασθενή θα μπορούσε να είναι ένας αποδοτικός τρόπος για τη θεραπεία αυτής της νόσου. Ωστόσο, επειδή τα βλαστικά κύτταρα που παράγουν τη β-γλυκοζιδάση δεν θα είχαν το πλεονέκτημα της υπερπλασίας (proliferative advantage) έναντι των κυττάρων που δεν την παράγουν, η θεραπεία θα ήταν η αναμενόμενη μόνο κατά την περίπτωση που τα μη τροποποιημένα κύτταρα του ασθενούς (untransformed cells) θα ήταν τουλάχιστον μερικώς μειωμένα αριθμητικά (ablated) με χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία. Συνεπώς, μία λογική στρατηγική για τη θεραπεία της νόσου Gaucher θα μπορούσε να είναι ο διαχωρισμός μυελού (marrow ablation), ακολουθούμενος από αυτόλογη μεταμόσχευση με τροποποιημένα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα. Η προσπάθεια που έχει γίνει για τη δημιουργία της απαιτούμενης τεχνολογίας για αποδοτική γονιδιακή μεταφορά είναι αξιοσημείωτη.

Η μεταφορά σταθερής και λειτουργικής όξινης β-γλυκοζιδάσης σε καλλιεργημένους ινοβλάστες και τροποποιημένους λεμφοβλάστες, χρησιμοποιώντας έναν φορέα ρετροϊού, έχει επιτευχθεί, αλλά η μεταφορά σε αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα είναι πολύ πιο δύσκολη. Μία σχετικά αποδοτική μεταφορά του cDNA της ανθρώπινης όξινης β-γλυκοζιδάσης σε αρχέγονα αιμοποιητικά και προγονικά κύτταρα ποντικού και ανθρώπου έχει επιτευχθεί, με απόδειξη σταθερής μακροπρόθεσμης έκφρασης της β-γλυκοζιδάσης σε μεταμοσχευμένα (transplanted) ποντίκια. Έχει προταθεί η χρήση ενός διδύναμου (bicistronic) φορέα, ο οποίος μαζί με το cDNA της γλυκοκερεβροσιδάσης, περιέχει και ένα επιλεγμένο γονίδιο. Έχει αναφερθεί *in*



νίνο διόρθωση, αλλά το ποσοστό των τροποποιημένων κυττάρων σε όλες τις μελέτες ήταν ελάχιστο, αποκλείοντας την πιθανότητα κλινικού όφελους.³

Σε μία πιλοτική μελέτη τριών ασθενών με νόσο Gaucher, το γονίδιο της γλυκοκερεβροσιδάσης μεταφέρθηκε σε αυτόλογα κύτταρα CD34+ μέσω φορέων ρετροϊών. Τα τροποποιημένα κύτταρα χορηγήθηκαν (μέσω έγχυσης) αμέσως στους ασθενείς χωρίς μυελοδιαχωρισμό (myeloablation). Παρόλο που τα σεσημασμένα με το γονίδιο κύτταρα εμβολιάστηκαν και υφίσταντο για τουλάχιστον 3 μήνες, τα επίπεδα παραγωγικότητας των διορθωμένων κυττάρων ήταν πολύ χαμηλά για οποιοδήποτε κλινικό όφελος. Χρειάζεται πρόοδος στο σχεδιασμό φορέων και τη μεταφορά του γονιδίου, ώστε να μπορέσει η γονιδιακή θεραπεία να βρει ευρεία εφαρμογή στον τομέα των κληρονομικών μεταβολικών νοσημάτων.³⁹



12. ΜΗΤΡΩΟ ΝΟΣΟΥ GAUCHER

Με το πέρασμα του χρόνου η γνώση για τη νόσο Gaucher, όπως και για όλα τα λυσοσωμικά νοσήματα, αυξάνει και οι θεραπευτικές επιλογές διευρύνονται. Συνεπώς είναι ζωτικής σημασίας το να συμβαδίζει κανείς με τις προόδους στην ιατρική. Η ύπαρξη μητρώου για μία σπάνια νόσο (Disease Registry) είναι ένας σημαντικός τρόπος για τους γιατρούς να ενημερώνονται γύρω από τις αλλαγές στις θεραπευτικές προσεγγίσεις και τα πρότυπα θεραπείας, καθώς και να συνεισφέρουν στην καθολική κλινική γνώση της σπάνιας νόσου, ανταλλάσσοντας εμπειρίες, απόψεις και συμβουλές. Η πλούσια συλλογή δεδομένων στο μητρώο μιας νόσου είναι χρήσιμη για την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας, για την κατανόηση της φυσικής ιστορίας της νόσου και για τη στήριξη μιας κλινικής απόφασης και επιλογής.

Το Μητρώο Gaucher (Gaucher Registry) δημιουργήθηκε το 1991 από τη Διεθνή Συνεργατική Ομάδα Gaucher (International Collaborative Gaucher Group) και αποτελεί το μεγαλύτερο παρατηρητικό μητρώο για τη ν. Gaucher στον κόσμο. Αυτή η μακροχρόνια βάση δεδομένων περιέχει πληροφορίες για πάνω από 3000 ασθενείς (μέχρι το τέλος του 2003 ήταν συνολικά 3337, από τους οποίους το 90% είναι ασθενείς τύπου I, το 1% τύπου II, το 5% τύπου III και το υπόλοιπο 4% αγνώστου τύπου), εγγεγραμμένους από περίπου 1000 συμμετέχοντες γιατρούς σε 44 χώρες. Όλοι οι ασθενείς (ή οι γονείς / κηδεμόνες τους, για ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών) συναινούν για τη συμμετοχή τους στο Μητρώο Gaucher. Το Μητρώο αυτό έχει καταστήσει δυνατές πολλές, πληθυσμιακά βασισμένες, μελέτες για τη φυσική ιστορία και τη θεραπεία της νόσου. Η χρήση πληροφοριών από το Μητρώο, δίνει τη δυνατότητα στην ICGG ομάδα να συνθέσει συστάσεις για την αρχική εκτίμηση και την εν συνεχεία παρακολούθηση των ασθενών με νόσο Gaucher.^{39,41}



13. ΣΥΛΛΟΓΟΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ GAUCHER

Στο τέλος της δεκαετίας του '80 στη Γαλλία, τη Γερμανία και την Ολλανδία, δημιουργούνται οι πρώτες ομάδες από ασθενείς με νόσο Gaucher, συγγενείς ασθενών και ιατρούς, με σκοπό να συλλέξουν και να ανταλλάξουν πληροφορίες σχετικά με τη νόσο Gaucher. Στη πορεία του χρόνου αυτές οι ομάδες μετατρέπονται σε εθνικούς συλλόγους, οι οποίοι θέτουν στόχους, επικοινωνούν μεταξύ τους και πιέζουν τις κυβερνήσεις τους προκειμένου να ασχοληθούν με τα προβλήματά τους. Στο μεταξύ νέοι σύλλογοι ιδρύονται και σε άλλα ευρωπαϊκά κράτη.

Το 1994, στη Τεργέστη της Ιταλίας, οι εθνικοί σύλλογοι συγκροτούν την «Ευρωπαϊκή Συμμαχία Gaucher» και συμφωνούν τους επτά πρώτους στόχους της συμμαχίας. Το 1999, στη Λήμνο της Ελλάδας συμπληρώνονται δύο ακόμα στόχοι και όλοι οι στόχοι επιβεβαιώνονται στην Ιερουσαλήμ του Ισραήλ το 2000.

Οι στόχοι της Ευρωπαϊκής Συμμαχίας Gaucher είναι:

1. Να ανταλλάζει πληροφορίες σχετικά με α) τη θεραπεία και το χειρισμό της νόσου και β) την έρευνα που διεξάγεται στις χώρες μέλη και αλλού.
2. Να ενημερώνει τα μέλη της σχετικά με τις εξελίξεις στις χώρες μέλη και αλλού.
3. Να ενθαρρύνει την έρευνα γύρω από τη νόσο Gaucher.
4. Να δρά ως σύνδεσμος ανάμεσα στους ασθενείς και την European Working Group on Gaucher Disease.
5. Να ενθαρρύνει τη δημιουργία συλλόγων στην Ευρώπη και την ένταξή τους στη Συμμαχία.
6. Να αντιπροσωπεύει τα συμφέροντα των πασχόντων από νόσο Gaucher στην Ευρωπαϊκή Ένωση και τις άλλες ευρωπαϊκές συμμαχίες και οργανώσεις.
7. Να αντιπροσωπεύει τα συμφέροντα των πασχόντων από νόσο Gaucher οποτεδήποτε εμφανίζονται σε ευρωπαϊκό επίπεδο και συγκεκριμένα τη διασφάλιση των δικαιωμάτων τους και την επάρκεια της θεραπείας τους.
8. Να αποτελεί πηγή για όλους τους συλλόγους ασθενών με νόσο



Gaucher παγκοσμίως, όταν χρειάζεται.

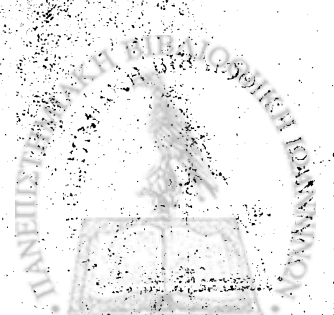
9. Να ενθαρρύνει την έρευνα παγκοσμίως για μια καλύτερη θεραπεία.

Σήμερα, μέλη της Ευρωπαϊκής Συμμαχίας Gaucher αποτελούν οι σύλλογοι της Αυστρίας, του Βελγίου, της Βουλγαρίας, της Γαλλίας, της Γερμανίας, της Δημοκρατίας της Τσεχίας, της Δανίας, της Ελλάδας, του Ηνωμένου Βασιλείου, της Ιρλανδίας, της Ισπανίας, του Ισραήλ, της Ιταλίας, της Νορβηγίας, της Ουκρανίας, της Ολλανδίας, της Ουγγαρίας, της Πολωνίας, της Ρουμανίας, της Ρωσίας, της Σερβίας και Μαυροβούνιου, της Σλοβενίας, της Σουηδίας και της Φινλανδίας.⁷⁰

Σε κάποιες χώρες όπως τη Δανία, το Ηνωμένο Βασίλειο, την Ιταλία, την Ολλανδία και το Ισραήλ, οι σύλλογοι έχουν επιτύχει η θεραπεία υποκατάστασης να γίνεται στο σπίτι είτε από τους ίδιους τους ασθενείς ή συγγενικά τους πρόσωπα, είτε από νοσηλευτές. Εξυπακούεται ότι ο ασθενής προσέρχεται και παρακολουθείται τακτικά από τον θεράποντα ιατρό του.



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



1. ΣΚΟΠΟΣ

Η νόσος Gaucher είναι μια σπάνια λυσοσωμική νόσος με παγκόσμια κατανομή, η οποία κληρονομείται με τον υπολειπόμενο αυτοσωματικό χαρακτήρα. Με κριτήρια την ηλικία έναρξης της νόσου, τα κλινικά της σημεία, την εξέλιξή της και την έναρξη ή μη νευρολογικών ευρημάτων διακρίνεται σε τρεις τύπους: Ο τύπος 1 είναι ο συχνότερος, εμφανίζεται στην παιδική ή την εφηβική ηλικία και δεν έχει νευρολογικές εκδηλώσεις. Ο τύπος 2 είναι ο σπανιότερος, εμφανίζεται στη βρεφική ηλικία, έχει σοβαρές νευροεκφυλιστικές βλάβες και οι μικροί ασθενείς καταλήγουν στο θάνατο μέχρι την ηλικία των 2 ετών. Ο τύπος 3 έχει ενδιάμεση συχνότητα και βαρύτητα, εμφανίζεται στην νηπιακή ή την παιδική ηλικία και έχει νευρολογικές εκδηλώσεις ηπιότερες του τύπου 2.

Παγκοσμίως, η επίπτωση της νόσου στο γενικό πληθυσμό (πλην των Εβραίων Ashkenazi) υπολογίζεται από 1/200.000 έως 1/50.000 άτομα. Σύμφωνα με τα παραπάνω στην Ελλάδα των 12.000.000 κατοίκων αναμένεται η ύπαρξη 70 έως 200 ασθενών με νόσο Gaucher.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανεύρεση (συλλογή) και η καταγραφή των ασθενών με νόσο Gaucher, καθώς και η γεωγραφική τους προέλευση. Επί πλέον ανιχνεύεται η συχνότητα της νόσου ανά τύπο και φύλο και καταγράφονται τα στοιχεία που σχετίζονται με την επιβίωση των ασθενών. Η συλλογή στοιχείων που αφορούν την κλινικοεργαστηριακή τους εικόνα, τη λήψη ή μη ειδικής θεραπείας, την ανταπόκριση στην αγωγή, καθώς και η προσπάθεια εξαγωγής συμπερασμάτων που αφορούν τη δοσολογία, τη συχνότητα και το συνολικό χρόνο χορήγησης της θεραπείας θεωρούνται ιδιαίτερα σημαντικά, καθώς δεν υπάρχει ομοφωνία για αυτά τα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία.

Άλλα στοιχεία που καταγράφονται στην παρούσα μελέτη αφορούν τη γενικότερη διαχείριση αυτών των ασθενών από το χώρο της υγείας, τα ιατροκοινωνικά προβλήματα που αντιμετωπίζουν, την ύπαρξη συλλόγων κλπ.



2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πηγές για τη συλλογή στοιχείων προκειμένου να γίνει καταγραφή των ασθενών με νόσο Gaucher ήταν ο Πανελλήνιος Σύλλογος Ασθενών και Φίλων Πασχόντων από νόσο Gaucher και άλλες Λυσοσωμικές Διαταραχές «Η Αλληλεγγύη» και οι ανά την Ελλάδα ιατροί που παρακολουθούν και περιθάλπουν ασθενείς με νόσο Gaucher.

Έγινε καταγραφή και ανάλυση των κλινικοεργαστηριακών δεδομένων και της θεραπευτικής αντιμετώπισης 42 ασθενών με στοιχεία, τα οποία προέρχονται από πέντε νοσηλευτικά ιδρύματα της Ελλάδος. Ακόμη έγινε προσπάθεια να καταγραφούν ιατρικά, νοσηλευτικά και κοινωνικά προβλήματα των πασχόντων.

A. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.

α. Κατανομή της νόσου Gaucher στην Ελλάδα – Επίπτωση.

Σύμφωνα με τα στοιχεία που έγινε δυνατό να συλλεχθούν, στην Ελλάδα έχουν καταγραφεί 78 ασθενείς (41 άνδρες, 37 γυναίκες, ποσοστό 52,36 και 47,43% αντίστοιχα). Στην καταγραφή περιλαμβάνονται άτομα ηλικίας από 2 έως 74 χρόνων, όμως σε 32 ασθενείς δεν είναι γνωστή η ηλικία. Από τους πάσχοντες με νόσο Gaucher οι 75 κατοικούν στην Ελλάδα και οι 3 στην Κύπρο. Από αυτούς οι 9 (11,53%) είναι αλλοδαποί και συγκεκριμένα ένας άνδρας Ιταλικής καταγωγής, 2 άνδρες από τη Συρία και 6 (3 άνδρες και 3 γυναίκες) από την Αλβανία, ενώ οι υπόλοιποι 69 είναι Ελληνικής καταγωγής. Πιο συγκεκριμένα, 3 (3,84%) είναι Ελληνοκύπριοι (2 άνδρες και 1 γυναίκα) και 66 κατάγονται από διάφορες περιοχές της Ελλάδας (σαν τόπος καταγωγής έχει θεωρηθεί ο τόπος γέννησης του πατρός). Η επίπτωση της νόσου στην Ελληνική Επικράτεια (σύμφωνα με τα στοιχεία που υπάρχουν) ανέρχεται σε 1/154.000 άτομα και στα άτομα ελληνικής καταγωγής περίπου σε 1/152.000 άτομα. (Πιο αναλυτικά στοιχεία για την καταγωγή και τη συχνότητα επίπτωσης ανά γεωγραφικό διαμέρισμα υπάρχουν στον πίνακα 2).



ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΟ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑ	ΑΡ. ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ (ΠΟΣΟΣΤΟ %)	ΑΡΡΕΝΕΣ (ΠΟΣΟΣΤΟ %)	ΘΗΛΕΙΣ (ΠΟΣΟΣΤΟ %)
Ήπειρος	2 (2,56)	2 (100,00)	0 (0,00)
Θεσσαλία	6 (7,69)	4 (66,66)	2 (33,33)
Θράκη	1 (1,28)	1 (100,00)	0 (0,00)
Κρήτη	2 (2,56)	1 (50,00)	1 (50,00)
Μακεδονία	9 (11,53)	2 (22,22)	7 (77,77)
Ν.Αιγαίου	8 (10,25)	3 (37,50)	5 (62,50)
Ν.Ιονίου	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Πελοπόννησος	12 (15,38)	7 (58,33)	5 (41,66)
Στερεά Ελλάδα	22 (28,20)	10 (45,45)	12 (54,54)
Άγνωστη κατ/γή	4 (5,12)	3 (75,00)	1 (25,00)
Ελλάδα	66 (84,61)	33 (50,00)	33 (50,00)
Κύπρος	3 (3,84)	2 (66,66)	1 (33,33)
Ιταλία	1 (1,28)	1 (100,00)	0 (0,00)
Αλβανία	6 (7,69)	3 (50,00)	3 (50,00)
Συρία	2 (2,56)	2 (100,00)	0 (0,00)
Σύνολο	78 (100,0)	41 (52,56)	37 (47,43)

Πίνακας 2: Δείχνει τον αριθμό και το φύλο των καταγεγραμμένων πασχόντων σύμφωνα με την καταγωγή τους, ανά γεωγραφικό διαμέρισμα, καθώς και τα ποσοστά τους στο σύνολο και ανά φύλο.

Από τους 78 πάσχοντες από νόσο Gaucher οι 70 είναι τύπου I (ποσοστό 89,74%), οι 2 είναι τύπου II (ποσοστό 2,56%) και οι 6 τύπου III (ποσοστό 7,69%).

Αξίζει να αναφερθεί η παρουσία αυξημένου πληθυσμού πασχόντων σε ορισμένες γεωγραφικές περιοχές, όπως η περιοχή του Άργους, όπου σε 5 οικογένειες ανευρέθησαν 8 πάσχοντες (10,25%), η περιοχή της Ναυπάκτου με 6 πάσχοντες από 5 οικογένειες (7,64%), η περιοχή της Λαμίας με 6 πάσχοντες από 4 οικογένειες, η περιοχή της Ελευσίνας με 4 πάσχοντες από 3 οικογένειες και η περιοχή της Βέροιας με 3 πάσχοντες από 3 διαφορετικές οικογένειες.

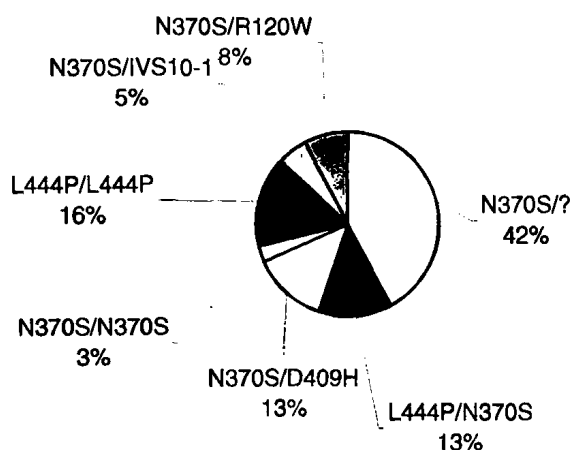


β. Γονότυπος πασχόντων

Από τους 42 πάσχοντες με νόσου Gaucher, οι οποίοι μελετήθηκαν, στοιχεία από τη μελέτη του γονοτύπου τους υπάρχουν μόνο για τους 38. Οι μεταλλάξεις οι οποίες ανιχνεύθηκαν είναι οι N370S, L444P, D409H, R120W, IVS 10⁻¹, ενώ δεν ήταν δυνατό να ανευρεθεί η μια από τις δύο μεταλλαγές σε 16 πάσχοντες. Πιο αναλυτικά, 31 πάσχοντες είναι ετεροζυγώτες όσον αφορά τη μεταλλαγή N370S και 5 όσον αφορά τη μεταλλαγή L444P. Ομοζυγώτες όσον αφορά τη μεταλλαγή L444P βρέθηκαν 6 άτομα και όσον αφορά τη μεταλλαγή N370S ένα άτομο· σε 16 άτομα δεν βρέθηκε η μια μεταλλαγή, ενώ οι υπόλοιποι ήταν διπλοί ετεροζυγώτες. Οι ομοζυγώτες με τη μεταλλαγή L444P χαρακτηρίζονται από βαρύτερο κλινικό φαινότυπο (νόσος Gaucher τύπου III). Αναλυτικά οι συνδυασμοί των μεταλλαγών φαίνονται στον πίνακα 3 και στο σχήμα 12.

N370S/?	16
L444P/N370S	5
N370S/D409H	5
N370S/N370S	1
L444P/L444P	6
N370S/IVS10 ⁻¹	2
N370S/R120W	3
Σύνολο:	38

Πίνακας 3: Συχνότητες Γονοτύπων



Σχήμα 12: Κατανομή του συνδυασμού των μεταλλαγών των πασχόντων με νόσου Gaucher στην Ελλάδα.



B. ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

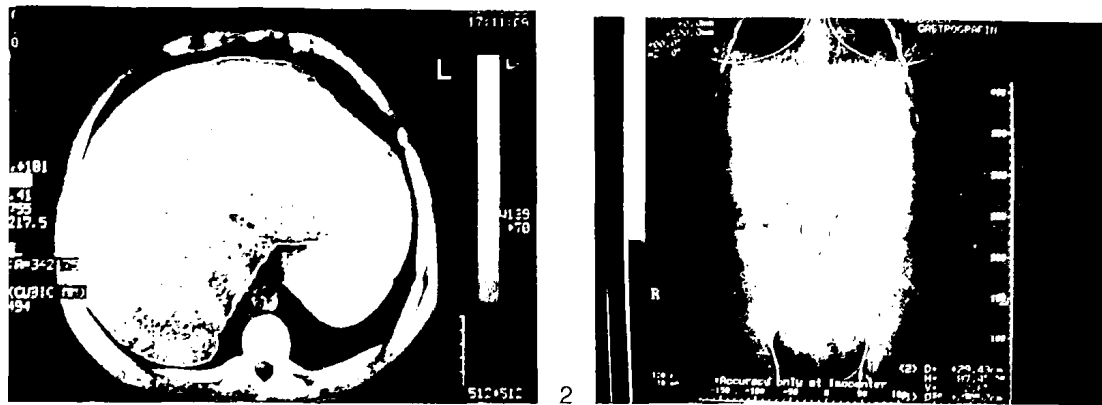
Μελετήθηκαν τα δεδομένα 42 ασθενών. Από αυτούς 21 ήταν άνδρες και 21 ήταν γυναίκες. Η ηλικία τους κυμαίνονταν από 8 έως 72 έτη (διάμεση τιμή 34 έτη). Από αυτούς σε 22 αναφέρεται στο ιστορικό τους αίσθημα εύκολης κόπωσης και συχνές λοιμώξεις σε διάφορες χρονικές περιόδους της ζωής τους και ιδιαίτερα στην παιδική ηλικία. Όλοι εμφανίζουν αίσθημα βάρους στη κοιλιά και οστικά άλγη τα οποία ποικίλουν όσον αφορά την εντόπιση, τη διάρκεια και τη βαρύτητα του πόνου.

Μελετήθηκαν η ηπατοσπληνομεγαλία, τα ευρήματα από το αναπνευστικό, το καρδιαγγειακό, το νευρικό και το μυοσκελετικό σύστημα. Από τα υπόλοιπα συστήματα δεν παρατηρήθηκαν συμπτώματα ή άλλα ευρήματα, τα οποία θα μπορούσαν να συσχετισθούν με τη νόσο Gaucher.

α. Ευρήματα από το ήπαρ και το σπλήνα: ⁷ 1. ⁷ 2. ⁷ 3. ⁷ 5

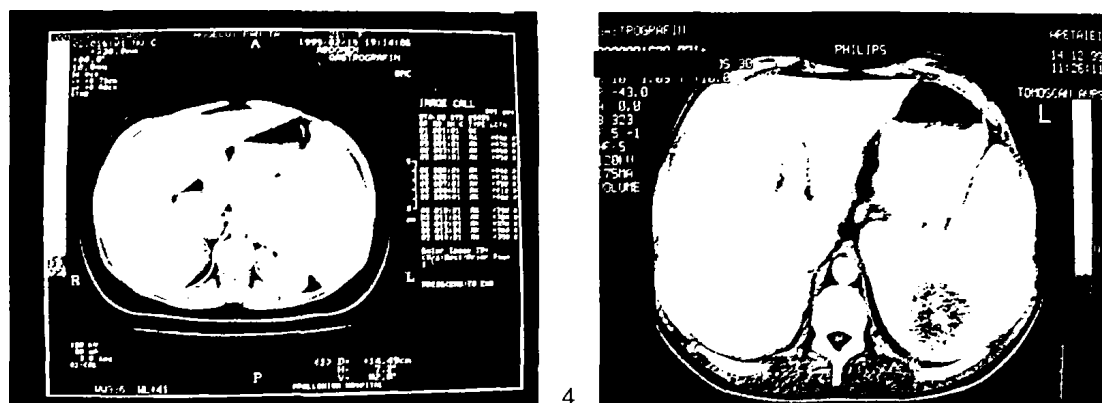
Όλοι οι πάσχοντες από νόσο Gaucher που μελετήθηκαν είχαν ηπατοσπληνομεγαλία, η οποία κυμαίνονταν από μικρού βαθμού έως πολύ μεγάλη, αίσθημα βάρους ή και πόνο στη κοιλιά. Η σπληνομεγαλία συνδιάζονταν με ποικίλης βαρύτητας υπερσπληνισμό. 7 πάσχοντες είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή εξ αιτίας της μεγάλης διόγκωσης του σπλήνα, χωρίς όμως αποκατάσταση των κυτταροπενιών στο αίμα αυτοί μετά τη σπληνεκτομή εμφάνισαν περαιτέρω διόγκωση του ήπατος. Όσοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης είχαν μείωση της οργανομεγαλίας τους, η οποία ήταν εμφανής μετά τον πρώτο χρόνο και συνεχίζονταν μέχρι την 5ετία. Αναλυτικότερα η μείωση του μεγέθους του ήπατος ήταν περίπου 20% τον πρώτο και 30% τον πέμπτο χρόνο και του σπληνός περίπου 30% τον πρώτο και 40% τον πέμπτο χρόνο από την έναρξη της θεραπείας. Ακόμη φαίνεται ότι η μείωση του μεγέθους του ήπατος και του σπληνός βαίνουν παράλληλα. Εδώ υποσημαίνεται η συνήθως μεγάλη μείωση της δοσολογίας του ενζύμου μετά τον πρώτο χρόνο. Σε ελάχιστους πάσχοντες στους οποίους έγινε διακοπή της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης, παρατηρήθηκε επιδείνωση της ηπατοσπληνομεγαλίας. (Ακολουθούν ακτινογραφίες από τον απεικονιστικό έλεγχο ήπατος και σπληνός από ασθενείς με v. Gaucher, καθώς και ιστογράμματα με τις μεταβολές του μεγέθους των παραπάνω οργάνων).





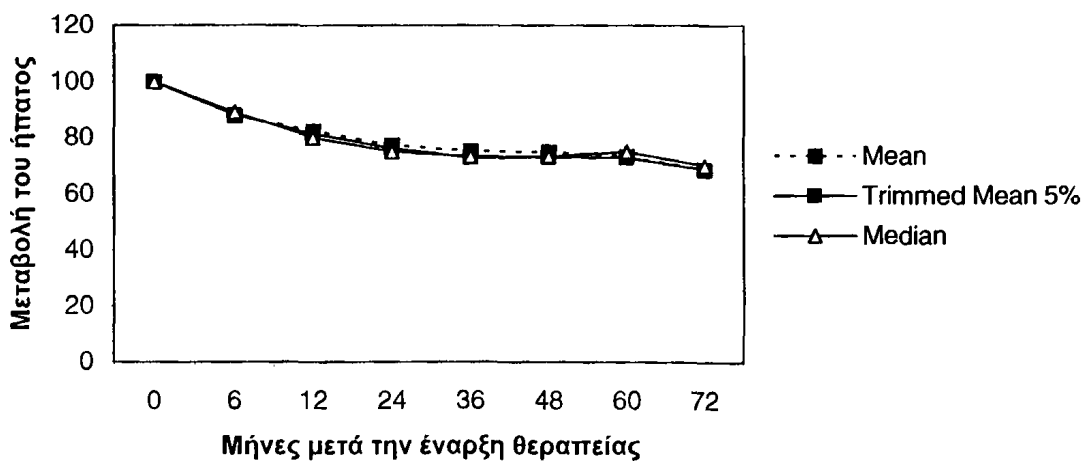
γκάρσια διατομή από CT ήπατος πάσχοντος από νόσο Gaucher, όπου είναι εμφανής η μεγάλη πύκνωση του ήπατος.

βελιαία διατομή από CT κοιλίας πάσχοντος από νόσο Gaucher, όπου είναι εμφανής η μεγάλη πύκνωση του ήπατος και η ιδιαίτερα μεγάλη διόγκωση του σπληνός.



γκάρσια διατομή από CT κοιλίας πάσχοντος από νόσο Gaucher, όπου είναι εμφανής η μεγάλη πύκνωση του σπληνός.

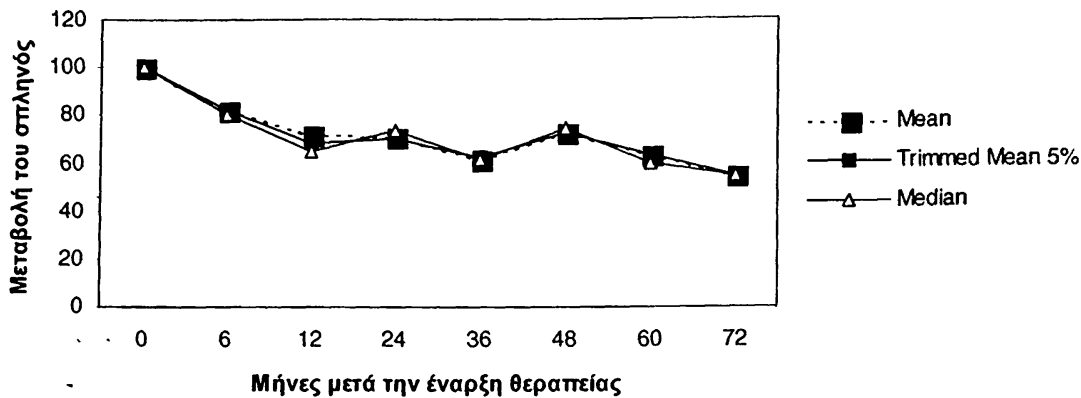
γκάρσια διατομή από CT κοιλίας πάσχοντος από ν. Gaucher, όπου είναι εμφανής η μεγάλη ηπατο-νηνομεγαλία, καθώς και οι στρογγυλές υπόπυκνες αλλοιώσεις με την ανομοιογενή υφή στο σπλήνα.



Διαχρονική μεταβολή του μεγέθους του ήπατος ασθενών υπό θεραπεία.

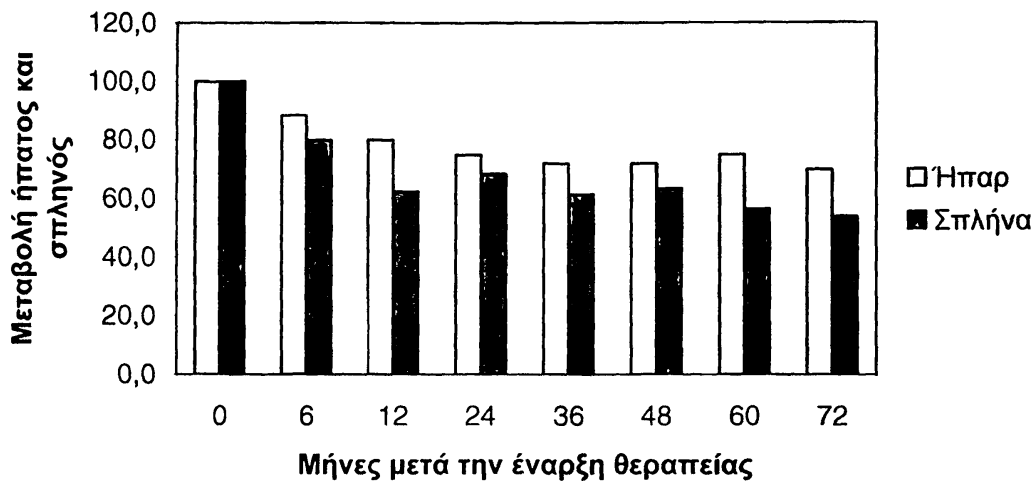
Η βάση 100 είναι στο χρόνο 0 πριν την έναρξη της θεραπείας.





Διαχρονική μεταβολή του μεγέθους του σπληνός ασθενών υπό θεραπεία.

Η βάση 100 είναι στο χρόνο 0 πριν την έναρξη της θεραπείας.



Διαχρονική παράλληλη μεταβολή του μεγέθους του ήπατος και του σπληνός ασθενών υπό θεραπεία. Η βάση 100 είναι στο χρόνο 0 πριν την έναρξη της θεραπείας.

β. Ευρήματα από το αναπνευστικό σύστημα:

Μελετήθηκαν 42 ασθενείς (πίνακας 4). Από το ιστορικό, την κλινική εξέταση, την απλή ακτινογραφία θώρακα F/P και σε ορισμένους τη μελέτη της αναπνευστικής λειτουργίας, την υπολογιστική τομογραφία θώρακα ή την μαγνητική τομογραφία, μόνο σε 1 άτομο προέκυψαν στοιχεία τα οποία ενδεχομένως θα μπορούσαν να σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο. Συγκεκριμένα βρέθηκαν 2 πάσχοντες να έχουν ιστορικό βρογχικού άσθματος, 1 ασθενής ιστορικό TB και 1 ασθενής παχυπλευριτικές αλλοιώσεις, στοιχεία τα οποία δεν συσχετίζονται με τη νόσο Gaucher, ενώ ο πάσχων με την ενδεχόμενη συσχέτιση εμφάνισε ινώδη στοιχεία αδιευκρίνιστης αιτιολογίας και πιθανή πάχυνση του διάμεσου πνευμονικού ιστού.





Ακτινογραφία θώρακα άμφω F-P: ινώδη στοιχεία και πιθανή πάχυνση του διάμεσου πνευμονικού ιστού.

γ. Ευρήματα από το καρδιαγγειακό σύστημα:

Μελετήθηκαν 42 ασθενείς (πίνακας 4). Από το ιστορικό, την κλινική εξέταση, την απλή ακτινογραφία θώρακα F/P και σε ορισμένους το υπερηχοκαρδιογράφημα ή άλλες πιο ειδικές εξετάσεις (πχ. MRI, στεφανιογραφία, Holter ρυθμού ή/και πιέσεως) βρέθηκαν 3 με αρτηριακή υπέρταση, 1 ασθενής με αρτηριακή υπέρταση και στεφανιαία νόσο, 1 ασθενής με στεφανιαία νόσο και 1 ασθενής με ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδος. Εκτός από τον τελευταίο ασθενή, ο οποίος είχε ιδιαίτερα χαμηλό κλάσμα εξώθησης, κανένας άλλος ασθενής δεν είχε παθολογικό κλάσμα εξώθησης. Κανένας ασθενής δεν εμφανίζει πνευμονική υπέρταση.

δ. Ευρήματα από το νευρικό σύστημα:

Μελετήθηκαν 42 ασθενείς (πίνακας 4). Από το ιστορικό, την κλινική εξέταση και σε ορισμένους από τον πιο ειδικό έλεγχο (υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου, μαγνητική τομογραφία, ηλεκτροεγκεφαλογράφημα κ.α.) προέκυψε ότι από τους πάσχοντες με νόσο Gaucher τύπου 1 μόνο ένας ασθενής είχε κεφαλαλγίες του τύπου της ημικρανίας. Και οι 4 πάσχοντες από νόσο Gaucher τύπου 3 που μελετήθηκαν είχαν ευρήματα από το νευρικό σύστημα, όπως στραβισμό, επιληπτικές κρίσεις, υπερπυρηνικού παραλυτικού τύπου προσήλωση του βλέματος και διαταραχές στη βάδιση. Σε 2 ασθενείς παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων μετά από θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης με ιμιγλουκεράση 120 IU/kg σώματος κάθε 2 εβδομάδες.



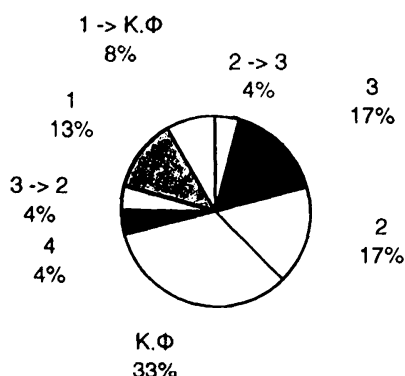
N. Gaucher τύπου III: Στραβισμός.



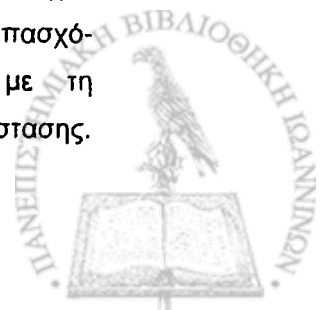
ε. Ευρήματα από το μυοσκελετικό σύστημα: ^{7 4}

Όλοι σχεδόν οι ασθενείς αναφέρουν οστικά άλγη, τα οποία ποικίλουν όσον αφορά την εντόπιση, τη διάρκεια και τη βαρύτητα του πόνου. Μελετήθηκαν τα απεικονιστικά ευρήματα 35 ασθενών (πίνακας 4), όπως αυτά προέκυψαν από απλές ακτινογραφίες, υπολογιστικές αξονικές τομογραφίες, μαγνητικές τομογραφίες και μετρήσεις οστικής πυκνότητας με DEXA. Οι ασθενείς κατατάχτηκαν σε έξι κατηγορίες ανάλογα με τον αριθμό και το είδος των οστικών αλλοιώσεων (οστικές αραιώσεις, οστεοσκληρύνσεις, οστεονεκρώσεις, παραμορφώσεις οστών, δυσμορφία μηριαίου τύπου φιάλης Erlenmeyer, δυσμορφία κεφαλής μηριαίου, παραμορφώσεις ή καθιζήσεις σπονδύλων, αυτόματα κατάγματα κα.): κατηγορία 0: χωρίς ευρήματα από τα οστά, κατηγορία 1: έως 2 οστικές αλλοιώσεις ή/και οστεοπόρωση, κατηγορία 2: περισσότερες από 2 οστικές αλλοιώσεις, κατηγορία 3: εικόνα φιάλης Erlenmeyer, κατηγορία 4: παραμόρφωση ή καθίζηση σπονδύλων και κατηγορία 5: αυτόματα κατάγματα.

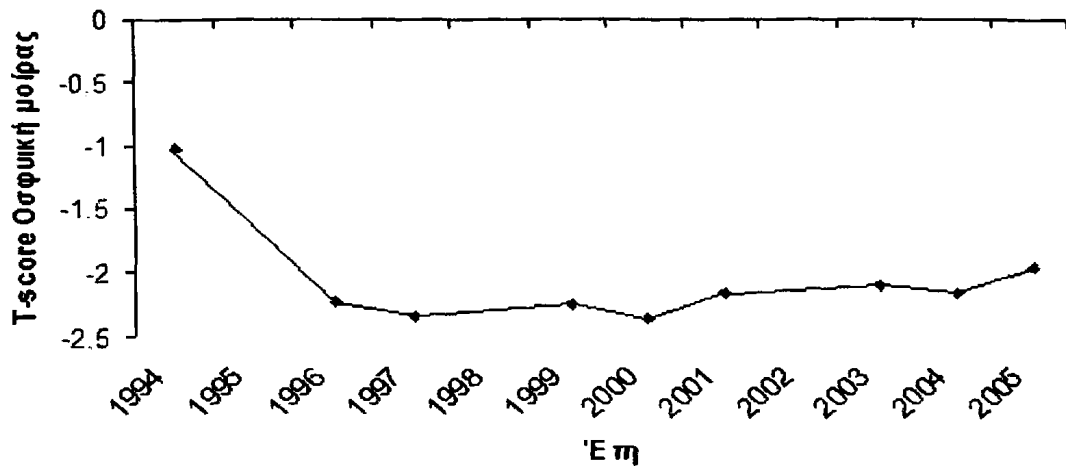
Από τους 35 ασθενείς οι 31 ήταν τύπου 1 και οι 4 τύπου 3. Από τους ασθενείς τύπου 1 οι 7 ήταν χωρίς θεραπεία. Αναλυτικά οι ασθενείς ταξινομήθηκαν: 10 κατηγορία 0, 7 κατηγορία 1, 5 κατηγορία 2, 9 κατηγορία 3, 1 κατηγορία 4 και οι υπόλοιποι 3 ασθενείς κατηγορία 5. Χωρίς θεραπεία ήταν 3 ασθενείς από την κατηγορία 0, 1 ασθενής από την κατηγορία 1, 2 ασθενείς από την κατηγορία 3 και 1 ασθενής από την κατηγορία 5. Από τους 4 ασθενείς τύπου 3, οι 2 ήταν κατηγορία 3 και οι 2 κατηγορία 5. Από τους ασθενείς τύπου 1 με θεραπεία μόνο 4 παρουσίασαν βελτίωση (3 ασθενείς από κατηγορία 1 έγιναν κατηγορία 0 και 1 ασθενής από κατηγορία 3 έγινε κατηγορία 2), ενώ ένας ασθενής επιδεινώθηκε και από κατηγορία 2 έγινε κατηγορία 3 (σχήμα 13). Ένας ασθενής τύπου 3 εμφάνισε πολλαπλά αυτόματα κατάγματα, τα οποία παρουσίασαν έντονες διαταραχές στην πόρωσή τους, παρά το γεγονός ότι ο ασθενής υποβάλλεται σε αυξημένης δοσολογίας θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης.



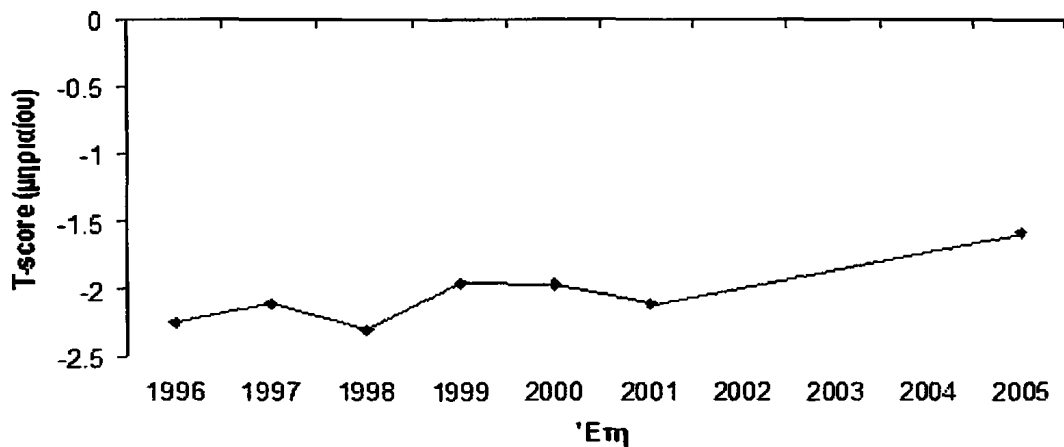
Σχήμα 13: Κατανομή των οστικών αλλοιώσεων των πασχόντων κατά κατηγορίες, % αναλογία των κατηγοριών αυτών και ποσοστά πασχόντων που βελτιώθηκαν με τη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης.



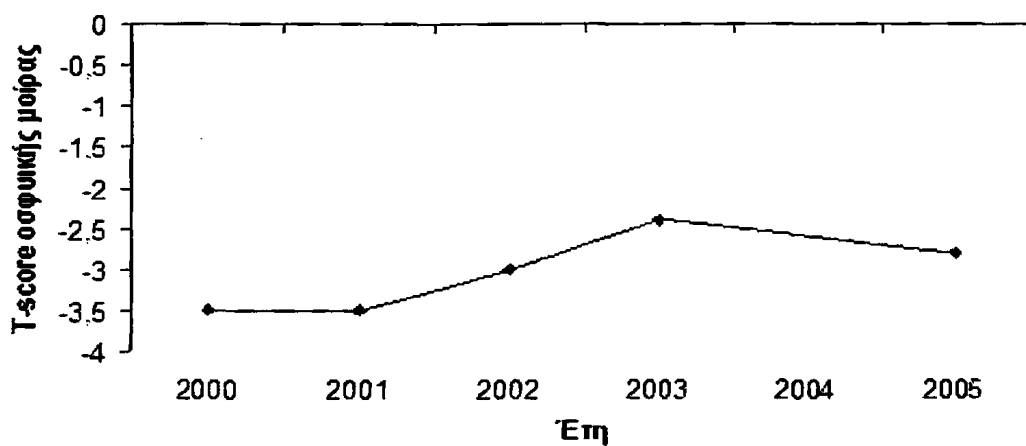
Ακολουθούν παραδείγματα οστικών διαταραχών πασχόντων από ν. Gaucher:



DEXA ΟΜΣΣ: Διαχρονική μεταβολή T-score ασθενούς χωρίς θεραπεία, ο οποίος από το 1997 ευρίσκεται σε θεραπευτική αγωγή με διφωσφονικά.



DEXA μηριαίου οστού: Διαχρονική μεταβολή T-score ασθενούς, ο οποίος από το 1998 ευρίσκεται σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης.



DEXA ΟΜΣΣ: Διαχρονική μεταβολή T-score ασθενούς, ο οποίος από το 2001 ευρίσκεται σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης.





1



2



3

- 1.Ακτινογραφία ΘΜΣΣ Pr με έντονη κύφωση και σφηνοειδείς παραμορφώσεις σπονδύλων.
 2.Ακτινογραφία ΘΜΣΣ Pr με έντονη κύφωση και σφηνοειδείς παραμορφώσεις σπονδύλων.
 3.Ακτινογραφία ΘΜΣΣ Pr με έντονη κύφωση και σφηνοειδείς παραμορφώσεις σπονδύλων.



4



5

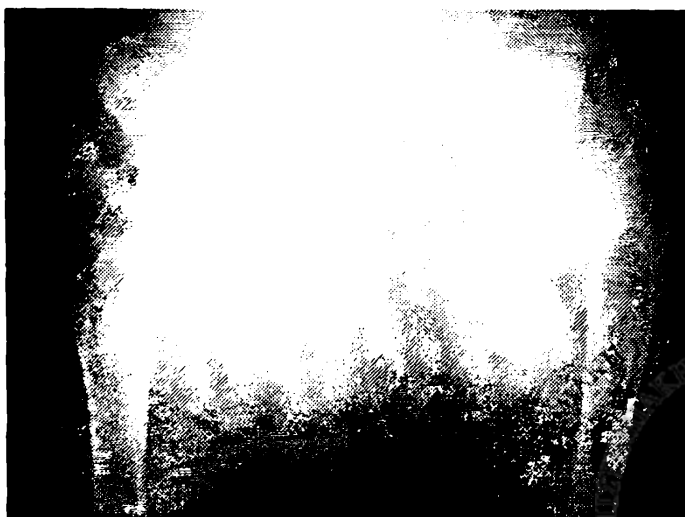


6

- 4.Ακτινογραφία ΘΜΣΣ και ΟΜΣΣ F με έντονη κυφωσκολείωση και σφηνοειδείς παραμορφώσεις σπονδύλων.5.Ακτινογραφία ΘΜΣΣ και ΟΜΣΣ Pr με έντονη κύφωση και σφηνοειδείς παραμορφώσεις σπονδύλων.6.Ακτινογραφία ΘΜΣΣ Pr με έντονη κύφωση, σφηνοειδείς παραμορφώσεις και καθιζήσεις σπονδύλων ως συνέπεια συμπίεστικών καταγμάτων.

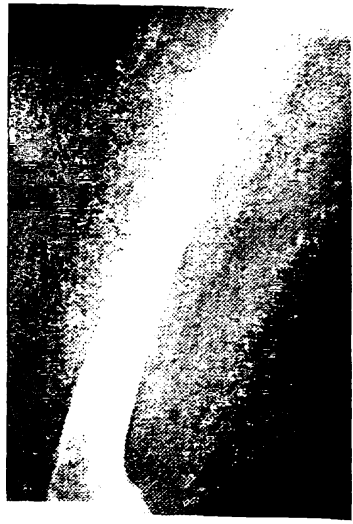


7

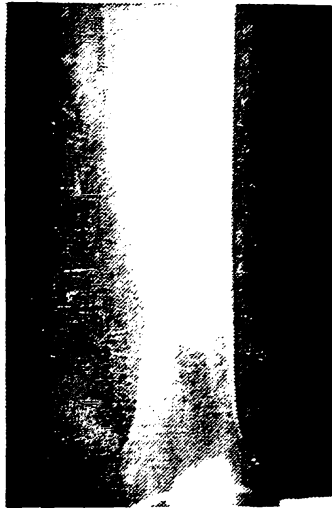


8

- 7.Ακτινογραφία ΘΜΣΣ Pr με έντονη κύφωση και σφηνοειδείς παραμορφώσεις σπονδύλων.
 8.Ακτινογραφία λεκάνης-ισχύων με εικόνα εξαρθήματος του αρ. ισχίου οφειλόμενη σε μεγάλη οστεόλυση του αυχένα και της μηριαίας κεφαλής. Διακρίνονται οστεοαραιωτικές περιοχές στα μηριαία και στο



10

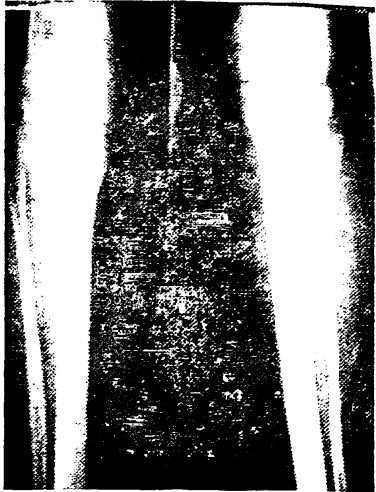


11



10. Α/α μηριαίου οστού F-Pr: Οστεοπυκνωτικές και οστεοαραιωτικές περιοχές στο μηριαίο οστό.

1. Ακτινογραφία μηριαίων άμφω. Διακρίνονται οστεοαραιωτικές/οστεοπενικές και οστεοσκληρυντικές περιοχές.

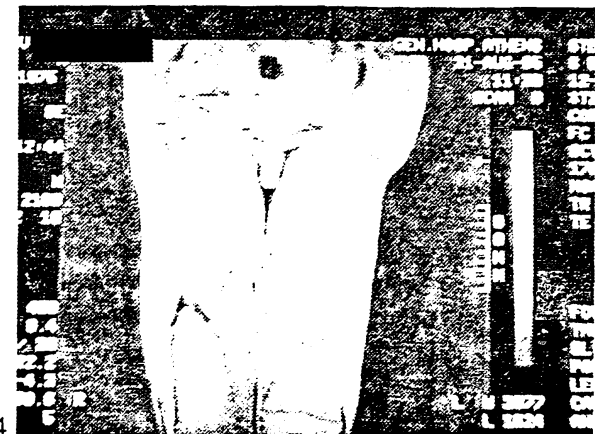


13



2. Ακτινογραφία κνημών άμφω. Διακρίνονται οστεοαραιωτικές/οστεοπενικές και οστεοσκληρυντικές περιοχές.

3. Ακτινογραφία γονάτων άμφω. Διακρίνονται οστεοαραιωτικές/οστεοπενικές περιοχές και δυσμορφία τύπου φιάλης Erlenmeyer.

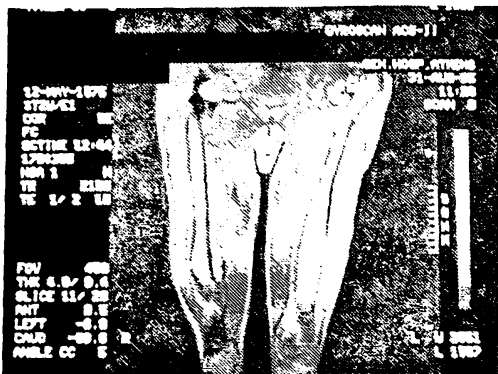


15

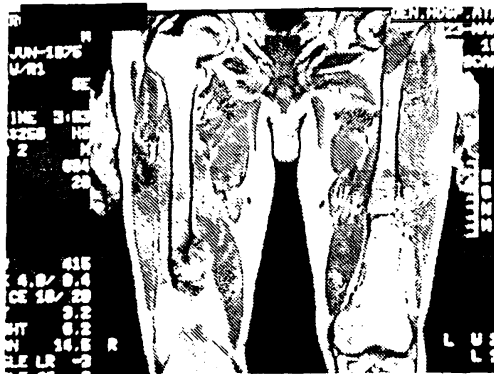


4. MRI μηριαίων άμφω. Διακρίνεται διήθηση του μυελού των οστών και δυσμορφία τύπου φιάλης Erlenmeyer.

15. MRI μηριαίων άμφω. Διακρίνεται διήθηση του μυελού των οστών, μεταβαλλόμενο εύρος αυλού διάχυσης και δυσμορφία τύπου φιάλης Erlenmeyer αριστερά.



16



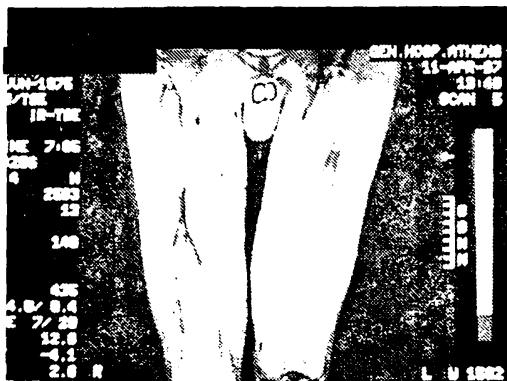
17

16.MRI μηριαίων άμφω. Διακρίνεται διήθηση του μυελού των οστών, μεταβαλλόμενο εύρος διάφυσης, οστεοπυκνωτική εστία και δυσμορφία τύπου φιάλης Erlentmeyer αριστερά.

17.MRI μηριαίων άμφω. Διακρίνεται διήθηση του μυελού των οστών, μεταβαλλόμενο εύρος διάφυσης, οστεοπυκνωτικές εστίες, λύση της συνέχειας του δεξιού μηριαίου οστού, συ κατάγματος και δυσμορφία τύπου φιάλης Erlentmeyer αριστερά.



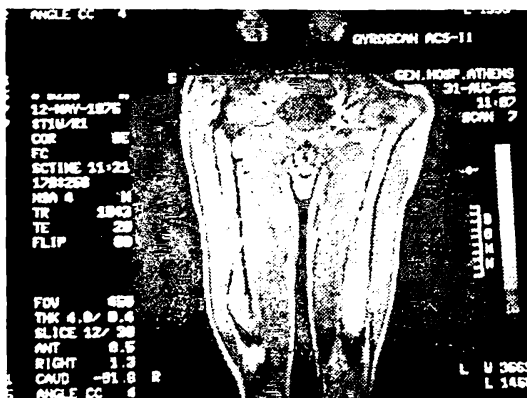
18



19

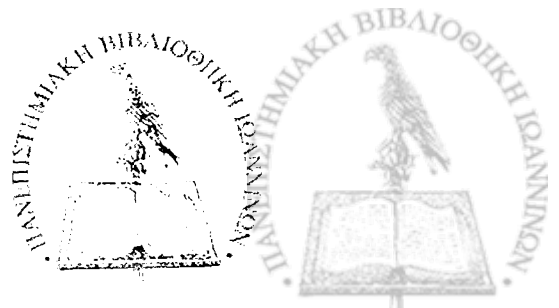
18.MRI μηριαίων άμφω. Διακρίνεται διήθηση του μυελού των οστών, μεταβαλλόμενο εύρος διάφυσης, οστεοπυκνωτική εστία και δυσμορφία τύπου φιάλης Erlentmeyer αριστερά.

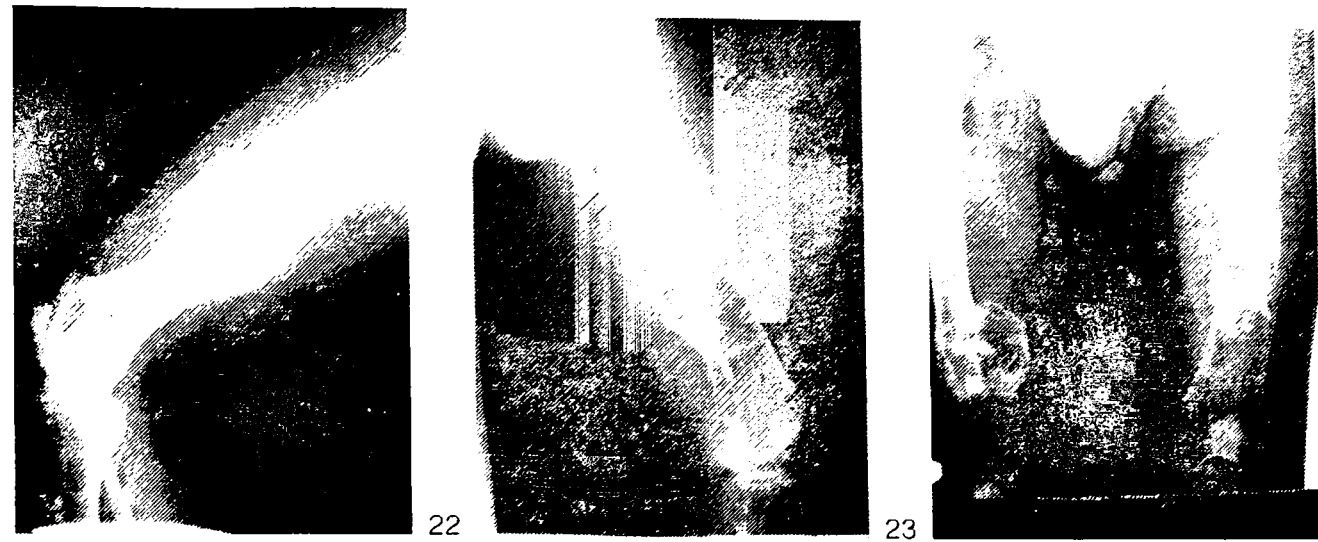
19.MRI μηριαίων άμφω. Γραμμοειδείς σκιάσεις κάθετες στον επιμήκη άξονα του οστού, αποτέλ εστιακής διαφοροποίησης της οστικής πυκνότητας.



20

20.MRI μηριαίων άμφω. Διακρίνεται διήθηση του μυελού των οστών, μεταβαλλόμενο εύρος διάφυσης, οστεοπυκνωτική εστία και δυσμορφία τύπου φιάλης Erlentmeyer αριστερά.

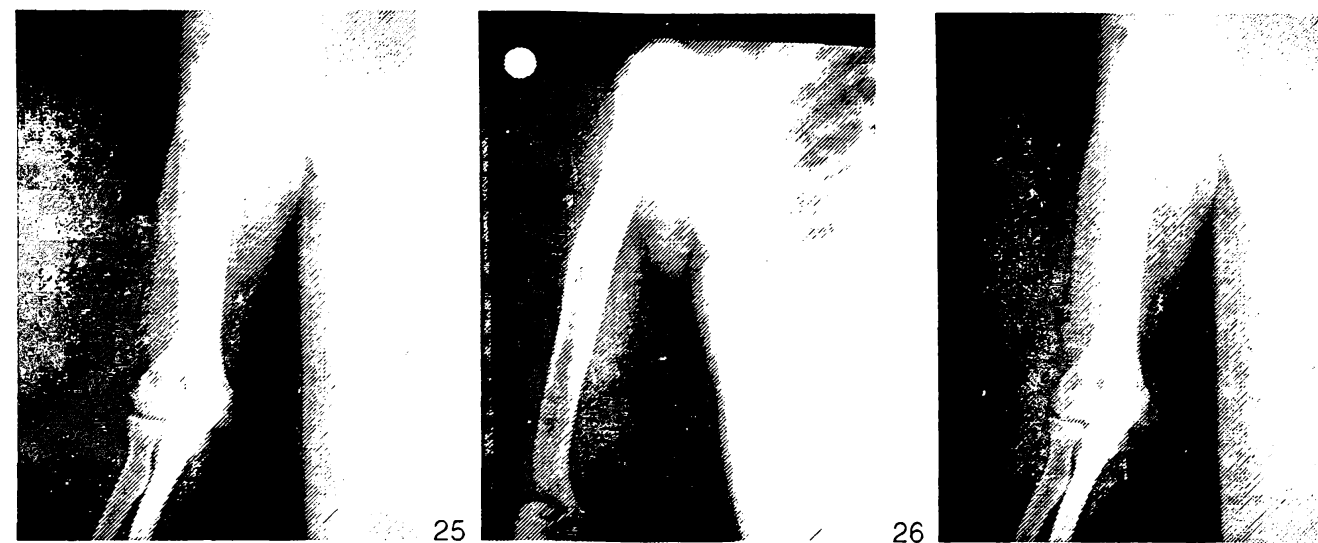




22

23

22,23. Ακτινογραφίες μηριαίων άμφω F-Pr: Κατάγματα άμφω με διαταραχές στην πόρωση. Κρίνονται οστεοαραιωτικές/οστεοπενικές και οστεοσκληρυντικές περιοχές.



25

26

25, 26. Ακτινογραφίες δεξιού βραχιονίου F-Pr: Κάταγμα με διαταραχή στην πόρωση. Διακρίνονται οστεοαραιωτικές/οστεοπενικές και οστεοσκληρυντικές περιοχές.



28

29

28. Ακτινογραφία αριστερού βραχιονίου F: Διακρίνονται οστεοαραιωτικές/οστεοπενικές περιοχές.
 29. Ακτινογραφία δεξιού άνω άκρου: Διακρίνονται οστεοαραιωτικές/οστεοπενικές περιοχές.
 30. Ακτινογραφίες δεξιού βραχιονίου F-Pr: Πολλαπλά κατάγματα με διαταραχή στην πόρωση. Διακρίνονται οστεοαραιωτικές/οστεοπενικές περιοχές.



	Ευρήματα Νευρικού Συστήματος	Ευρήματα Μυοσκελετικού Συστήματος	Ευρήματα Καρδιαγγειακού Συστήματος	Ευρήματα Αναπνευστικού Συστήματος	
1	Κ.Φ	1 -> Κ.Φ.	ΝΑΙ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
2	Κ.Φ	2 -> 3	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
3	Κ.Φ	-	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
4	Κ.Φ	3	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
5	Κ.Φ	2	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
6	Κ.Φ	Κ.Φ	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
7	Κ.Φ	Κ.Φ	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
8	Κ.Φ	4	ΝΑΙ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
9	Κ.Φ	3 -> 2	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
10	Κ.Φ	Κ.Φ	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
11	Κ.Φ	Κ.Φ	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
12	Κ.Φ	1	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
13	Κ.Φ	-	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
14	Κ.Φ	3	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
15	Κ.Φ	3	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
16	Κ.Φ	2	ΝΑΙ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
17	Κ.Φ	1 -> Κ.Φ.	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
18	Κ.Φ	1 -> Κ.Φ.	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
19	Κ.Φ	2	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
20	Κ.Φ	3	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
21	Κ.Φ	Κ.Φ	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
22	Κ.Φ	Κ.Φ	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
23	Κ.Φ, ημικρανία	1	Κ.Φ.	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
24	Κ.Φ	Κ.Φ	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
25	Κ.Φ	2	ΝΑΙ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
26	Κ.Φ	1	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 με θεραπεία
27	Κ.Φ	-	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 χωρίς θεραπεία
28	Κ.Φ	-	ΝΑΙ	Κ.Φ	Type 1 χωρίς θεραπεία
29	Κ.Φ	-	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 χωρίς θεραπεία
30	Κ.Φ	-	ΝΑΙ	ΝΑΙ	Type 1 χωρίς θεραπεία
31	Κ.Φ	-	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 χωρίς θεραπεία
32	Κ.Φ	1	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 χωρίς θεραπεία
33	Κ.Φ	Κ.Φ	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 χωρίς θεραπεία
34	Κ.Φ	3	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 χωρίς θεραπεία
35	Κ.Φ	5	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 χωρίς θεραπεία
36	Κ.Φ	3	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 χωρίς θεραπεία
37	Κ.Φ	Κ.Φ	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 χωρίς θεραπεία
38	Κ.Φ	Κ.Φ	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 1 χωρίς θεραπεία
39	ΝΑΙ	3	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 3 με θεραπεία
40	ΝΑΙ	5	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 3 με θεραπεία
41	ΝΑΙ	5	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 3 με θεραπεία
42	ΝΑΙ	3	Κ.Φ	Κ.Φ	Type 3 με θεραπεία

Πίνακας 4: Ευρετήριο πασχόντων από νόσο Gaucher. Ευρήματα από το νευρικό, το μυοσκελετικό, το καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό σύστημα, καθώς και η λήψη ή μη θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης.



Γ. ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΚΑΙ ΤΟ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ: 7 1.7 2.7 3.7 5

Μελετήθηκαν 42 ασθενείς (21 άνδρες και 21 γυναίκες). Από αυτούς οι 28 ασθενείς (15 άνδρες και 13 γυναίκες) έχουν λάβει θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης. Έγινε προσπάθεια να αξιολογηθούν οι παράμετροι: της αιμοσφαιρίνης (Hb), των λευκοκυττάρων (WBC) και των αιμοπεταλίων (PLT) του αίματος, της οξαλοξεικής αμινοτρανσφεράσης (AST), της πυροσταφυλικής αμινοτρανσφεράσης (ALT), της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH), των ανοσοσφαιρινών IgG, IgA και IgM καθώς και της όξινης φωσφατάσης (ACP) του ορού και της χιτοτριοσιδάσης (Chito) πλάσματος. Για το λόγο αυτό έγινε:

I. Στατιστική ανάλυση των μέσων τιμών αυτών των παραμέτρων στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία.

Ο έλεγχος έγινε στους χρόνους 0 (πριν την έναρξη της θεραπείας), 6 μήνες, 12 μήνες, 24 μήνες, 48 μήνες, 60 μήνες και 72 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Ο έλεγχος περιορίστηκε στα 6 πρώτα χρόνια και σε ορισμένες περιπτώσεις στα 4 πρώτα χρόνια από την έναρξη της θεραπείας, επειδή στη συνέχεια ο αριθμός των ασθενών με διαθέσιμες τιμές αυτών των παραμέτρων μειώνονταν δραματικά.

Η σύγκριση των μέσων τιμών των παραμέτρων μελετήθηκε με τη δοκιμασία ANOVA. Επειδή η κανονικότητα των μεταβλητών ήταν οριακή ο έλεγχος επαναλήφθηκε και με δοκιμασία Kruskal-Wallis. Στην περίπτωση που ανιχνεύονταν σημαντικές διαφορές αναζητήθηκε ποια είναι ακριβώς η μέση τιμή που διαφέρει από τις υπόλοιπες. Ο έλεγχος αυτός έγινε με τη δοκιμασία Scheffe και μετά από διόρθωση κατά Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις. [Παρακάτω στη στατιστική ανάλυση, χρησιμοποιούνται οι όροι mean:μέση τιμή, trimmed mean:μέση τιμή που προκύπτει αφού περικοπεί το 5% των περισσότερο ακραίων τιμών (περικομμένος μέσος 5%) και median:διάμεση τιμή].



α. Στατιστική ανάλυση των μέσων τιμών της Hb σε 23 πάσχοντες από ν. Gaucher (μικρός αριθμός πασχόντων αναλύθηκε για 9 χρόνια):

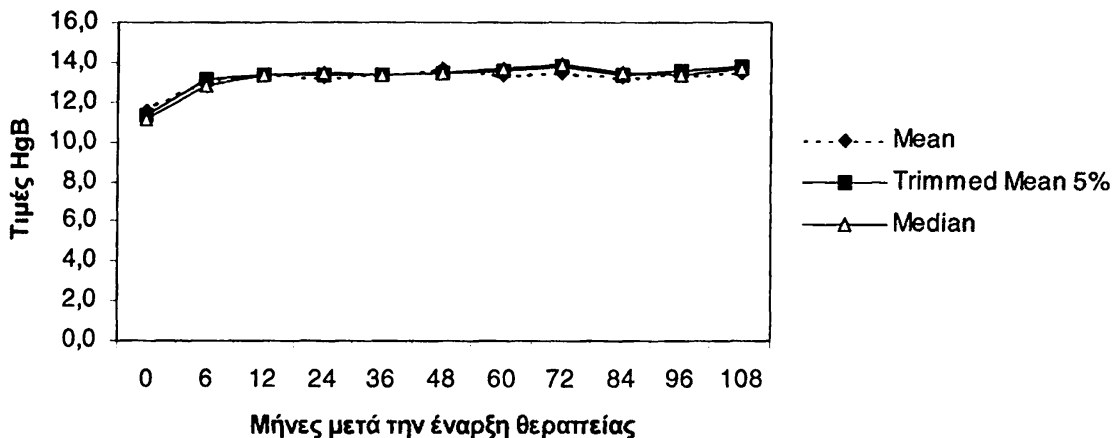
Διαστήματα εμπιστοσύνης των μέσων τιμών
(Individual 95% CIs For Mean Based on Pooled StDev).

Μήνες	Αρ.	Mean	StDev	
0	22	13,118	1,785	(-----*-----)
6	22	12,573	3,318	(-----*-----)
12	23	13,370	1,536	(-----*-----)
24	23	13,248	1,452	(-----*-----)
36	20	13,340	1,419	(-----*-----)
48	19	13,832	2,349	(-----*-----)
60	15	13,153	1,443	(-----*-----)
72	12	13,458	1,610	(-----*-----)
84	9	13,167	1,470	(-----*-----)
96	6	13,400	1,784	(-----*-----)
108	6	13,450	1,895	(-----*-----)

Pooled StDev = 1,968

12,0 13,0 14,0 15,0

Συμπέρασμα: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τις μεταβολές της Hb κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ($P = 0,903$).



Μεταβολή της Hb των ασθενών μετά τη χορήγηση θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης.

β. Στατιστική ανάλυση των μέσων τιμών των WBC σε 23 πάσχοντες από ν. Gaucher (μικρός αριθμός πασχόντων αναλύθηκε για 9 χρόνια):

Διαστήματα εμπιστοσύνης των μέσων τιμών
(Individual 95% CIs For Mean Based on Pooled StDev).

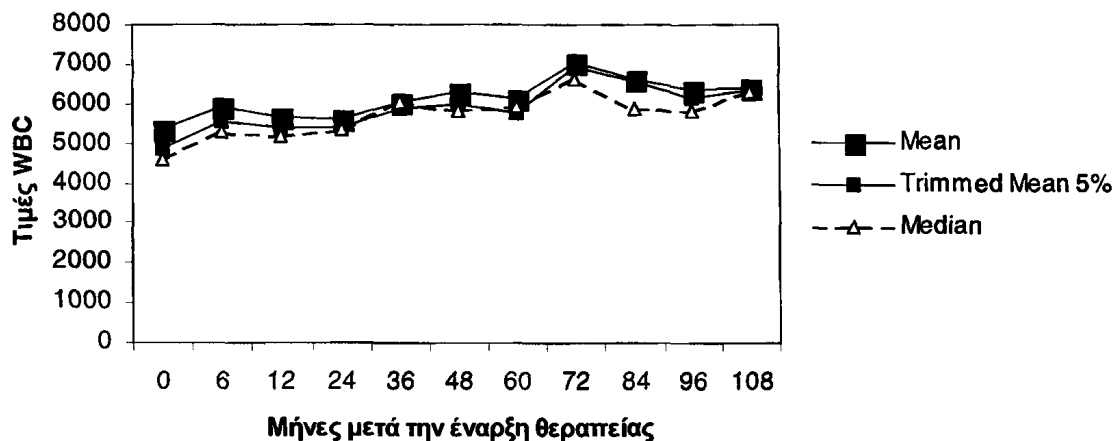
Μήνες	Αρ.	Mean	StDev	
0	23	5321	2747	(-----*-----)
6	22	5836	2568	(-----*-----)
12	23	5684	1911	(-----*-----)
24	22	5697	1781	(-----*-----)
36	20	6008	1998	(-----*-----)
48	18	6209	2497	(-----*-----)
60	16	6196	2075	(-----*-----)
72	11	7294	2287	(-----*-----)
84	7	6959	2512	(-----*-----)
96	6	6333	1896	(-----*-----)
108	6	6388	2178	(-----*-----)

Pooled StDev = 2281

4800 6000 7200 8400



Συμπέρασμα: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τις μεταβολές των WBC κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ($P = 0,536$).



Μεταβολή των WBC των ασθενών μετά τη χορήγηση θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης.

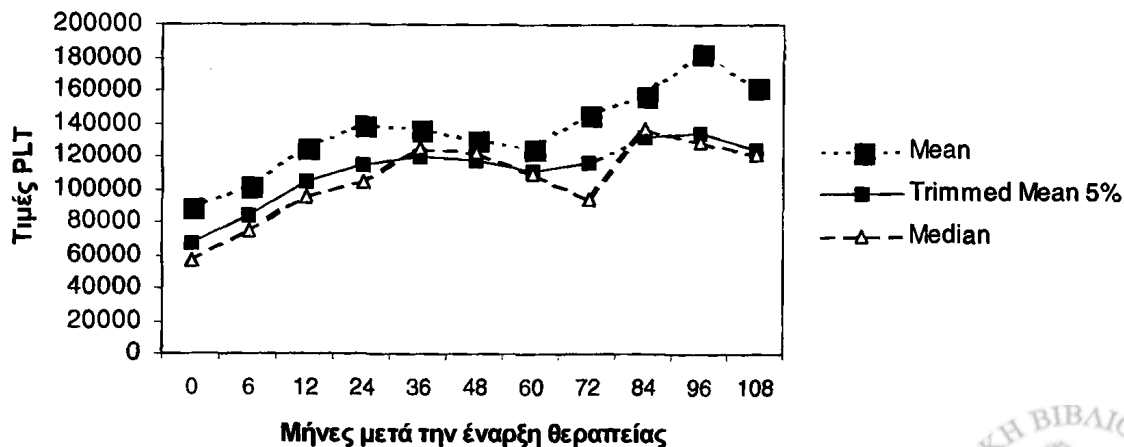
γ. Στατιστική ανάλυση των μέσων τιμών των PLT σε 23 πάσχοντες από ν. Gaucher (μικρός αριθμός πασχόντων αναλύθηκε για 6 χρόνια):

Διαστήματα εμπιστοσύνης των μέσων τιμών
(Individual 95% CIs For Mean Based
on Pooled StDev).

Μήνες	Αρ.	Mean	StDev
0	23	88462	72785
6	22	98821	86867
12	23	125043	87358
24	23	138765	115941
48	20	136500	90534
60	17	124529	91812
72	11	143909	123775

Pooled StDev = 94215

Συμπέρασμα: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τις μεταβολές των PLT κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ($P = 0,390$).



Μεταβολή των PLT των ασθενών μετά τη χορήγηση θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης.



δ. Στατιστική ανάλυση των μέσων τιμών της AST σε 16 πάσχοντες από ν. Gaucher (μικρός αριθμός πασχόντων αναλύθηκε για 4 χρόνια):

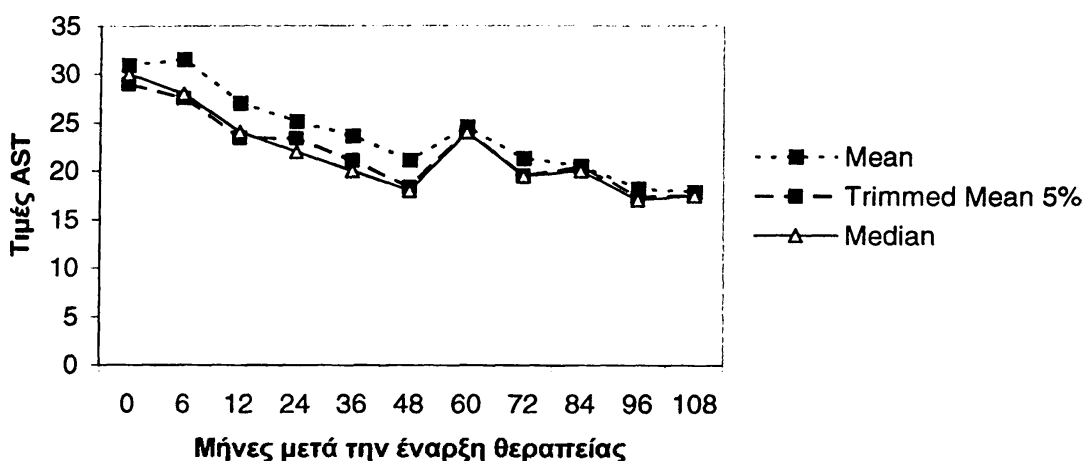
Διαστήματα εμπιστοσύνης των μέσων τιμών
(Individual 95% CIs For Mean Based
on Pooled StDev).

Μήνες	Αρ.	Mean	StDev
0	16	27,750	9,943
6	13	24,154	7,034
24	13	21,462	8,212
36	14	23,286	10,866
48	11	20,455	8,710

Pooled StDev = 9,140

-----+-----+-----+-----+-----
 (-----*-----)
 (-----*-----)
 (-----*-----)
 (-----*-----)
 -----+-----+-----+-----+-----
 15,0 20,0 25,0 30,0

Συμπέρασμα: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τις μεταβολές της AST κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ($P = 0,264$).



Μεταβολή της AST των ασθενών μετά τη χορήγηση θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης.

ε. Στατιστική ανάλυση των μέσων τιμών της ALT σε 14 πάσχοντες από ν. Gaucher (μικρός αριθμός πασχόντων αναλύθηκε για 4 χρόνια):

Διαστήματα εμπιστοσύνης των μέσων τιμών
(Individual 95% CIs For Mean Based
on Pooled StDev).

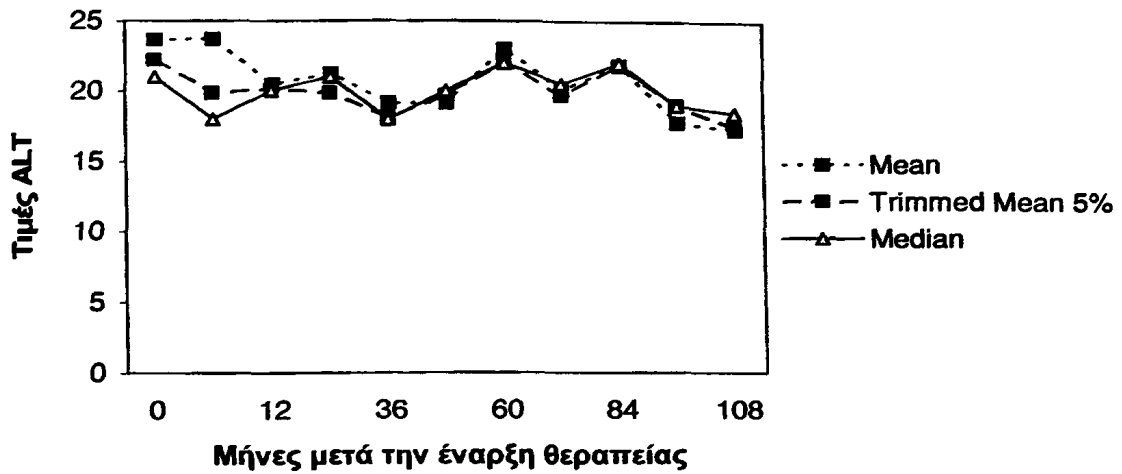
Μήνες	Αρ.	Mean	StDev
0	14	23,643	12,494
6	11	23,727	12,100
24	13	21,077	9,465
36	14	19,000	6,102
48	11	20,273	5,179

Pooled StDev = 9,578

-----+-----+-----+-----+-----
 (-----*-----)
 (-----*-----)
 (-----*-----)
 (-----*-----)
 -----+-----+-----+-----+-----
 15,0 20,0 25,0 30,0

Συμπέρασμα: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τις μεταβολές της ALT κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ($P = 0,654$).





Μεταβολή της ALP των ασθενών μετά τη χορήγηση θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης.

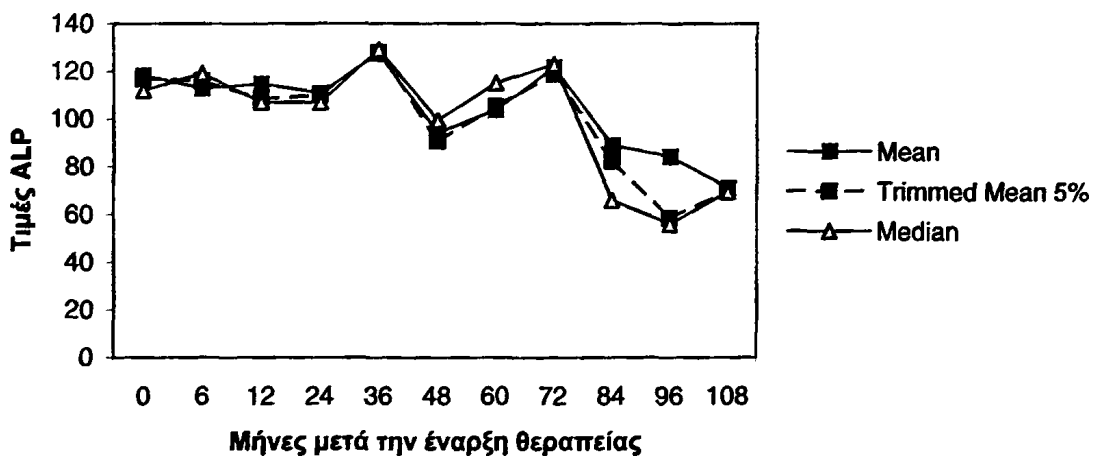
στ. Στατιστική ανάλυση των μέσων τιμών της ALP σε 18 πάσχοντες από ν. Gaucher (μικρός αριθμός πασχόντων αναλύθηκε για 4 χρόνια):

Μήνες	Αρ.	Mean	StDev	95% CI (Lower)	95% CI (Upper)
0	18	140,67	58,10	100	180
6	13	124,54	48,39	100	150
24	16	125,75	41,41	100	150
36	15	145,80	34,71	100	180
48	12	102,75	32,18	100	130

Διαστήματα εμπιστοσύνης των μέσων τιμών (Individual 95% CIs For Mean Based on Pooled StDev).

Pooled StDev = 44,96

Συμπέρασμα: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τις μεταβολές της ALP κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ($P = 0,120$).



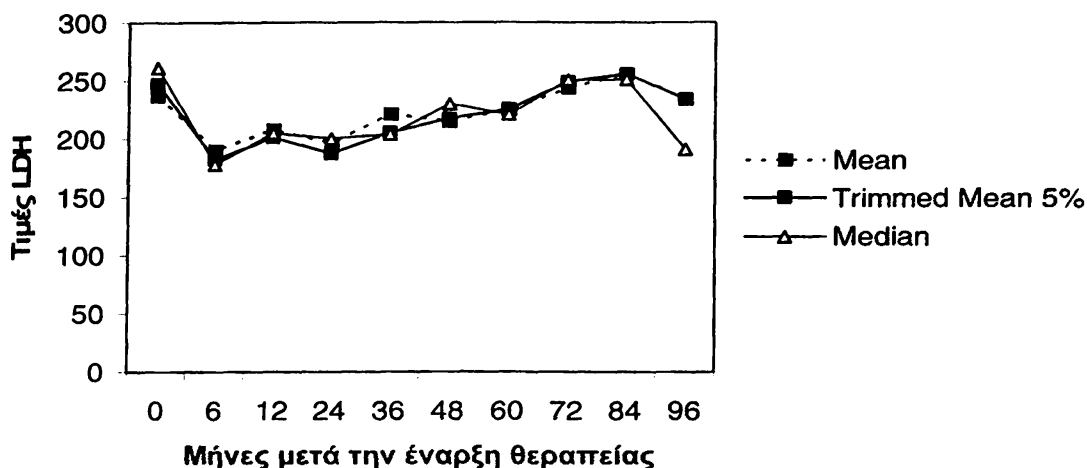
Μεταβολή της ALP των ασθενών μετά τη χορήγηση θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης.



ζ. Στατιστική ανάλυση των μέσων τιμών της LDH σε 12 πάσχοντες από v.Gaucher:

Μήνες	Αρ.	Mean	StDev	Διαστήματα εμπιστοσύνης των μέσων τιμών (Individual 95% CIs For Mean Based on Pooled StDev).
0	12	224,58	75,54	(-----*-----)
6	7	212,00	46,23	(-----*-----)
12	10	214,90	70,66	(-----*-----)
24	2	273,50	85,56	(-----*-----)
Pooled StDev = 68,81				180 240 300 360

Συμπέρασμα: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τις μεταβολές της LDH κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (P = 0,710).



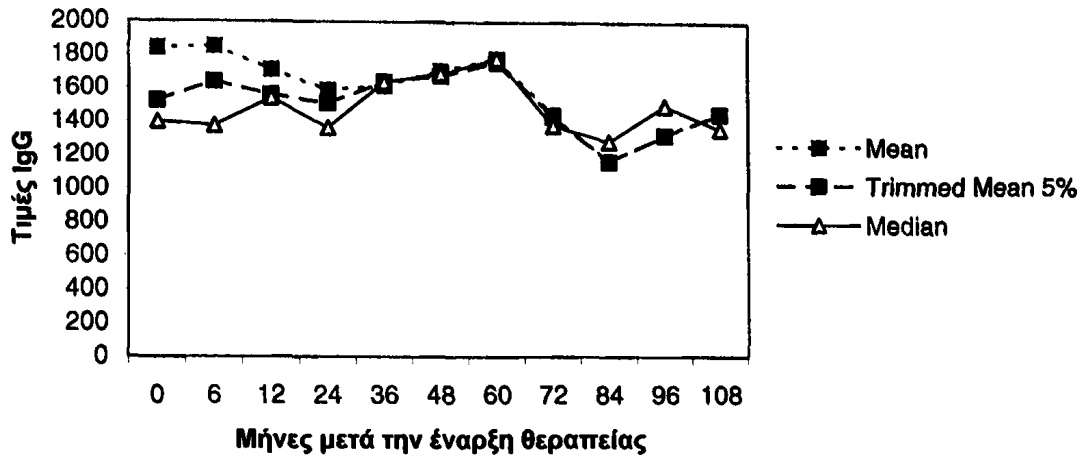
Μεταβολή της LDH των ασθενών μετά τη χορήγηση θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης.

η. Στατιστική ανάλυση των μέσων τιμών της IgG σε 8 πάσχοντες από v.Gaucher:

Μήνες	Αρ.	Mean	StDev	Διαστήματα εμπιστοσύνης των μέσων τιμών (Individual 95% CIs For Mean Based on Pooled StDev).
0	8	1399,6	538,0	(-----*-----)
6	5	2063,0	1590,4	(-----*-----)
24	5	1620,0	718,6	(-----*-----)
36	8	1643,6	636,1	(-----*-----)
48	8	1728,3	632,5	(-----*-----)
Pooled StDev = 827,2				1200 1800 2400

Συμπέρασμα: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τις μεταβολές της IgG κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (P = 0,727).



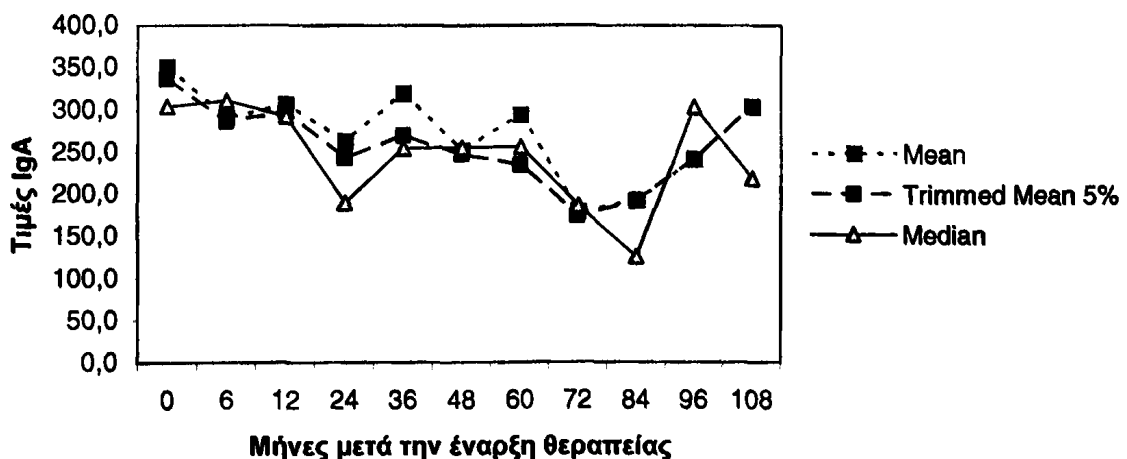


Μεταβολή της IgG των ασθενών μετά τη χορήγηση θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης.

θ. Στατιστική ανάλυση των μέσων τιμών της IgA σε 8 πάσχοντες από ν Gaucher:

Μήνες	Αρ.	Mean	StDev	Διαστήματα εμπιστοσύνης των μέσων τιμών (Individual 95% CIs For Mean Based on Pooled StDev).
0	8	336,9	199,0	(-----+-----+-----)
6	5	361,8	208,2	(-----+-----+-----)
24	5	284,8	178,3	(-----+-----+-----)
36	8	354,3	259,2	(-----+-----+-----)
48	8	261,4	123,3	(-----+-----+-----)
Pooled StDev = 199,5				120 240 360 480

Συμπέρασμα: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τις μεταβολές της IgA κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ($P = 0,849$).



Μεταβολή της IgA των ασθενών μετά τη χορήγηση θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης. Η μεγάλη διαφορά των τριών στατιστικών οφείλεται στις λίγες τιμές των IgA σε κάθε μήνα.

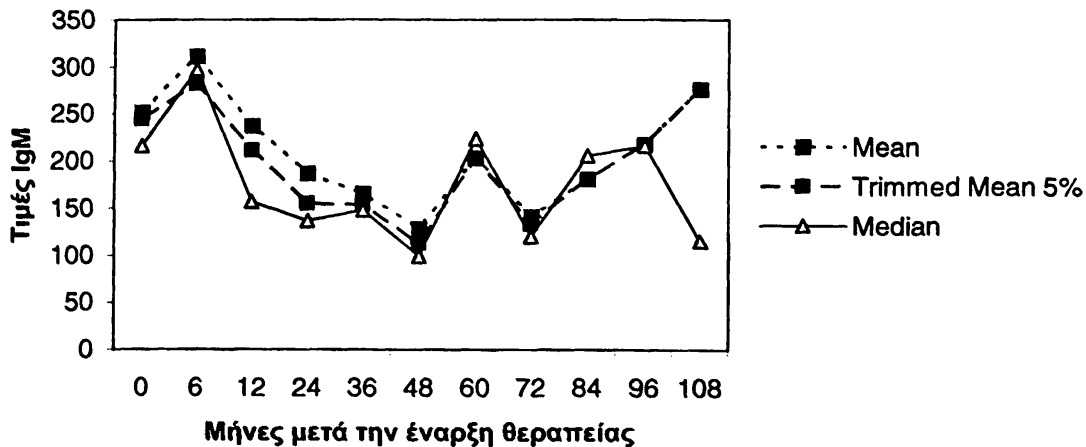


ι. Στατιστική ανάλυση των μέσων τιμών της IgM σε 8 πάσχοντες από ν.Gaucher:

Μήνες	Αρ.	Mean	StDev
0	8	200,1	89,5
6	5	311,0	248,3
24	5	143,2	47,9
36	8	149,3	111,4
48	8	96,9	97,7
Pooled StDev =		126,7	

Διαστήματα εμπιστοσύνης των μέσων τιμών
(Individual 95% CIs For Mean Based on Pooled StDev).

Συμπέρασμα: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τις μεταβολές της Hb κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μεταξύ των παραπάνω 5 χρονικών στιγμών (P = 0,070).



Μεταβολή της IgM των ασθενών μετά τη χορήγηση θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης.

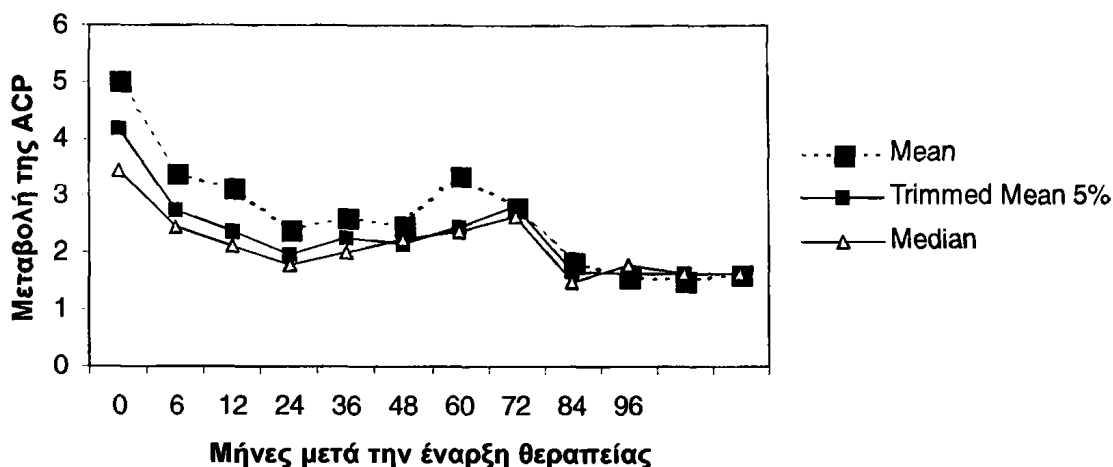
ια. Στατιστική ανάλυση των μέσων τιμών της ACP σε 23 πάσχοντες από ν.Gaucher (μικρός αριθμός πασχόντων αναλύθηκε για 8 χρόνια):

Μήνες	Αρ.	Mean	StDev
0	23	5,034	3,457
6	16	3,409	2,710
12	18	3,162	2,843
24	18	2,596	1,999
36	17	2,463	1,777
48	16	2,473	1,657
60	14	3,300	4,077
72	10	2,472	1,261
84	7	2,148	0,998
96	6	1,604	0,760
Pooled StDev =		2,596	

Διαστήματα εμπιστοσύνης των μέσων τιμών
(Individual 95% CIs For Mean Based on Pooled StDev).



Συμπέρασμα: Υπάρχει (οριακά) στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ 5 χρονικών στιγμών ($P=0,030$). Συγκεκριμένα η ACP του χρόνου μηδέν διέφερε στατιστικά σημαντικά από τις τιμές της ACP μετά από ένα χρόνο, μετά 2 έτη, 3 έτη και 4 έτη. Δεν υπήρχε μόνο στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του χρόνου μηδέν και των τιμών που παρατηρήθηκαν μετά από 6 μήνες.



Μεταβολή της ACP των ασθενών μετά τη χορήγηση θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης.
(αναγωγή σε απόσταση από την ανώτερη φυσιολογική τιμή)

ιβ. Στατιστική ανάλυση των μέσων τιμών της Chito σε 21 πάσχοντες από v.Gaucher (μικρός αριθμός πασχόντων αναλύθηκε για 8 χρόνια):

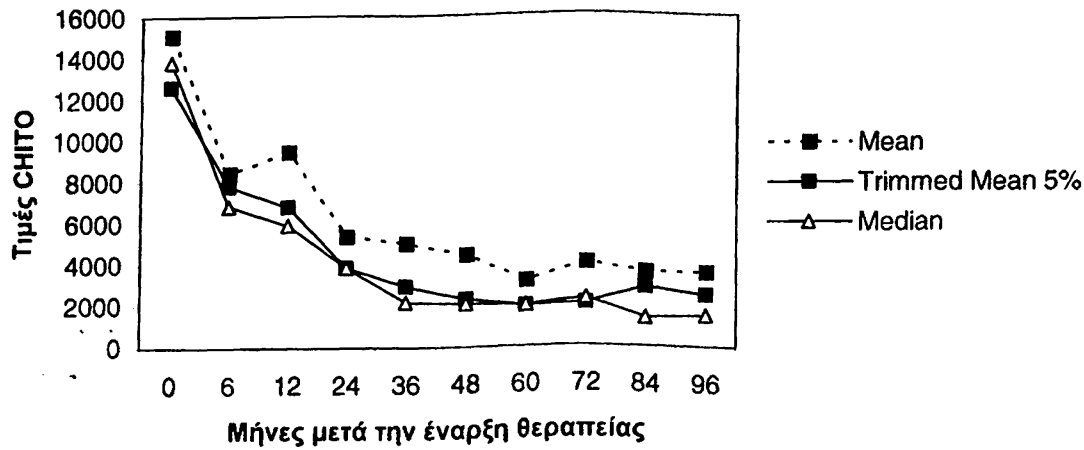
(Μεθοδολογία: One-way ANOVA: CHITO versus Treatm_13)
Διαστήματα εμπιστοσύνης των μέσων τιμών
(Individual 95% CIs For Mean Based on Pooled StDev).

Μήνες	Αρ.	Mean	StDev
0	21	15071	10431
6	14	8416	5926
12	16	9449	8561
24	16	5347	5314
36	13	5001	5933
48	9	4445	5517
60	12	2886	3160
72	5	5637	5118
84	4	4400	3759
96	5	3577	3856

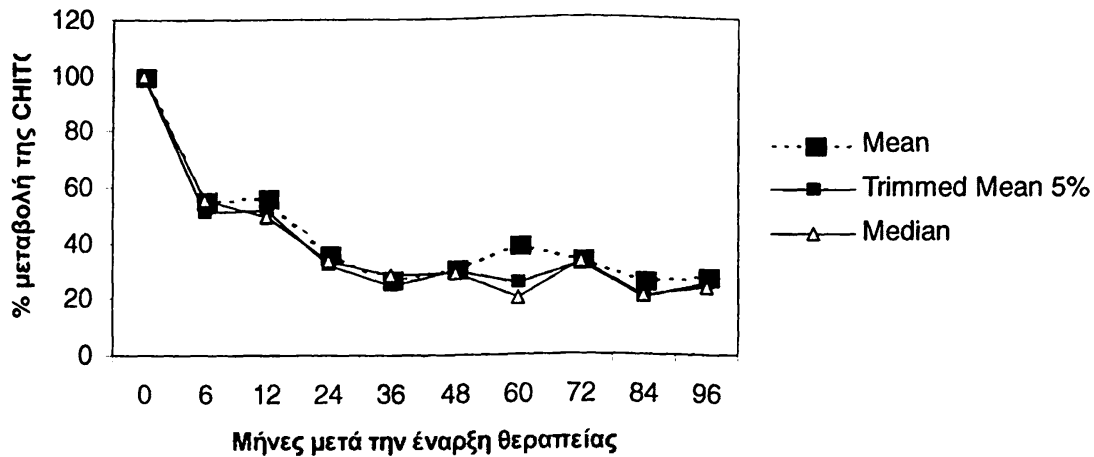
Pooled StDev = 6995

Συμπέρασμα: Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 10 χρονικών στιγμών ($P=0,000$). Συγκεκριμένα η Chito του χρόνου μηδέν διέφερε στατιστικά σημαντικά από τις τιμές της Chito μετά από ένα χρόνο, 2 έτη, 3 έτη και 4 έτη. Δεν υπήρχε μόνο στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του χρόνου μηδέν και των τιμών που παρατηρήθηκαν μετά από 6 μήνες.





Μεταβολή της Chito των ασθενών μετά τη χορήγηση θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης.



Μεταβολή της % μείωσης της Chito των ασθενών μετά τη χορήγηση θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης.

II. Στατιστική σύγκριση των αρχικών τιμών αυτών των παραμέτρων μεταξύ των ασθενών που πήραν θεραπεία (τιμές πριν την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής) και των ασθενών που δεν πήραν αγωγή, για την εύρεση τυχόν διαφορών. Ο στατιστικός έλεγχος έγινε με τη δοκιμασία Mann-Whitney.

α. Σύγκριση τιμών Hb: Αναλύθηκαν 40 πάσχοντες, 26 έλαβαν στη συνέχεια θεραπεία και 14 δεν έλαβαν.

Με θεραπεία N = 26 Median = 11,150

Χωρίς θεραπεία N = 14 Median = 12,7

Συμπέρασμα: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις αρχικές τιμές της αιμοσφαιρίνης μεταξύ των ασθενών που πήραν θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης και των ασθενών που δεν πήραν θεραπεία (P = 1,000).



β. Σύγκριση τιμών WBC: Αναλύθηκαν 37 πάσχοντες, 26 έλαβαν στη συνέχεια θεραπεία και 11 δεν έλαβαν.

Με θεραπεία N = 26 Median = 4620,0

Χωρίς θεραπεία N = 11 Median = 4530,0

Συμπέρασμα: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις αρχικές τιμές του αριθμού των λευκοκυττάρων μεταξύ των ασθενών που πήραν θεραπεία και των ασθενών που δεν πήραν θεραπεία ($P = 0,8820$).

γ. Σύγκριση τιμών PLT: Αναλύθηκαν 39 πάσχοντες, 26 έλαβαν στη συνέχεια θεραπεία και 13 δεν έλαβαν.

Με θεραπεία N = 26 Median = 57000

Χωρίς θεραπεία N = 13 Median = 75000

Συμπέρασμα: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του αριθμού των αιμοπεταλίων μεταξύ των ασθενών που πήραν θεραπεία και των ασθενών που δεν πήραν θεραπεία ($P = 0,1570$).

δ. Σύγκριση τιμών AST: Αναλύθηκαν 27 πάσχοντες, 18 έλαβαν στη συνέχεια θεραπεία και 9 δεν έλαβαν.

Με θεραπεία N = 18 Median = 28,50

Χωρίς θεραπεία N = 9 Median = 18,00

Συμπέρασμα: Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις αρχικές τιμές της AST μεταξύ των ασθενών που πήραν θεραπεία και των ασθενών που δεν πήραν θεραπεία ($P = 0,0372$).

ε. Σύγκριση τιμών ALT: Αναλύθηκαν 19 πάσχοντες, 14 έλαβαν στην συνέχεια θεραπεία και 5 δεν έλαβαν.

Με θεραπεία N = 14 Median = 21,50

Χωρίς θεραπεία N = 5 Median = 21,00

Συμπέρασμα: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις αρχικές τιμές της ALT μεταξύ των ασθενών που πήραν θεραπεία και των ασθενών που δεν πήραν θεραπεία ($P = 0,5169$).

στ. Σύγκριση τιμών ALP: Αναλύθηκαν 28 πάσχοντες, 19 έλαβαν στη συνέχεια θεραπεία και 9 δεν έλαβαν.

Με θεραπεία N = 19 Median = 113,0

Χωρίς θεραπεία N = 9 Median = 107,0

Συμπέρασμα: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις αρχικές τιμές της ALP μεταξύ των ασθενών που πήραν θεραπεία και των ασθενών που δεν πήραν θεραπεία ($P = 0,6228$).



ζ. Σύγκριση τιμών LDH: Αναλύθηκαν 21 πάσχοντες, 12 έλαβαν στη συνέχεια θεραπεία και 9 δεν έλαβαν.

Με θεραπεία N = 12 Median = 261,0

Χωρίς θεραπεία N = 9 Median = 271,0

Συμπέρασμα: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις αρχικές τιμές της LDH μεταξύ των ασθενών που πήραν θεραπεία και των ασθενών που δεν πήραν θεραπεία (P = 0,8383).

η. Σύγκριση τιμών ανοσοσφαιρινών: Αναλύθηκαν 18 πάσχοντες, 10 έλαβαν στη συνέχεια θεραπεία και 8 δεν έλαβαν.

IgG

Με θεραπεία N = 10 Median = 1495,0

Χωρίς θεραπεία N = 8 Median = 1220,0

IgA

Με θεραπεία N = 10 Median = 348,5

Χωρίς θεραπεία N = 8 Median = 283,5

IgM

Με θεραπεία N = 10 Median = 200,5

Χωρίς θεραπεία N = 8 Median = 243,0

Συμπέρασμα: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις αρχικές τιμές των IgG, IgA, IgM μεταξύ των ασθενών που πήραν θεραπεία και των ασθενών που δεν πήραν θεραπεία (P = 0,855, P = 0,2667 και P = 0,7558 αντίστοιχα).

θ. Σύγκριση τιμών ACP: Αναλύθηκαν 33 πάσχοντες, 24 έλαβαν στη συνέχεια θεραπεία και 9 δεν έλαβαν.

Με θεραπεία N = 24 Median = 3,360

Χωρίς θεραπεία N = 9 Median = 2,600

Συμπέρασμα: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις αρχικές τιμές της ACP μεταξύ των ασθενών που πήραν θεραπεία και των ασθενών που δεν πήραν θεραπεία (P = 0,0621). (Κατά την σύγκριση χρησιμοποιήθηκαν τα πολλαπλάσια των ACP από την ανώτερη τιμή αναφοράς).

ι. Σύγκριση τιμών Chito: Αναλύθηκαν 30 πάσχοντες, 21 έλαβαν στη συνέχεια θεραπεία και 9 δεν έλαβαν.

Με θεραπεία N = 21 Median = 8300,0

Χωρίς θεραπεία N = 9 Median = 5522,0

Συμπέρασμα: Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις αρχικές τιμές της Chito μεταξύ των ασθενών που πήραν θεραπεία και των ασθενών που δεν πήραν θεραπεία (P = 0,2679).



Δ. ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Οι πάσχοντες από νόσο Gaucher χρειάζονται τακτικά κλινικο-εργαστηριακό έλεγχο. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης ελέγχονται με γενική αίματος πριν από κάθε έγχυση αγλουκεράσης (παλαιότερα) ή (στη συνέχεια) ιμιγλουκεράσης. Κάθε 3μηνο υποβάλλονται σε ένα πλήρη βιοχημικό έλεγχο, ενώ κάθε 6μηνο ο έλεγχος περιλαμβάνει επιπλέον ποσοτικό προσδιορισμό των ανοσοσφαιρινών, επίπεδα όξινης φωσφατάσης ορού, χιτοτριοσιδάσης καθώς και υπερηχογράφημα ήπατος-σπληνός.

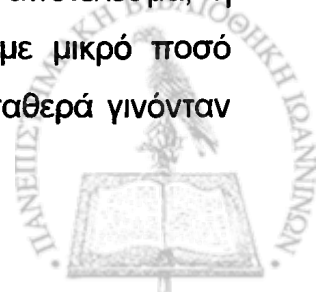
Κάθε έτος γίνεται έλεγχος με α/α θώρακα, μέτρηση οστικής πυκνότητας με DEXA στην ΟΜΣΣ ή/και στον αυχένα του μηριαίου οστού, καθώς και CT ή/και MRI ήπατος-σπληνός. Όταν υπάρχουν ενδείξεις γίνεται απεικονιστικός έλεγχος οστών με απλές ακτινογραφίες ή/και MRI. Σπανιότερα απαιτούνται άλλες εξετάσεις, όπως ΗΚΓ, triplex ή υπερηχογράφημα καρδιάς κλπ.

Σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή ο συνήθης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος γίνεται κάθε 6 μήνες. Απεικονιστικός έλεγχος, μέτρηση οστικής πυκνότητας, καρδιολογικός έλεγχος κλπ γίνεται κάθε 1-2 έτη.

Ε. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ^{7 1. 7 2. 7 3. 7 4 . 7 5 .}

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου (πχ. οστικοί πόνοι, λοιμώξεις, κατάγματα κλπ.) αντιμετωπίζονται συμπτωματικά στα πλαίσια της γενικής παθολογίας και χειρουργικής. Παλαιότερα ασθενείς με μεγάλη σπληνομεγαλία υποβάλλονταν σε σπληνεκτομή. Από τους 42 ασθενείς που μελετήθηκαν 7 υποβλήθηκαν σε σπληνεκτομή.

Από τα δεδομένα που υπάρχουν φαίνεται ότι 26 ασθενείς με νόσο Gaucher πήραν θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, κάποιοι πρώτα με αγλουκεράση και στη συνέχεια όλοι με ιμιγλουκεράση. Η αρχική δοσολογία υποκατάστασης ήταν 60 IU/kg κάθε 2 εβδομάδες, ενδοφλέβια. Μετά από διάστημα συνήθως 1-2 ετών ανάλογα με το θεραπευτικό αποτέλεσμα, η δοσολογία μειωνόταν κατά 25-50% και σε περιπτώσεις (με μικρό ποσό νόσου) που τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα παρέμεναν σταθερά γινόνταν



περαιτέρω μείωση της δοσολογίας κάθε έτος. Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών, στους οποίους η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης γίνονταν κάθε 3 ή/και 4 εβδομάδες, η εντύπωση ήταν ότι υπήρχε μικρότερου βαθμού ανταπόκριση, χωρίς να είναι δυνατή η αντικειμενική ή η στατιστική τεκμηρίωση. Σε 4 ασθενείς στους οποίους διακόπηκε η θεραπευτική αγωγή, αφού θεωρήθηκε ότι ήταν σημαντική η κλινική βελτίωση της νόσου, μετά από 2-4 χρόνια υπήρξε σημαντική επιδείνωση της νόσου.

Στην πλειοψηφία των ασθενών το θεραπευτικό αποτέλεσμα συντηρήθηκε με τη χορήγηση μικρής δοσολογίας θεραπείας υποκατάστασης (από 10-20 IU/kg κάθε 2 εβδομάδες).

Σε ένα ασθενή με νόσο Gaucher τύπου 3, με βαρεία οστική νόσο, χορηγείται θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης σε δοσολογία 120IU/kg σώματος (σύμφωνα με διεθνείς αναφορές) για 2 χρόνια. Μόλις συμπληρωθεί ο παραπάνω χρονικός ορίζοντας θα εκτιμηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Η χορήγηση N-βουτυρυλοξυγυριμισίνης γίνεται per os και συνιστάται σε ήπιες φαινοτυπικά περιπτώσεις νόσου Gaucher τύπου I, στις οποίες είτε υπάρχει αντένδειξη για τη χορήγηση θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης (πχ. ανάπτυξη αντισωμάτων, παρενέργειες από τη λήψη του φαρμάκου κλπ.), είτε οι ασθενείς δεν συμμορφώνονται σε αυτή. Πρόσφατα 2 ασθενείς έλαβαν N-βουτυλοδεοξυγυριμικήνη. Από αυτούς τους ασθενείς ο ένας παρουσίασε τρόμο και διάρροιες και διέκοψε την θεραπευτική αγωγή και ο άλλος βαρεία ουδετεροπενία για την οποία έλαβε G-CSF. Και στους 2 ασθενείς τα συμπτώματα υποχώρησαν με τη διακοπή του φαρμάκου.

ΣΤ. ΝΟΣΟΣ GAUCHER ΤΥΠΟΥ III

Στην Ελλάδα είναι καταγεγραμμένοι 6 πάσχοντες από νόσο Gaucher τύπου III ηλικίας από 3 έως 34 ετών. Από αυτούς, 4 είναι άρρενες και 2 θήλεις. Όλοι έχουν ηπατοσπληνομεγαλία, νευρολογικές εκδηλώσεις και οστικές διαταραχές (από τους ασθενείς 2 είναι κατηγορία 3 και 2 κατηγορία 5). Όλοι ευρίσκονται σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης: οι 5 ασθενείς σε δοσολογία 60 IU/kg σώματος και 1 ασθενής σε δοσολογία 120 IU/kg σώματος κάθε 2 εβδομάδες.



Z. ΝΟΣΟΣ GAUCHER ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Στη διεθνή βιβλιογραφία είναι περιορισμένες οι αναφορές για περιπτώσεις κυοφορίας από μητέρες που πάσχουν από νόσο Gaucher.

Στην ελληνική επικράτεια είναι γνωστές 3 περιπτώσεις στις οποίες η μητέρα έπασχε από νόσο Gaucher. Η πρώτη περίπτωση αφορά διακοπείσα κύηση λόγω πολλαπλών ανωμαλιών του εμβρύου (δεν έγινε καριοτυπική μελέτη). Η δεύτερη περίπτωση αφορά κύηση που περατώθηκε με επιτυχία και γεννήθηκαν δύο τελειόμηνα δυωγενή κοριτσάκια υγιή· η μητέρα τους μετά τον τρίτο μήνα της κύησης δεν έπαιρνε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης και είχε υποβληθεί σε προγεννητικό έλεγχο μέτρησης των επιπέδων του ενζύμου των εμβρύων. Στην τρίτη περίπτωση η μητέρα υποβάλλονταν σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης σε όλη την διάρκεια της κύησης, έγινε προγεννητικός έλεγχος μέτρησης των επιπέδων του ενζύμου στο έμβρυο και γεννήθηκε τελειόμηνο υγιές θήλυ.

H. ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΑ ΤΜΗΜΑΤΑ

Τα τμήματα στα οποία μπορεί κάποιος να απευθυνθεί προκειμένου να διερευνήσει ενδεχόμενη περίπτωση ασθενή που πάσχει από νόσο Gaucher ή για πληροφορίες και ιατρική παρακολούθηση είναι:

- Γ. Νοσοκομείο Παίδων Αθηνών «Αγία Σοφία» - Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική και για εργαστηριακή διερεύνηση, το Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού.
- Γ' Θεραπευτήριο ΙΚΑ Αθηνών για κλινική παρακολούθηση.
- Π.Γ.Ν.Λαϊκό, Κέντρο Μεσογειακής Αναιμίας για κλινική παρακολούθηση και μοριακή μελέτη.
- Π.Π.Γ.Ν. Ρίο Πατρών, Πανεπιστημιακή Αιματολογική Κλινική, για κλινική παρακολούθηση.
- Γ.Ν.Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», Αιματολογική Κλινική, για κλινική παρακολούθηση.
- Γ.Ν. Ιπποκράτειο Θεσσαλονίκης, για εργαστηριακή διερεύνηση.
- Πλήθος άλλων νοσοκομειακών μονάδων, ανά την ελληνική επικράτεια, παρακολουθούν και νοσηλεύουν 1-2 περιστατικά.



Θ. ΙΑΤΡΟΚΟΙΝΩΝΙΚΑ

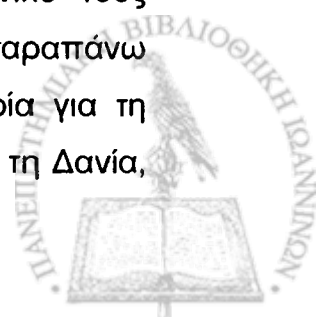
α. Προβλήματα τα οποία αντιμετωπίζουν οι πάσχοντες από v. Gaucher.

Το συχνότερο πρόβλημα, το οποίο αντιμετώπισαν οι πάσχοντες από νόσο Gaucher ήταν η διάγνωση της νόσου τους. Πολλοί ταλαιπωρήθηκαν για πολλά χρόνια πριν τεθεί η διάγνωση, ενώ σε αρκετούς η διάγνωση έγινε σε ιατρικά κέντρα του εξωτερικού.

Πρόβλημα αποτελούσε και η παρακολούθησή τους από ιατρούς με εμπειρία στη νόσο τους, ενώ αρκετά συχνά, ακόμα και για μια απλή ίωση παραπέμπονταν από τον οικογενειακό ιατρό σε κάποιο «πιο ειδικό». Αυτό δημιουργούσε αναστάτωση και ανασφάλεια στο οικογενειακό περιβάλλον, χρονικό και οικονομικό κόστος, ταλαιπωρία και πολλές φορές μετακίνηση σε μεγάλες αποστάσεις (πχ. σε άλλη πόλη).

Εκτός από τη συμπτωματολογία και τις επιπλοκές της νόσου τους, οι πάσχοντες αντιμετώπισαν δυσκολίες στην έγκριση της χορήγησης της θεραπείας υποκατάστασης ή/και ενδεχόμενα της θεραπείας μείωσης του υποστρώματος. Το υψηλό θεραπευτικό κόστος αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για την έγκριση της χορήγησης του φαρμάκου από τις Διοικήσεις των Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων και των Ασφαλιστικών Ταμείων. Η έλλειψη Κεντρικού Συντονιστικού Οργάνου υπό την εποπτεία του Υπουργείου Υγείας, θα βοηθούσε την έγκαιρη έναρξη θεραπευτικής αγωγής και, όπως συμβαίνει και σε άλλα κληρονομικά νοσήματα, θα συμπλήρωνε το διαδικαστικό κενό που υπάρχει.

Ακόμη, εξ αιτίας της έλλειψης «έμπειρου» προσωπικού στα επαρχιακά νοσοκομεία και του υψηλού κόστους θεραπείας, συχνά οι ασθενείς μετακινούνται σε μεγάλες αποστάσεις προκειμένου να υποβληθούν σε θεραπεία, με αποτέλεσμα επιπρόσθετη ταλαιπωρία, σπατάλη χρόνου και αύξηση του κόστους. Ο Πανελλήνιος Σύλλογος Ασθενών και Φίλων Πασχόντων από νόσο Gaucher και άλλες Λυσοσωμικές Διαταραχές «Η Αλληλεγγύη» ζητά τη θεραπεία των ασθενών στους τόπους διαμονής τους και επιπλέον τη θεραπεία υποκατάστασης στο σπίτι, είτε από νοσηλευτικό προσωπικό, είτε από τους ίδιους τους πάσχοντες ή το συγγενικό τους περιβάλλον, αφού εκπαιδευθούν κατάλληλα. Εξυπακούεται ότι τα παραπάνω πρέπει να βρίσκονται κάτω από ιατρική παρακολούθηση. Εμπειρία για τη θεραπεία στο σπίτι με καλά αποτελέσματα υπάρχει στην Ολλανδία, τη Δανία,



τη Γαλλία, τη Μεγάλη Βρετανία, το Ισραήλ και τελευταία την Ιταλία.

Τέλος, οι πάσχοντες αντιμετωπίζουν δυσκολίες και κατά την έγκριση και την πραγματοποίηση του απαραίτητου παρακλινικού ελέγχου, ιδίως όσον αφορά τον απεικονιστικό έλεγχο με αξονικές ή μαγνητικές τομογραφίες και τον έλεγχο της οστικής πυκνότητας, ενώ πλήθος άλλων εργαστηριακών εξετάσεων γίνεται μετά από προσωπική συνεννόηση των θεραπόντων ιατρών.

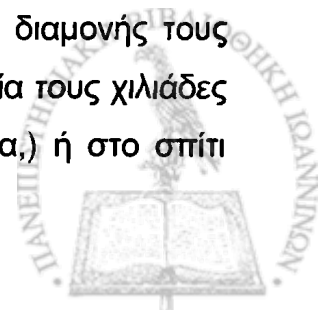
β. Σύλλογος πασχόντων από νόσο Gaucher. ^{7 6}

Το 1997 με πρωτοβουλία ιατρών, ασθενών με νόσο Gaucher, γονέων και φίλων ιδρύεται ο Πανελλήνιος Σύλλογος Ασθενών και Φίλων Πασχόντων από νόσο Gaucher και άλλες Λυσοσωμικές Διαταραχές «Η Αλληλεγγύη».

Σκοπός του συλλόγου είναι η ενημέρωση της κοινής γνώμης αλλά και των ιατρών για τη νόσο Gaucher, μέσω των ΜΜΕ, φυλλαδίων, επιστημονικών ημερίδων κλπ. Σε αυτά τα πλαίσια γίνεται αναφορά στη δυσκολία της διάγνωσης, στα ιατροκοινωνικά προβλήματα των πασχόντων, στη δυνατότητα θεραπευτικής αγωγής και στα προβλήματα κατά τη διαδικασία έγκρισης της θεραπείας. Ταυτόχρονα, καλλιεργήθηκαν και αναπτύχθηκαν δεσμοί μεταξύ των ασθενών, μεταξύ των οικογενειών τους και αναζητήθηκαν επαφές με άλλους ανάλογους συλλόγους στην Ελλάδα. Σημαντική βοήθεια και γνώση στην επίλυση των προβλημάτων προσέφερε η Πανελλήνια Ομοσπονδία Πασχόντων από Μεσογειακή Αναιμία.

Στις επιτυχίες του συλλόγου συγκαταλέγεται η επέκταση των ευεργετημάτων άλλων νοσημάτων στους πάσχοντες από νόσο Gaucher και άλλες λυσοσωμικές διαταραχές. Έτσι, με υπουργικές αποφάσεις: α) χορηγείται δωρεάν από τα ασφαλιστικά ταμεία η θεραπεία αποκατάστασης στους πάσχοντες, παρά το πολύ υψηλό ετήσιο κόστος της, β) εισάγονται οι πάσχοντες χωρίς εξετάσεις στα Ανώτατα και Ανώτερα Εκπαιδευτικά Ιδρύματα της Ελλάδας και γ) καθορίζονται υψηλά ποσοστά αναπηρίας, επιδόματα και συντάξεις για τους πάσχοντες.

Στους προσεχείς στόχους του συλλόγου συγκαταλέγονται η δυνατότητα των πασχόντων να λαμβάνουν τη θεραπεία τους στον τόπο διαμονής τους (σήμερα υπάρχουν ασθενείς που μετακινούνται για τη θεραπεία τους χιλιάδες χιλιόμετρα κάθε 2 εβδομάδες, π.χ. από Ορεστιάδα σε Αθήνα,) ή στο σπίτι



τους (γίνεται σε άλλες χώρες της Ευρώπης), η πρόσληψή τους στον ευρύτερο Δημόσιο Τομέα, η πρόωρη συνταξιοδότησή τους κλπ. Επιπλέον, η ύπαρξη ιστοσελίδας στο διαδίκτυο για πάσχοντες όχι μόνο από ν. Gaucher αλλά και από νόσο Fabry, MPS, Pompe, Hunter, San Fillipo κ.α.

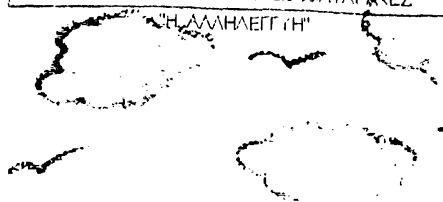
Σήμερα, ο Σύλλογος των πασχόντων από λυσοσωμικά νοσήματα αποτελεί μέλος της Πανελληνίας Ένωσης Σπανίων Παθήσεων και της Ευρωπαϊκής Συμμαχίας Gaucher (European Gaucher Alliance). Στην Ευρωπαϊκή Συμμαχία Gaucher συμμετέχουν οι σύλλογοι της Αυστρίας, του Βελγίου, της Βουλγαρίας, της Γαλλίας, της Γερμανίας, της Δημοκρατίας της Τσεχίας, της Δανίας, της Ελλάδας, του Ηνωμένου Βασιλείου, της Ιρλανδίας, της Ισπανίας, του Ισραήλ, της Ιταλίας, της Νορβηγίας, της Ουκρανίας, της Ολλανδίας, της Ουγγαρίας, της Πολωνίας, της Ρουμανίας, της Ρωσίας, της Σερβίας και Μαυροβούνιου, της Σλοβενίας, της Σουηδίας και της Φινλανδίας.

Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι με πρωτοβουλία του συλλόγου και συγγραφείς ιατρούς έχουν εκδοθεί 2 ενημερωτικά φυλλάδια για τη νόσο Gaucher, 1 για την νόσο Fabry και 1 για άλλα λυσοσωμικά νοσήματα που απευθύνονται στους ιατρούς αλλά κύρια στο ευρύτερο κοινό.

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΣ ΣΥΛΛΟΓΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΚΑΙ ΦΙΛΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ
ΑΠΟ ΝΟΣΟ GAUCHER
ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΛΥΣΟΣΩΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ
"Η ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗ"

Νόσος Gaucher

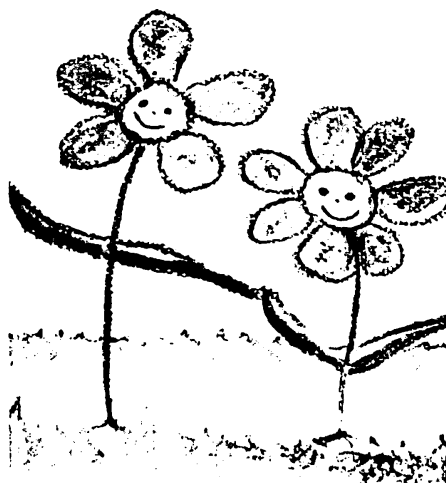
ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΣ ΣΥΛΛΟΓΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ
ΦΙΛΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟ ΝΟΣΟ GAUCHER
ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΛΥΣΟΣΩΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ
"Η ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗ"



ΛΥΣΟΣΩΜΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ



Νόσος Gaucher:
Πληροφορίες για τους ασθενείς
και τις οικογένειές τους

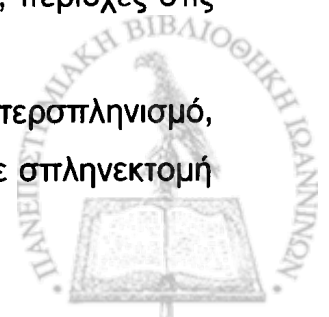


ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παραπάνω αναφέρθηκαν τα επιδημιολογικά δεδομένα 78 πάσχόντων από νόσο Gaucher, οι οποίοι έχουν καταγραφεί στον ελλαδικό χώρο. Δεν παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου σε κανένα από τα δύο φύλα, όπως ήταν αναμενόμενο, καθώς η νόσος Gaucher είναι κληρονομική και μεταβιβάζεται ως υπολειπόμενη αυτοσωματική νόσος. Από τους 78 πάσχοντες έχουν πεθάνει οι 2 ασθενείς τύπου II σε νηπιακή ηλικία και ένας ασθενής τύπου I στην 5^η δεκαετία της ζωής του εξ αιτίας λοίμωξης σε έδαφος παγκυτταροπενίας. Η επίπτωση της νόσου υπολογίσθηκε σε 1:152.000 Έλληνες, θεωρείται όμως ότι είναι λίγο μεγαλύτερη δεδομένου ότι πιθανά κάποια περιστατικά δεν έχουν καταγραφεί ή δεν έχουν διαγνωσθεί ακόμα. Παρ' όλα αυτά, η συχνότητά της στην Ελλάδα είναι μεγαλύτερη από την αντίστοιχη στην Ισπανία (1:300.000, P. Giraldo et al⁵) ή την Ν. Ζηλανδία (1:200.000, M. Woodfield et al¹⁴), μικρότερη από την Ιταλία (1:40.247, G. Dionici-Vici et al¹⁵) ή την Αυστραλία (1:57.000, P.J. Meikle et al¹⁷) και βέβαια, υπολείπεται σημαντικά των Εβραίων Ashkenazi (1:1000 έως 1:640, J. Azuri et al¹⁹, E. Beutler et al³). Η μεγαλύτερη επίπτωση, η οποία παρατηρείται σε ορισμένες γεωγραφικές περιοχές της χώρας μας, θα μπορούσε να αποδοθεί στις συγγενικές σχέσεις, οι οποίες υπάρχουν σε «κλειστές» κοινωνίες. Από τους καταγραμμένους το 90% περίπου έχουν νόσο Gaucher τύπου I, το 2.5% τύπου II και το 7.5% τύπου III, επιπτώσεις που συμβαδίζουν γενικά με τα διεθνή δεδομένα (η συχνότητα του τύπου III είναι στα ανώτερα, σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, επίπεδα ,πρέπει όμως να ληφθεί υπ' όψη ότι αυτό το ποσοστό αφορά 4 Έλληνες και 2 αλλοδαπούς, γεγονός το οποίο αλλοιώνει το στατιστικό αποτέλεσμα).

Στους πάσχοντες που μελετήθηκαν, η μεταλλάξη N370S βρέθηκε σε ποσοστό 43,4% η μεταλλάξη L444P σε ποσοστό 22,4%, η D409H σε ποσοστό 6,6%, η R120W σε ποσοστό 3,9% και η IVS10⁻¹ σε ποσοστό 2,6%. Όλοι οι τύπου III ασθενείς ήταν ομόζυγοι όσον αφορά τη μεταλλαγή L444P. Τα παραπάνω ευρήματα συμφωνούν με αντίστοιχα δεδομένα από την Μ. Βρετανία⁷, την Αργεντινή⁸, τη Ρουμανία¹⁰, την Ιαπωνία^{12,13} κ.α., περιοχές στις οποίες η N370S αποτελεί τη συχνότερη μεταλλαγή.

Όλοι οι πάσχοντες είχαν ηπατοσπληνομεγαλία, υπερσπληνισμό, αίσθημα βάρους ή/και πόνο στην κοιλιά. Όσοι υποβλήθηκαν σε σπληνεκτομή

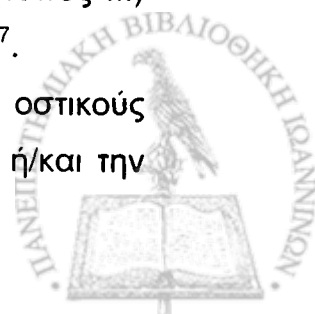


είχαν περαιτέρω αύξηση του μεγέθους του ήπατος, πιθανά εξ αιτίας αύξησης του αριθμού ή και του μεγέθους των μακροφάγων του ήπατος, ενώ οι κυτταροπενίες στο αίμα είχαν μερική βελτίωση (άρα δεν οφείλονταν μόνο στον υπερσπληνισμό). Οι πάσχοντες που έλαβαν θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης είχαν μείωση του μεγέθους του ήπατος και του σπλήνα κατά 20% και 30% το πρώτο και κατά 30% και 40% τον πέμπτο χρόνο θεραπείας αντίστοιχα. Οι μειώσεις είναι μικρότερες από αυτές που αναφέρονται διεθνώς (Grabowski et al 1998, B. Weinre et al, 2002), αφού έχει αναφερθεί μείωση έως 50% στους 24 μήνες. Το γεγονός μπορεί να αποδοθεί είτε στην ταχεία μείωση της δοσολογίας της ενζυμικής υποκατάστασης που γίνεται στην Ελλάδα, είτε στην έναρξη θεραπείας σε μικρότερες ηλικίες στην αλλοδαπή.

Παρά το γεγονός ότι διεθνώς αναφέρονται ευρήματα από τους πνεύμονες σε ποσοστό έως 68% (H.J Mankin et al⁴ και G.M. Pastores²⁵), στους δικούς μας ασθενείς μόνο ένας από τους 42 (ποσοστό 2,4%) είχε ινώδη στοιχεία και πάχυνση του διάμεσου πνευμονικού ιστού. Επιπρόσθετα τα ευρήματα από το καρδιαγγειακό σύστημα δεν συσχετίστηκαν με τη νόσο Gaucher, αφού οι εκδηλώσεις της νόσου από την καρδιά είναι σπάνιες. Έχει αναφερθεί ότι ένας ασθενής τύπου I με γονότυπο N370S/D409H μετά από σπληνεκτομή εμφάνισε βαριά καρδιοπνευμονική αμυλοείδωση. Ωστόσο, κανένας από τους 5 ασθενείς μας με το συγκεκριμένο γονότυπο δεν έχει ενδείξεις καρδιοπνευμονικής νόσου.

Κανένας από τους 38 ασθενείς με νόσο Gaucher τύπου I οι οποίοι μελετήθηκαν δεν είχε νευρολογικά ευρήματα, παρά το γεγονός ότι στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με τύπο I εμφανίζει ήπια νευρολογικά συμπτώματα (M. Pastores et al³¹). Και οι 4 ασθενείς με νόσο Gaucher τύπου III είχαν εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα, όπως στραβισμό, επιληπτικές κρίσεις, υπερπυρηνικού παραλυτικού τύπου προσήλωση βλέμματος και διαταραχές στη βάδιση. Οι 2 από αυτούς τους ασθενείς βελτιώθηκαν σημαντικά, όταν υποβλήθηκαν σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης με ιμιγλουκεράση 120 IU/kg σώματος κάθε 2 εβδομάδες. Ανάλογη βελτίωση αναφέρεται σε τύπου Norrbottnian (τύπος III) νόσο Gaucher από τους A. Erikson et al, στο Acta Paediatrica 2006⁷⁷.

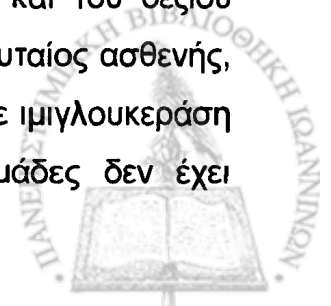
Όλοι σχεδόν οι πάσχοντες με νόσο Gaucher ανέφεραν οστικούς πόνους με μεγάλη ποικιλία όσον αφορά την εντόπιση, τη διάρκεια ή/και την



ένταση του πόνου. Ακόμη, παρατηρήθηκαν μεγάλες διαφορές στις οστικές τους διαταραχές, όπως αυτές προέκυψαν από τον απεικονιστικό έλεγχο, ανάμεσα σε ασθενείς με νόσο του ίδιου τύπου. Η ποικιλία των οστικών ευρημάτων είναι μεγάλη και περιλαμβάνει οστεοαραιώσεις, οστεοσκληρύνσεις, οστεονεκρώσεις, παραμορφώσεις οστών, δυσμορφία μηριαίου τύπου φιάλης Erlenmeyer, καταστροφή κεφαλής μηριαίου, παραμορφώσεις ή καθιζήσεις σπονδύλων, αυτόματα κατάγματα κ.α.

Από τους πάσχοντες οι οποίοι μελετήθηκαν το 28.6% των ασθενών δεν είχε παθολογικά ευρήματα από τα οστά, το 20% είχε οστεοπόρωση και έως 2 οστικές αλλοιώσεις και μόνο το 37,1% είχε απεικονιστικά ευρήματα τύπου φιάλης Erlenmeyer. Τα παραπάνω δεν συμφωνούν με τα αναφερόμενα από τους E. Beutler et al³ και H.J. Mankin et al⁴, σύμφωνα με τα οποία όλοι σχεδόν οι ασθενείς εμφανίζουν ακτινολογικά ευρήματα από τα οστά, η δε δυσμορφία τύπου φιάλης Erlenmeyer απαντάται στο 80% των ασθενών. Οι μεγάλες αυτές διαφορές πιθανά οφείλονται στον «καλύτερο» και «νεώτερο» πληθυσμό των δικών μας ασθενών, ή στη μεγάλη φαινοτυπική ποικιλία της νόσου, η οποία είναι γνωστό ότι υπάρχει ακόμη και μεταξύ ατόμων με τον ίδιο γονότυπο. Μόνο 1 ασθενής τύπου I ήταν κατηγορίας 4 με έντονες οστεοαραιωτικές και οστεοσκληρυντικές αλλοιώσεις, δυσμορφία φιάλης Erlenmeyer και σφηνοειδείς παραμορφώσεις σπονδύλων. Από τους πάσχοντες τύπου I που υποβλήθηκαν σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης με αρχική δοσολογία 60IU/kg σώματος ιμιγλουκεράσης κάθε 2 εβδομάδες, ένα ποσοστό 28,6% παρουσίασε βελτίωση στα απεικονιστικά ευρήματα των οστών, σε τέτοιο βαθμό, ώστε οι πάσχοντες να καταταγούν στην αμέσως προηγούμενη κατηγορία και 1 (7,2%) επιδείνωσε: οι μεταβολές αυτές έγιναν σε 3 έως 5 χρόνια. Οι H.C. Andersson et al⁴⁸ αναφέρουν ότι οι ανταποκρίσεις στα οστά απαιτούν 24 έως 60 μήνες θεραπείας.

Οι 2 ενήλικες ασθενείς με νόσο Gaucher τύπου III είχαν αυτόματα κατάγματα σπονδύλων με κυφοειδή παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης και επιπρόσθετα, ο ένας ασθενής εμφάνισε παραμόρφωση της κεφαλής του μηριαίου, ενώ ο άλλος αυτόματα κατάγματα των μηριαίων και του δεξιού βραχιόνιου με έντονες διαταραχές στην πόρωσή τους. Ο τελευταίος ασθενής, αν και υποβάλλεται σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης με ιμιγλουκεράση σε δοσολογία 120 IU/kg βάρους σώματος κάθε 2 εβδομάδες δεν έχει



εμφανίσει απεικονιστική βελτίωση από τα οστά. Αν και η χορήγηση αυξημένης δόσης ιμιγλουκεράσης 120 IU/kg βάρους σώματος κάθε 2 εβδομάδες έχει προταθεί για την αντιμετώπιση ανάλογων περιστατικών, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα στη βιβλιογραφία.

Τα αποτελέσματα από τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας δεν ήταν δυνατόν να αξιολογηθούν εξ' αιτίας της διαφορετικής μεθοδολογίας και του διαφορετικού σημείου που εξετάζονταν κάθε φορά, π.χ. στον ίδιο πάσχοντα τον ένα χρόνο γίνονταν DEXA και τον επόμενο υπερηχοτομογραφική εκτίμηση της οστικής πυκνότητας ενώ ακόμη στον ίδιο ασθενή άλλοτε υπολογίζονταν η οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ, άλλοτε στον αυχένα του δεξιού μηριαίου οστού και άλλοτε του αριστερού.

Από τον έλεγχο της γενικής εξέτασης αίματος 28 ασθενών, αξιολογήθηκε διαχρονικά η μεταβολή των μέσων τιμών της αιμοσφαιρίνης, των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων, αμέσως πριν την έναρξη και στη διάρκεια της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης. Η μέση τιμή της αιμοσφαιρίνης διαχρονικά παρουσίασε μικρή (στατιστικά μη σημαντική) αύξηση, αν και σε συγκεκριμένους ασθενείς παρατηρήθηκε αύξηση της τιμής της αιμοσφαιρίνης έως 2gr/dl τον 1^ο χρόνο, 3gr/dl τον 2^ο και 4gr/dl τον 4^ο χρόνο. Η μέση τιμή των λευκοκυττάρων αυξήθηκε κατά 14,5% στα 4 χρόνια (στατιστικά μη σημαντική αύξηση), αν και σε συγκεκριμένους ασθενείς παρατηρήθηκε διπλασιασμός του αριθμού των λευκοκυττάρων στα 4 χρόνια. Η μέση τιμή των αιμοπεταλίων παρουσίασε αύξηση κατά 30% τον 1^ο χρόνο θεραπείας και 35% τον 4^ο χρόνο (στατιστικά μη σημαντική αύξηση), αν και σε συγκεκριμένους ασθενείς παρατηρήθηκε αύξηση έως και 120% τον 4^ο χρόνο. Οι παραπάνω βελτιώσεις υπολείπονται αυτών που αναφέρονται στη βιβλιογραφία από τους H.C. Andersson et al, 2005⁴⁸ και G.M. Pastores et al, 2004⁴⁹.

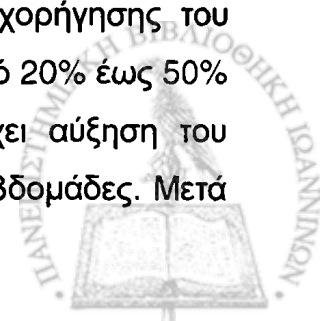
Οι τιμές των AST, ALT, ALP και LDH ήταν μέσα στα φυσιολογικά επίπεδα πριν την έναρξη της θεραπείας και παρέμειναν σε αυτά τα επίπεδα σε όλη τη διάρκειά της· άλλωστε είναι γνωστό ότι μόνο ένας μικρός αριθμός πασχόντων με βαριά κλινική εικόνα εμφανίζει παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες (H.J. Mankin et al⁴). Η παρατηρούμενη υπεργαμμασφαιριναιμία και η μικρή αύξηση των τιμών των IgG, IgA, IgM λίγο ή καθόλου δεν επηρεάσθηκαν από τη θεραπεία.



Σημαντική ήταν η μείωση των τιμών της ACP με τη θεραπεία, αφού στους 6 πρώτους μήνες η μέση τιμή μειώθηκε κατά 30% και στα 2 χρόνια κατά 50%. Πιο εντυπωσιακή είναι η μείωση της τιμής της χιτοτριοσιδάσης, αφού η μέση τιμή μετά από 6 μήνες θεραπείας μειώθηκε κατά 44% και μετά από 5 χρόνια κατά 81%. Είναι γνωστό ότι η χιτοτριοσιδάση εκλύεται μαζικά από τα μακροφάγα, τα οποία συσσωρεύουν γλυκοσφιγγολιπίδια. Με αυτό τον τρόπο εξηγείται η ιδιαίτερα σημαντική μείωση της τιμής της χιτοτριοσιδάσης σε αυτούς που είναι συνεχώς σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης.

Όλοι οι παραπάνω αιματολογικοί και βιοχημικοί παράγοντες συγκρίθηκαν μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία (οι τιμές των εξετάσεων πριν από την έναρξη της θεραπείας) και αυτών που δεν έλαβαν και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι παράγοντες αυτοί και ιδιαίτερα η αναιμία, η λευκοπενία και η θρομβοπενία δεν πρέπει να αποτελούν ένδειξη για την έναρξη θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης, συμπέρασμα το οποίο έρχεται σε αντίθεση με τα προτεινόμενα από το Global Experts Meeting on Therapeutic Goals for the Treatment of Gaucher Disease (Ολλανδία, Οκτώβριος 2003) και τους G.M. Pastores et al, 2004⁴⁹. Βέβαια, πρέπει να σημειωθεί ότι στη μελέτη των αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων των πασχόντων σημαντικό πρόβλημα αποτελεί ο μικρός αριθμός των ασθενών που βρίσκονται σε θεραπεία για πολλά χρόνια· ο αριθμός αυτός αυξάνεται προοδευτικά τα τελευταία χρόνια. Ως εκ τούτου, το χρονικό διάστημα σε συνάρτηση με τον αριθμό των πασχόντων ίσως δεν επαρκεί για την εξαγωγή στατιστικά σημαντικών συμπερασμάτων. Ενδεχόμενα, τα παραπάνω συμπεράσματα να επηρεάζονται αρνητικά και από τη διαφορετική δοσολογία και την εξατομικευμένη ταχεία μείωση της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης.

Στους πάσχοντες που βρίσκονται σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης χορηγείται ιμιγλουκεράση ενδοφλέβια, σε αρχική δόση 60 IU/kg σώματος κάθε 2 εβδομάδες. Η δοσολογία αυτή μειώνεται μετά από 2 έως 4 χρόνια στην πλειοψηφία των ασθενών. Δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά το ποσοστό μείωσης της δόσης ή τα διαστήματα χορήγησης του φαρμάκου. Έτσι, βλέπουμε η πρώτη μείωση να κυμαίνεται από 20% έως 50% της αρχικής δοσολογίας, ενώ πολλές φορές να συνυπάρχει αύξηση του χρονικού διαστήματος χορήγησης του φαρμάκου στις 3 ή 4 εβδομάδες. Μετά



από επανειλημμένες μειώσεις, λίγοι ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία ενώ οι περισσότεροι βρίσκονται σε συντήρηση με 10-20 IU/kg σώματος κάθε 2 έως 4 εβδομάδες. Αυτοί που διέκοψαν τη θεραπεία υποτροπίασαν μέσα σε 2 έως 4 χρόνια. Τρεις ασθενείς τύπου I, οι οποίοι ήταν σε θεραπεία συντήρησης, χρειάστηκε να αυξήσουν τη δοσολογία τους εξ αιτίας επιδείνωσης της κλινικής τους εικόνας, ενώ οι υπόλοιποι βρίσκονται σε σταθερή ή/και βελτιωμένη κατάσταση. Σε 3 ασθενείς με νόσο Gaucher τύπου III, επειδή παρατηρήθηκε επιδείνωση της κατάστασής τους, διπλασιάστηκε η χορήγηση ιμιγλουκεράσης στις 120IU/kg σώματος κάθε 2 εβδομάδες. Στους 2 ασθενείς παρατηρήθηκε ταχεία και σημαντική βελτίωση των νευρολογικών συμπτωμάτων τους, ενώ στον τρίτο ασθενή μετά από σχεδόν 2 χρόνια αυξημένης χορήγησης ιμιγλουκεράσης δεν υπάρχει αντικειμενική βελτίωση των οστικών του αλλοιώσεων.

Εξ αιτίας του μικρού αριθμού των πασχόντων από νόσο Gaucher δεν ήταν δυνατόν να βρεθεί συσχέτιση μεταξύ του γονότυπου και της φαινοτυπικής έκφρασης της νόσου, της ανταπόκρισης στη θεραπεία ή της κατάλληλης δοσολογίας της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης. Γενικότερα, οι διαφορές στη δοσολογία και τη συχνότητα της χορηγούμενης θεραπείας ανάμεσα στις νοσηλευτικές μονάδες που περιθάλπουν τέτοιους ασθενείς, επιτρέπει την εξαγωγή μόνον ενδείξεων και όχι στατιστικά ασφαλών συμπερασμάτων.

Για τις ενδείξεις έναρξης θεραπείας, την άριστη δοσολογία και τη συχνότητα χορήγησης της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης, την ασφάλεια και τις παρενέργειες των χορηγούμενων φαρμακευτικών ουσιών και την αποτελεσματικότητά τους, υπάρχουν παγκοσμίως ερωτήματα. Γίνεται προσπάθεια απάντησης των παραπάνω ερωτημάτων με την προσπάθεια παγκόσμιας καταγραφής των δεδομένων των πασχόντων (E. Beutler et al³, H.J. Mankin et al⁴, G.A. Grabowski, 2004⁴¹, H.C. Andersson et al, 2005⁴⁸, G.M. Pastores et al, 2004⁴⁹).

Αναφέρεται η αίσια έκβαση 2 κυήσεων σε 2 μητέρες υπό θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, με αποτέλεσμα τη γέννηση 3 υγιών κοριτσιών. Η ιμιγλουκεάση, ως ανάλογη ουσία ενός ενζύμου που υπάρχει στον οργανισμό, δεν προκάλεσε κανένα πρόβλημα στα έμβρυα.

Στους ασθενείς μας δεν παρατηρήθηκε καμιά παρενέργεια ή αντίδραση



στη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, ενώ παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της χορήγησης θεραπείας μείωσης του υποστρώματος.

Σύλλογοι πασχόντων από νόσο Gaucher υπάρχουν σε πολλά μέρη του κόσμου. Στην Ελλάδα ο ανάλογος σύλλογος έχει επιτελέσει σημαντικό έργο καλύπτοντας ακόμη και κενά του κρατικού μηχανισμού. Σήμερα στις προτεραιότητές του είναι η θεραπεία των πασχόντων στον τόπο διαμονής τους και, εάν είναι δυνατόν στο σπίτι τους, κάτι που ήδη εφαρμόζεται στο εξωτερικό^{50,51}.

Θεωρείται απαραίτητη η σύσταση Επιστημονικής Επιτροπής για τα Λυσοσωμικά Νοσήματα από το Υπουργείο Υγείας, προκειμένου να καταγραφούν οι πάσχοντες και να θεσπισθούν οι οδηγίες για την παρακολούθησή τους και οι ενδείξεις για την έναρξη θεραπευτικής αγωγής. Η σύσταση της παραπάνω επιτροπής καθίσταται επιτακτική με δεδομένα την ποικιλομορφία και τη βαρύτητα της νόσου, την ανομοιογένεια στην παρακολούθηση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των πασχόντων και το υψηλότατο ετήσιο κόστος της δια βίου θεραπείας των πασχόντων.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την επιδημιολογική μελέτη των πασχόντων από νόσο Gaucher προέκυψε ότι:

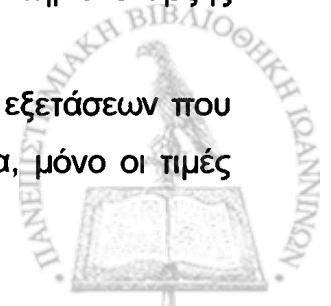
- α. Από τους πάσχοντες που κατοικούν στην Ελλάδα, 69 (ποσοστό 88,45%) είναι Ελληνικής καταγωγής και 9 (ποσοστό 11,55%) αλλοδαποί.
- β. Οι πάσχοντες κατανέμονται σε όλη την ελληνική επικράτεια αν και υπάρχουν περιοχές (όπως η Ναύπακτος, η Λαμία, το Άργος κ.α.) με αυξημένη επίπτωση (συχνότητα) της νόσου.
- γ. Το 89,74% των πασχόντων είναι τύπου I, το 2,56% τύπου II και το 7,69% τύπου III.
- δ. Η επίπτωση της νόσου στην Ελληνική Επικράτεια υπολογίζεται σε 1/154.000 άτομα και στους Ελληνικής καταγωγής περίπου σε 1/152.000 άτομα.

Από την κλινικοεργαστηριακή μελέτη των 42 πασχόντων (21 άνδρες και 21 γυναίκες) που μελετήθηκαν προέκυψε ότι:

- α. Από τους 42 πάσχοντες οι 28 (66,66%) έχουν λάβει θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, οι 2 (4,76%) θεραπεία μείωσης του υποστρώματος και οι 12 (28,57%) δεν έχουν υποβληθεί σε καμία θεραπεία. Αυτοί που έλαβαν θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης ήταν 15 άνδρες και 13 γυναίκες. Δεν παρατηρήθηκε υπεροχή φύλου ούτε στα επιδημιολογικά δεδομένα της νόσου, ούτε μεταξύ αυτών που πήραν θεραπεία.
- β. Όλοι οι ασθενείς που μελετήθηκαν είχαν ηπατοσπληνομεγαλία (7 είχαν σπληνεκτομηθεί). Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης παρουσίασαν μείωση της οργανομεγαλίας τους στον πρώτο χρόνο, η οποία συνεχίσθηκε, παρά τη μείωση της δόσολογίας της ενζυμικής υποκατάστασης, σε όλη την διάρκεια της μελέτης μας. Μετά από θεραπεία 5 ετών, το ήπαρ είχε μέγεθος (κατά μέσο όρο) περίπου 70% του αρχικού του μεγέθους και ο σπλήνας μέγεθος περίπου 60% του αρχικού του μεγέθους. Περαιτέρω μικρή μείωση της ηπατοσπληνομεγαλίας παρατηρήθηκε τα επόμενα χρόνια.
- γ. Από τους 42 ασθενείς, μόνο ένας (2,38%) έχει ευρήματα από τους πνεύμονες (ινώδη στοιχεία αδιευκρίνιστης αιτιολογίας και πάχυνση του διάμεσου πνευμονικού ιστού), τα οποία μπορούν να συσχετισθούν με τη νόσο Gaucher.



- δ. Κανένας από τους 42 ασθενείς της μελέτης δεν παρουσίασε καρδιαγγειακό νόσημα, το οποίο να μπορεί να συσχετισθεί με την νόσο Gaucher.
- ε. Από τους 38 ασθενείς με νόσο Gaucher τύπου I κανένας δεν έχει εμφανή νευρολογικά ευρήματα. Και οι 4 ασθενείς με τύπο III έχουν νευρολογικές εκδηλώσεις (όπως επιληπτικές κρίσεις, υπερπυρηνικού παραλυτικού τύπου προσήλωση, στραβισμό, και διαταραχές στη βάδιση). Σε 2 από αυτούς τους ασθενείς παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων μετά από θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης με ιμιγλουκεράση, 120 IU/kg σώματος κάθε 2 εβδομάδες.
- στ. Από τους 35 ασθενείς, οι οποίοι μελετήθηκαν για ευρήματα από το μυοσκελετικό, οι 10 (28,57%) ασθενείς δεν εμφάνισαν ευρήματα. Στους υπόλοιπους ασθενείς βρέθηκαν, χωριστά, όλες οι οστικές βλάβες (οστικές αραιώσεις, οστεοσκληρύνσεις, οστεονεκρώσεις, παραμορφώσεις οστών, δυσμορφία μηριαίου τύπου φιάλης Erlenmeyer, δυσμορφία κεφαλής μηριαίου, παραμορφώσεις ή καθιζήσεις σπονδύλων, αυτόματα κατάγματα κα.), οι οποίες περιγράφονται στη διεθνή βιβλιογραφία από τους ασθενείς, το 20% είχε οστεοπόρωση και έως 2 οστικές αλλοιώσεις και το 37,1% είχε απεικονιστικά ευρήματα τύπου φιάλης Erlenmeyer. Τις σοβαρότερες οστικές βλάβες είχαν τα άτομα με τύπο III. Η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης βελτίωσε τις οστικές διαταραχές στο 28,6% των ασθενών με νόσο Gaucher τύπου I, μέσα σε 3 έως 5 χρόνια. Σε ένα ασθενή από νόσο Gaucher τύπου III, με σοβαρές οστικές βλάβες, μετά από 2 σχεδόν χρόνια αυξημένης χορήγησης ιμιγλουκεράσης (120 IU/kg σώματος κάθε 2 εβδομάδες), δεν υπάρχει αντικειμενική βελτίωση των οστικών αλλοιώσεων. Βελτίωση προέκυψε και στην οστική πυκνότητα (όπως αυτή υπολογίζεται με DEXA) μετά από θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης με ή χωρίς τη χορήγηση διφωσφονικών.
- ζ. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στις εργαστηριακές παραμέτρους που μελετήθηκαν, ανάμεσα σε αυτούς που υποβάλλονται σε θεραπεία και σε αυτούς που δεν υποβάλλονται. Άρα καμία από τις παραπάνω παραμέτρους δεν αποτελεί από μόνη της κριτήριο έναρξης θεραπευτικής αγωγής.
- η. Από τη στατιστική ανάλυση των τιμών των παρακλινικών εξετάσεων που μελετήθηκαν, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία, μόνο οι τιμές



της όξινης φωσφατάσης και της χιτοτριοσιδάσης παρουσίασαν στατιστικά σημαντική βελτίωση και συγκεκριμένα η μέση μείωση ήταν για την όξινη φωσφατάση κατά 30% στους 6 πρώτους μήνες και κατά 50% στα 2 χρόνια, ενώ για τη χιτοτριοσιδάση κατά 44% στους 6 μήνες και κατά 81% στα 5 χρόνια. Βελτίωση παρατηρήθηκε και στις τιμές της αιμοσφαιρίνης, των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων του αίματος (στατιστικά όμως μη σημαντική), η οποία ήταν ιδιαίτερα εντυπωσιακή σε ορισμένους ασθενείς. Πρέπει ωστόσο να ληφθεί υπ' όψη το γεγονός της ταχείας μείωσης της δοσολογίας των ασθενών, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης.

- θ. Σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, παρατηρήθηκε βελτίωση της ποιότητας ζωής (αν και αυτό δεν έχει εκτιμηθεί με καμμία επιστημονικά αποδεκτή μεθοδολογία).
- ι. Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, η δοσολογία έναρξης είναι 60 IU/kg κάθε 2 εβδομάδες. Δεν υπάρχει, όμως, ομοφωνία όσον αφορά τα κριτήρια, τη χρονική στιγμή ή το ποσοστό μείωσης της δοσολογίας της χορηγούμενης φαρμακευτικής ουσίας.
- ια. Παρ' όλο το μικρό αριθμό γεννήσεων από πάσχουσες μητέρες υπό θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης φαίνεται ότι υπάρχει η δυνατότητα φυσιολογικής περάτωσης της κύησης και ότι η ενζυμική υποκατάσταση δεν επηρεάζει την υγεία του εμβρύου.

Όλα τα παραπάνω συμπεράσματα συμβαδίζουν με τα αντίστοιχα της διεθνούς βιβλιογραφίας. Φυσικά ο αριθμός των περιπτώσεων που μελετήθηκε, σε συνδυασμό με την ποικιλομορφία του νοσήματος θεωρείται μικρός για την εξαγωγή στατιστικά σημαντικών συμπερασμάτων. Σημειώνεται η δυνατότητα διάγνωσης της νόσου στην Ελλάδα, ενώ υπολείπεται η δυνατότητα διάγνωσης των ετεροζυγωτών, ακόμα και εάν είναι συγγενείς πασχόντων.

Τέλος, ο Πανελλήνιος Σύλλογος Ασθενών και Φίλων Πασχόντων από νόσο Gaucher και άλλες Λυσοσωμικές Διαταραχές « Η Αλληλεγγύη» έχει δραστήρια παρουσία και προωθεί πολλά ζητήματα, που απασχολούν τα μέλη του, προς επίλυση.



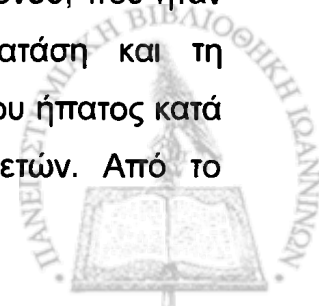
ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πρώτη περιγραφή της νόσου Gaucher έγινε το 1882 από τον Γάλλο δερματολόγο Philippe Charles Ernest Gaucher. Πρόκειται για σπάνια λυσοσωματική νόσο, η οποία κατατάσσεται στα σφιγγολιποειδικά νοσήματα και οφείλεται στην ενζυμική διαταραχή της όξινης β-γλυκοσιδάσης (γλυκοσερεβροσιδάσης).

Η νόσος κληρονομείται με τον υπολειπόμενο αυτοσωματικό χαρακτήρα και διακρίνεται ανάλογα με την ηλικία εμφάνισής της, τα κλινικά της σημεία, την εξέλιξη και την ύπαρξη ή μη νευρολογικών συμπτωμάτων σε 3 τύπους. Η διάγνωση της νόσου γίνεται με τη μέτρηση των επιπέδων της ενζυμικής δραστηριότητας της γλυκοσερεβροσιδάσης και επιβεβαιώνεται με τη μελέτη του DNA. Η θεραπευτική προσέγγιση της νόσου περιλαμβάνει την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, την αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών, τη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης καθώς και τη θεραπεία μείωσης του υποστρώματος.

Σύμφωνα με τα στοιχεία που συλλέχθηκαν στην Ελλάδα έχουν καταγραφεί 78 ασθενείς (41 άνδρες και 37 γυναίκες) από τους οποίους οι 69 είναι Ελληνικής καταγωγής και οι 9 αλλοδαποί. Ως προς τον τύπο, οι 70 (89,74%) είναι τύπου I, οι 2 (2,56%) τύπου II και οι 6 (7,69) είναι τύπου III.

Αναλυτικότερα έχουν μελετηθεί 42 ασθενείς (21 άνδρες και 21 γυναίκες). Η μελέτη αφορά το γονότυπο, τις εκδηλώσεις από τα διάφορα συστήματα του οργανισμού, τον εργαστηριακό έλεγχο, καθώς και την ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία. Αξιολογήθηκε η ηπατοσπληνομεγαλία, τα ευρήματα από το αναπνευστικό, το καρδιαγγειακό, το νευρικό και το μυοσκελετικό σύστημα και οι παράμετροι του αίματος HgB, PLT, WBC, IgA, IgG, IGM, LDH, AST, ALT, ACP, Chito. Αξιολογήθηκαν ενδεχόμενες διαφορές ανάμεσα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία (πριν την έναρξη αγωγής) και σε ασθενείς που δεν έλαβαν αγωγή και δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Οι ίδιοι παράγοντες μελετήθηκαν διαχρονικά σε αυτούς που έλαβαν θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης' πρέπει να επισημανθεί ότι παρατηρήθηκε βελτίωση στη διάρκεια του χρόνου, που ήταν όμως στατιστικά σημαντική μόνο για την όξινη φωσφατάση και τη χιτοτριωσιδάση. Παρατηρήθηκε επίσης μείωση του μεγέθους του ήπατος κατά 30% και του σπλήνα κατά 40% μετά από θεραπεία 5 ετών. Από το



καρδιαγγειακό σύστημα δεν παρατηρήθηκαν κλινικοεργαστηριακά ευρήματα που να συσχετίζονται με τη νόσο. Από τους πνεύμονες μόνο ένας ασθενής έχει παθολογικά ευρήματα. Οι ασθενείς τύπου I δεν εμφανίζουν νευρολογικά παθολογικά ευρήματα, σε αντίθεση με τους ασθενείς τύπου III που όλοι εμφάνισαν νευρολογικές εκδηλώσεις. Όλοι οι πάσχοντες αναφέρουν οστικούς πόνους, που υποχώρησαν στα άτομα που έλαβαν θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης. Το 28,57% των πασχόντων δεν είχε παθολογικά απεικονιστικά ευρήματα από τα οστά. Από τους πάσχοντες τύπου I που έλαβαν θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης το 28,6% παρουσίασε αντικειμενική βελτίωση των οστικών συμπτωμάτων. Και οι 4 ασθενείς τύπου III που μελετήθηκαν έχουν ευρήματα από το νευρικό και το μυοσκελετικό σύστημα. Σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης με ιμιγλουκεράση υποβλήθηκαν 28 ασθενείς (15 άνδρες και 13 γυναίκες)· όλοι παρουσίασαν βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Η αρχική συνήθης δοσολογία του ενζύμου ήταν 60 IU/kg σώματος κάθε 2 εβδομάδες, η οποία σύντομα μειώθηκε. Δύο ασθενείς έλαβαν θεραπεία μείωσης του υποστρώματος με Ν-βουτυλοδεοξυνογιριμυκίνη. Αναφέρονται 2 κυήσεις σε μητέρες με θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης που είχαν ως αποτέλεσμα την γέννηση 3 υγιεστάτων κοριτσιών.

Στην Ελλάδα λείπει ένα Κρατικό Συντονιστικό Όργανο, το οποίο να καταγράφει τους πάσχοντες από λυσοσωματικά νοσήματα και να καθορίζει τους κανόνες παρακολούθησης και θεραπευτικής αγωγής, ιδιαίτερα εάν αναλογιστεί κανείς το υψηλότερο κόστος θεραπείας αυτών των ασθενών.

Οι ασθενείς αντιμετωπίζουν τόσο ιατρονοσηλευτικά, όσο και κοινωνικά προβλήματα μέρος των οποίων βρίσκει λύση μέσω του Πανελληνίου Συλλόγου Ασθενών και Φίλων Πασχόντων από νόσο Gaucher και άλλες λυσοσωμικές διαταραχές «Η Αλληλεγγύη».

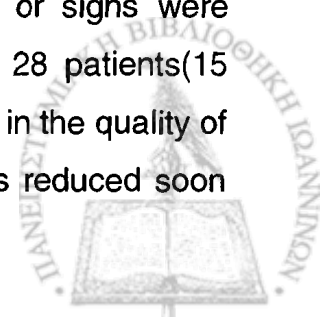


SUMMARY

Gaucher disease was initially described in 1882 by the French dermatologist Charles Ernest Gaucher. It is a rare lysosomal storage disease caused by the enzyme deficiency of glycocerebrosidase. Gaucher disease is inherited in an autosomal recessive manner. There are 3 subtypes of the disease according to age at onset, presence of neurological manifestations and clinical course. The diagnosis of Gaucher disease is based on the determination of glycocerebrosidase activity and is confirmed by molecular studies. Treatment approaches include supportive care, enzyme replacement therapy (ERT), substrate reduction therapy (SRT) or even allogeneic stem cell transplantation.

In Greece there are 78 recorded cases of Gaucher disease (41 males and 37 females), including 69 Greek and 9 foreign patients. Among them, 70 (90%) had type 1, 2 (3%) type 2 and 6 (8%) type 3 Gaucher disease.

We studied 42 patients with respect to their genotype, clinical and laboratory features and response to treatment. Baseline laboratory parameters (complete blood count, serum lactate dehydrogenase, serum transaminase, ACP, chitotriosidase, serum immunoglobulin subclasses) did not differ significantly between patients who did or did not receive treatment. In a longitudinal study of the same parameters during ERT with imiglucerase, we observed improvement in the value of HgB, WBC, PLT, ACP and chito, which, however, was statistically significant only for ACP and chito value. All patients had hepatosplenomegaly. After 5 years of ERT there was a significant decrease of hepatosplenomegaly by 30% and 40% respectively. Patients with type 1 disease had no neurological manifestations, while all 4 studied patients with type 3 disease had neurological abnormalities. All patients reported bone pain, which resolved in those who received ERT. No abnormal imaging bone findings were recorded in 29% of the patients. Among patients with type 1 Gaucher disease who received ERT, 17% had objective improvement in abnormal imaging bone findings. A single patient had abnormal lung findings, while no cardiovascular symptoms or signs were recorded. Imiglucerase replacement therapy was offered in 28 patients (15 males and 13 females), all of whom experienced improvement in the quality of life. The initial dose was 60 IU/Kg every 2 weeks, which was reduced soon



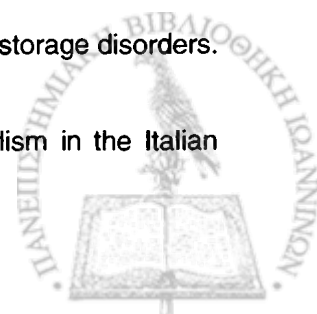
after treatment initiating; three, type 3, patients are in a dose of 120 IU/Kg every 2 weeks, because of neurological abnormalities (with significant improvement) or bone lesions. Two successful pregnancies were recorded in women undergoing ERT. Two patients received SRT with N-butyldeoxynojirimycin.

Unfortunately there is no central registration of patients with Gaucher disease in Greece. A referral center, which could define the need of extensive follow-up and treatment is mandatory, particularly concentrate the need of life-long therapy, which is extremely expensive. The wide spectrum of the problems of patients with Gaucher disease is faced by the Greek Gaucher and other Lysosomal Disorders "Solidarity".

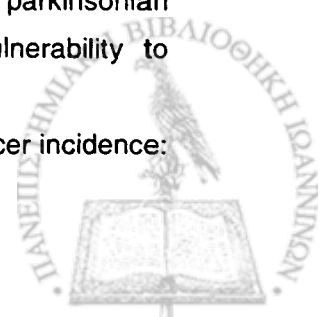


ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

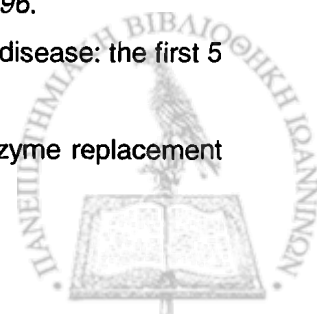
1. Αντώνη Π. Καμμά, Τα Λυσοσωμικά Νοσήματα, Αθήνα 2001.
2. J. E. Wraith. Lysosomal disorders. *Semin Neonatol* 2002; 7: 75-83.
3. Ernest Beutler and Gregory Grabowski. *Gaucher Disease. Chapter 146, pp 3635-3667. Part 16 "Lysosomal Disorders".*
4. H.J. Mankin, D.I. Rosenthal, R. Xavier. Gaucher disease: New approaches to an ancient disease. *J Bone Joint Surgery*, 2001 May, vol 83-A, no 5, pp 748-762.
5. P. Giraldo, M. Pocovi, J.I. Perez-Calvo, et al. Report of the Spanish Gaucher's disease Registry: clinical and genetic characteristics. *Haematologica* 2000 Aug; 85(8): 792-799.
6. A. Tylki-Szymanska, G.Millat, I.Maire, et al. Types I and III Gaucher disease in Poland: Incidence of the most common mutations and phenotypic manifestations. *Eur J Hum Genet* 1996; 4: 334-337.
7. C.E. Hatton, A. Cooler, C. Whitehouse, et al. Mutation analysis in 46 British and Irish patients with Gaucher's disease. *Arch Dis Child* 1997; 77: 17-22.
8. B. Cormand, T.L. Harboe, L. Gort, et al. Mutation analysis of Gaucher disease patients from Argentina: High prevalence of the RecNcil mutation. *Am J M Gen* 1998;80:343-351.
9. K. Hodanova, M. Hrebicek, M. Cervenkova, et al. Analysis of the β -glucocerebrosidase gene in Czech and Slovak Gaucher disease patients: Mutation profile and description of six novel mutant alleles. *Blood Cells Mol Dis* 1999 Sep; 25(18): 287-298.
10. C. Drugan, L. Procopciuc, G. Jebeleanu, et al. Gaucher disease in Romanian patients: incidence of the most common mutations and phenotypic manifestations. *Eur J Hum Gen* 2002; 10:511-515.
11. M. Filocamo, R. Mazzotti, M. Stroppiano, et al. Analysis of the glycocerebrosidase gene and mutation profile in 144 Italian Gaucher patients. *Hum Mut Mut in Brief* 2002; 1-8.
12. H. Ida, K. Iwasawa, H. Kawame, et al. Characteristics of gene mutations among 32 unrelated Japanese Gaucher disease patients: absence of the common Jewish 84GG and 1226G mutations. *Hum Genet* 1995; 95: 717-720.
13. M. Masumo, S. Tomatsu, K. Sukegawa, et al. Non-existence of a tight association between a 444leucine to proline mutation and phenotypes of Gaucher disease: high frequency of a Ncil polymorphism in the non-neuronopathic form. *Hum Genet* 1990; 84: 203-206.
14. M.Woodfield, G.Woodfield, I.Winship. Clinical and molecular aspects of Gaucher disease in New Zealand. *N Z Med J* 1997; 110: 316-319.
15. Ε.Μιχελακάκη, Ε.Δημητρίου, Μ.Μωραΐτου, et al. Η νόσος Gaucher στην Ελλάδα: Εργαστηριακή διερεύνηση. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2003; 20(5): 504-511.
16. R. Pinto, C. Caseiro, M. Lemos, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 2004; 12:87-92.
17. P.J. Meikle, J.J. Hopwood, A.E. Clague, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281(3): 249-254.
18. C. Dionisi-Vici, C. Rizzo, A.B. Burlina, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian



- pediatric population: A national retrospective survey. *J Pediatr* 2002; 140: 321-7.
19. J. Azuri, D. Elstein, A. Lahad, et al. Asymptomatic Gaucher disease: Implications for large-scale screening. *Genetic Testing* 1998; 2(4): 297-299.
 20. H. Michelakakis, E. Dimitriou, S. Tsagaraki, et al. Lysosomal storage diseases in Greece. *Genetic Counseling* 1995; 6(1): 43-47.
 21. A. Vellodi. Lysosomal storage disorders. *Brit J Haem* 2004; 128: 413-431.
 22. Parkin and Brunning. Pathology of the Gaucher cell. In: Gaucher disease: a century of delineation and research, pages 151-175, 1982.
 23. D.-Elstein, A. Abrahamov, A. Dweck, et al. Gaucher disease: Pediatric concerns. *Pediatr Drugs* 2002; 4(7): 417-426.
 24. A.J. Stewart and R.D.G. Jones. Pseudo-Gaucher cells in myelodysplasia. *J Clin Pathol* 1999; 52: 917-8.
 25. G.M. Pastores. Pathological features. *Bail Clin Haematol* 1997; 10(4): 739-749.
 26. P.K. Mistry, S. Sirrs, A. Chan, et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Molecular Genetics and Metabolism* 2002; 77: 91-98.
 27. D.P. Germain. Gaucher's disease: a paradigm for interventional genetics. *Clin Genet* 2005; 65: 77-86.
 28. J.M.F.G. Aerts, R.G. Boot, E.F.C. Blommaert, et al. Chitotriosidase: applications and features of the enzyme. *Gaucher Clin Perspect* 1999; 7(1): 4-8.
 29. C.E.M. Hollak, S. van Weely, M.H.J. van Oerts, et al. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity: a novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 1994; 93: 1288-1292.
 30. A. Erikson, B. Bembi and R. Schiffmann. Neuronopathic forms of Gaucher's disease. *Bailliere's Clin Haematol* 1997; 10(4): 711-723.
 31. G.M. Pastores, N.L. Barnett, P. Bathan, et al. A neurological symptom survey of patients with type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 641-645.
 32. K.P. Frei and R. Schiffmann. *Myoclonus in Gaucher disease. Advances in Neurology* 2002; 89: 41-47.
 33. G.M. Pastores, M.J. Patel, H. Firooznia. Bone and joint complications related to Gaucher disease. *Current Rheumatology Reports* 2000; 2: 175-180.
 34. S.L. Fischman, D. Elstein, H. Sgan-Cohen, et al. Dental profile of patients with Gaucher disease. *BMC Oral Health* 2003; 3(4): 1-5.
 35. G.A. Grabowski, G. Andria, A. Baldellou, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 58-66.
 36. N. Tayebi, J. Walker, B. Stubblefield, et al. Gaucher disease with parkinsonian manifestations: does glucocerebrosidase deficiency contribute to a vulnerability to parkinsonism? *Mol Gen Metabol* 2003; 79: 104-9.
 37. B.E. Rosenbloom, N.J. Weinreb, A. Zimran, et al. Gaucher disease and cancer incidence:



- a study from the Gaucher Registry. *Blood* 2005; 1-21.
38. A.d' Azzo. Gene transfer strategies for correction of lysosomal storage disorders. *Acta Haematol* 2003; 110: 71-85.
 39. W.R. Wilcox. Lysosomal storage disorders: the need for better pediatric recognition and comprehensive care. *J Pediatr* 2004; 144: S3-S14.
 40. J. Allgrove. Use of bisphosphonates in children and adolescents. *J Ped Endocrin Metab* 2002; 15: 921-928.
 41. G.A. Grabowski. Gaucher disease: lessons from a decade of therapy. *J Pediatr* 2004; 144: S15-S19.
 42. R.H. Lachmann, F.M. Platt. Substrate reduction therapy for glycosphingolipid storage disorders. *Exp Opin Invest Drugs* 2001; 10(3): 455-466.
 43. Ceredase[®] product monograph. 1992.
 44. Cerezyme[®] product monograph. 2000.
 45. H. Dvir, M.Harel, A.A. Mc Carthy, et al. X-ray structure of human acid β -glucosidase, the defective enzyme in Gaucher disease. *EMBO reports* 2003; 4(7): 704-709.
 46. D. Elstein, C. Hollak, J.M.F.G. Aerts, et al. Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, *N*-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27: 757-766.
 47. T.M. Cox, J.M.F.G. Aerts, G. Andria, et al. The role of the iminosugar *N*-butyldeoxynojirimycin (miglustat) in the management of type I (non-neuronopathic) Gaucher disease: a position statement. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 513-526.
 48. H.C. Andersson, J. Charrow, P. Kaplan, et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med* 2005; 7(2): 105-110.
 49. G.M. Pastores, N.J. Weinreb, H. Aerts, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004; 41(suppl 5): 4-14.
 50. A. Zimran, C.E.M. Hollak, A. Abrahamov, M.H.J. van Oers, M. Kelly, E. Beutler. Home treatment with intravenous enzyme replacement therapy for Gaucher disease: an international collaborative study of 33 patients. *Blood* 1993; 82(4): 1107-1109.
 51. M. Migita, T. Shimada, J. Hayakawa, C.L. Zhi, T. Morita, K. Ohshiro, Y. Fukunaga. Home treatment with enzyme replacement therapy in a 5-year-old girl with type 2 Gaucher disease. *Pediatrics International* 2003; 45: 363-365.
 52. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. EMEA, 2003.
 53. N.J. Weinreb, M.C. Aggio, H.C. Andersson, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004; 41(suppl 5): 15-22.
 54. J.A. Barranger and E.O' Rourke. Lessons learned from the development of enzyme therapy for Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24(suppl 2): 89-96.
 55. G.A. Grabowski, N. Leslie, R. Wenstrup. Enzyme therapy for Gaucher disease: the first 5 years. *Blood Reviews* 1998; 12: 115-133.
 56. N.J. Weinreb, J. Charrow, H.C. Andersson, et al. Effectiveness of enzyme replacement



- therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002; 113: 112-119.
57. L.W. Poll, M. Maas, M.R. Terk, et al. Chapter 3: Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. *Brit J Radiol* 2002;75(suppl 1): A25-A36.
 58. R.-Kauli, R. Zaizov, L. Lazar, et al. Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. *IMAJ* 2000; 2: 158-163.
 59. P. Kaplan, A. Mazur, O. Manor, et al. Acceleration of retarded growth in children with Gaucher disease after treatment with alglucerase.
 60. A. Tylki-Szymanska. Prospects in the treatment of the neuronopathic form of Gaucher disease. *Business Briefing: European Pharmacotherapy* 2005; 174-176.
 61. G. Altarescu, S. Hill, E. Wiggs, et al. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr* 2001; 138: 539-547.
 62. A. Vellodi, B. Bembi, T.B. De Villemeur, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus.
 63. A.B. Mehta and D.A. Hughes. *Lysosomal Storage Disorders; chap. 19: 318-329.*
 64. M. Maas, L.W. Poll, M.R. Terk. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br. J. Radiol.* 75 (Suppl. 1) 2002 ; A13-A24.
 65. Ευγενική παραχώρηση του καθηγητή John Barranger.
 66. Ευγενική παραχώρηση του καθηγητή John Barranger.
 67. G.M. Pastores, T.A. Einheim: Skeletal complications of Gaucher disease: Pathophysiology, evaluation and treatment. *Seminars in Hematology* 32 (3, suppl.1): 20-27, 1995.
 68. R.R. Rademakers: Radiologic evaluation of Gaucher bone disease. *Seminars in Hematology* 32 (3, suppl.1): 14-19, 1995.
 69. U.S. Gaucher Registry Annual Report 2003.
 70. European Gaucher Alliance: www.europeangaucheralliance.org.
 71. Marinakis Th, Repa C, Tsaftaridis P, Michelakakis H, Fakithari H, Kammas A. Enzyme replacement for Gaucher disease in Greek adult patients: a seven years experience. 5th Workshop of the European Working Group on Gaucher Disease, Prague 2002. Abstracts p. A18.
 72. Marinakis Th. Repa C, Tsaftaridis P, Fakithari H, Michelakakis H, Kammas A, Sakellariou H. Efficacy of seven years enzyme replacement therapy in Greek adult patients with type 1 Gaucher disease. 7th Meeting of the European Hematology Association, Florence, Italy 2002. *The Hematology Journal* 2002, vol 3 (suppl 1): Abstract 186, p.65.
 73. Μαρινάκης Θ, Ρέπα Κ, Τσαφταρίδης Π, Φακιντάρη Ε, Μιχελακάκη Ε, Καμμάς Α. Νόσος Gaucher: Εξαετής εμπειρία από θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. 28^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 2002, Περιλήψεις, αρ. 20, σελ. 7.
 74. Καμμάς Α, Ρέπα Κ, Τσαφταρίδης Π, Μαρινάκης Θ. Η παθοφυσιολογία των οστικών αλλοιώσεων της νόσου Gaucher και η ανταπόκρισή των στη θεραπεία ενζυμικής



υποκατάστασης. 58^ο Πανελλήνιο Ορθοπαιδικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη 2002, Ανακοινώσεις Αρ. 050 και σε εκτενή περίληψη στο Focus-Σύγχρονη Ιατρική Ενημέρωση, τεύχος 10, σελ. 37-45, Οκτώβριος 2002.

75. Marinakis Th, Repa C, Karkalousos P, Tsaftaridis P, Symeonidis A, Kammas A, Michelakakis H. Treatment of Gaucher Disease in Greek adult patients: Initial long term analysis of a collaborative study of enzyme replacement therapy. *The 6th Workshop of the European Working Group on Gaucher Disease (EWGGD)*. Barcelona, Spain, 2004.
76. Πανελλήνιος Σύλλογος Ασθενών και Φίλων Πασχόντων από νόσο Gaucher και άλλες Λυσοσωμικές Διαταραχές « Η Αλληλεγγύη»: Διευθ.: Πολυλά 12 - Τ.Κ. 15344 Γέρακας, τηλ.: 210 6611270, E-mail: gaucher@ath.forthnet.gr, www.syllogoslysosomal.gr.
77. A. Erikson, H. Forsberg, M. Nilsson, M. Aström & J.E. Månsson. Ten years' experience of enzyme infusion therapy of Norrbottnian (type 3) Gaucher disease. *Acta Paediatrica* 2006; 95: 312-317.

