

Kazuistika: Gaucherova choroba v biopsii kostní dřeně 16 leté dívky vyšetřované pro podezření na myelodysplastický syndrom

Vladimír Židlík^{1,4}, Tomáš Kuhn², Pavel Hurník^{1,3,4}, Mária Wozniaková^{1,4}, Barbora Mičulková^{1,3,4}, Dušan Žiak^{1,3}, Marie Sporková¹, Patricie Delongová^{1,4}, Jaroslav Horáček¹, Jiří Ehrmann¹

¹Ústav patologie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

²Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

³CGB laboratoř a.s., Ostrava

⁴Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

SOUHRN

Gaucherova choroba je autozomálně recesivní onemocnění patřící do skupiny tzv. střídavých nemocí. Je známo více než 300 mutací genu *GBA1* kódujícího enzym β -glukocerebrozidázy. V České republice jde o velmi vzácné onemocnění a v současné době je u nás léčených 35 pacientů. V naší kazuistice prezentujeme případ šestnáctileté pacientky sledované na Klinice dětského lékařství ve Fakultní nemocnici v Ostravě. Pacientka trpěla od roku 2007 dlouhotrvající trombocytopenií, toho času s progresí, a splenomegálií, která nebyla blíže došetřena. Na ústav patologie byla v květnu roku 2018 zaslána trepanobiopsie s podezřením na myelodysplastický syndrom. Při biotickém vyšetření nevykazovaly jednotlivé krevní řady žádné dysplastické rysy a počet blastů nebyl zvýšen. Intersticiu dřeně bylo ze 70% prostoupené buňkami gaucherova typu s intraplazmatickým vláknitým materiálem. Buňky nabývaly vzhledu „zmačkaného papíru“, expriovaly protilátku CD68 v imunohistochemickém vyšetření a v histochemickém vyšetření byly pozitivní v barvení PAS a železo (Fe). Na základě morfologického nálezu bylo vyšetřujícím patologem vysloveno podezření na Gaucherovu chorobu. V opakovaně provedeném aspirátu kostní dřeně byly následně zachyceny gaucherovy buňky a dodatečně provedené biochemické vyšetření prokázalo sníženou aktivitu enzymu β -glukocerebrozidázy. Gaucherova choroba je postupně progredující onemocnění, které vyžaduje včasnou diagnózu se zahájením terapie.

Klíčová slova: Gaucherova choroba – gaucherovy buňky – střídavé nemoci – β -glukocerebrozidáza

Case report: Gaucher disease in trepanobiopsy of 16yo woman examined for suspected myelodysplastic syndrome

SUMMARY

Gaucher disease is an autosomal recessive disease belonging to the so-called storage diseases. More than 300 mutations of the *GBA1* gene encoding the β -glucocerebrosidase enzyme are known. It is a very rare disease in the Czech Republic. Currently 35 patients are treated. In our case report, we present the case of a 16 year old female patient attending the Clinic of Pediatric Medicine at the University Hospital in Ostrava. Since 2007, the patient has suffered prolonged thrombocytopenia, at the time with progression, and splenomegaly, which has not been further investigated. Trepanobiopsy was sent to the Department of Pathology with suspicion of myelodysplastic syndrome in May of 2018. In the biopsy examination, the individual bloodline did not show dysplastic features and the number of blasts was not increased. The marrow interstitium was 70% permeated with gaucher cells with intraplasmatic fibrous material. Cells were in the appearance of „crumpled paper“ and expressed CD68 in immunohistochemical stain and in histochemical examination of PAS and iron (Fe) staining. Based on a morphological finding, Gaucher's disease was suspected. Repeated bone marrow aspirates were subsequently captured by gaucher cells, and a next biochemical examination showed a β -glucocerebrosidase enzyme decrease of activity. Gaucher disease is a progressive disease that requires early diagnosis with the onset of therapy.

Key words: Gaucher disease – gaucher cells – storage diseases – β -glucocerebrosidase

Cesk Patol 2021; 57(2): 105–108

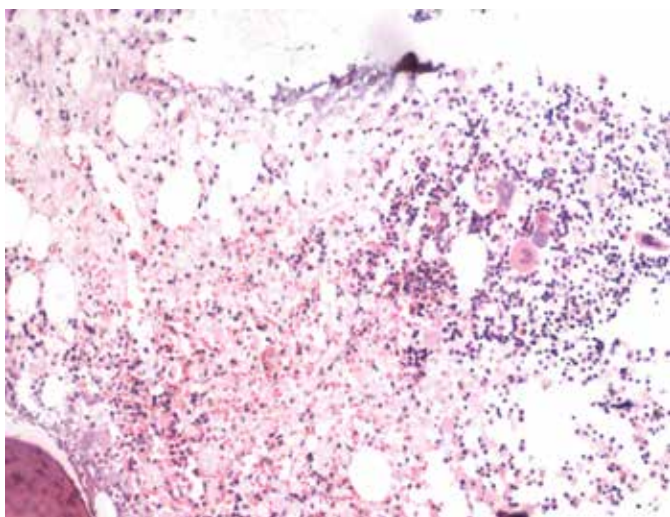
Gaucherova choroba (GD) je vzácné dědičné metabolické onemocnění s multiorgánovým postižením ze skupiny lysozomálních střídavých nemocí (LSD) způsobené vrozeným defektem enzymu β -glukocerebrozidázy, který vede k hromadění jeho běžného substrátu glukocerebrozidu v lysozomech tkáňových makrofágů s postižením kostí a hematologickými a viscerálními komplikacemi.

✉ Adresa pro korespondenci:

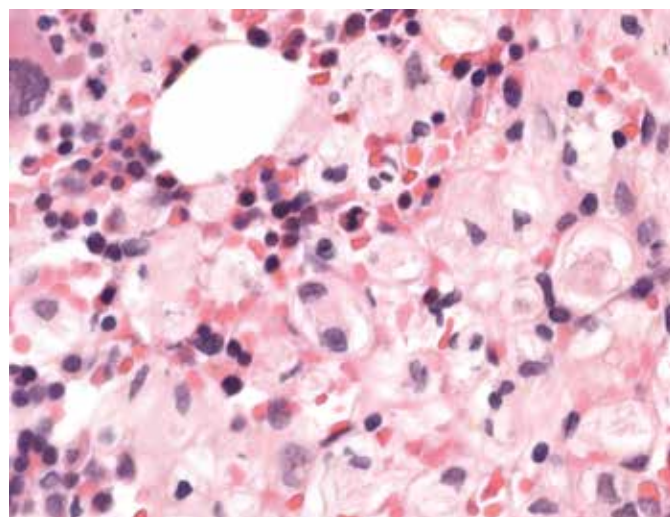
MUDr. Vladimír Židlík, MIAC
Fakultní nemocnice Ostrava
Ústav patologie
17. listopadu 1790/5, Ostrava 708 52
Tel.: +420608820804
email: vldzidlik@gmail.com

Historicky jsou popisovány tři typy onemocnění. Typ 1 (non-neuronopatický typ) bez postižení nervového systému a typy 2 a 3 (neuronopatické typy) s postižením nervového systému. Anémie, trombocytopenie, hepatosplenomegalie, kostní abnormity (osteopénie, lytické léze, patologické fraktury, chronická kostní bolest, kostní infarkty, osteonekrózy) jsou typickými manifestacemi nejčastější formy onemocnění typu 1. Stanovení aktivity enzymu β -glukocerebrozidázy v leukocytech nebo fibroblastech je zlatým standardem pro potvrzení diagnózy GD (1).

Koexistence a závažnost různých symptomů je zcela variabilní a kvůli jejich nespecifičnosti zůstává GD poddiagnostikovaná i několik let. Není výjimkou, že se na nemoc přijde i po 12 letech sledování pacienta pro nejednoznačné příznaky. Přitom jde o progredující onemocnění, u kterého je včasná diagnóza se zahájením terapie žádoucí pro zamezení nevratných orgánových změn. V souvislosti s GD je u pacientů popsán častější výskyt



Obr. 1. Základní barvení HE, intersticiu dřeně vyplněno gaucherovými buňkami s eosinofilním vláknitým materiálem (zvětšení 100x).



Obr. 2. Základní barvení HE, intersticiu dřeně vyplněno gaucherovými buňkami s eosinofilním vláknitým materiálem. Buňky vzhledu „zmačkaného papíru“ (zvětšení 400x).

Parkinsonovy choroby a dále některé hematologické malignity jako mnohočetný myelom a monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) (2).

V terapeutickém přístupu jsou metodou volby enzymatická substituční léčba (enzyme replacement therapy, ERT) a substrát redukující léčba (substrate reduction therapy, SRT) (3).

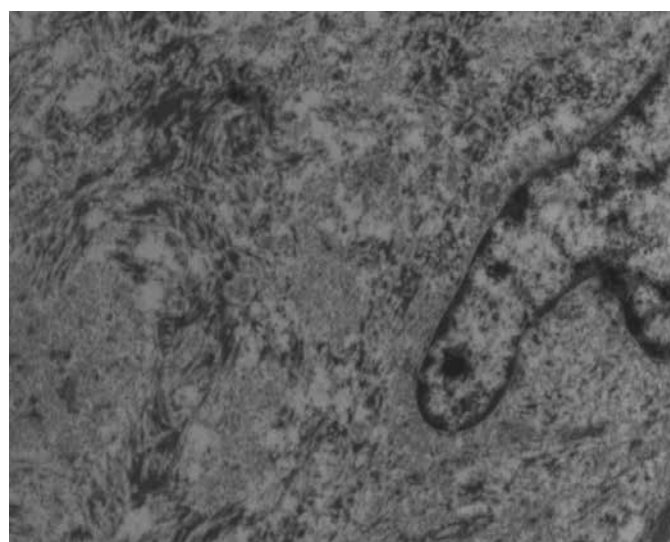
POPIS PŘÍPADU

Šestnáctiletá pacientka byla plánovaně přijata na hematologické oddělení pro dlouhotrvající trombocytopenii s progresí a splenomegálií (od roku 2007), které nebyly diagnosticky došetřeny. Zároveň byl zaznamenán pokles hmotnosti o 9 kg za poslední 3 měsíce. Dívka přestala menstruovat, v poslední době byla více unavená a vybíravá v jídle.

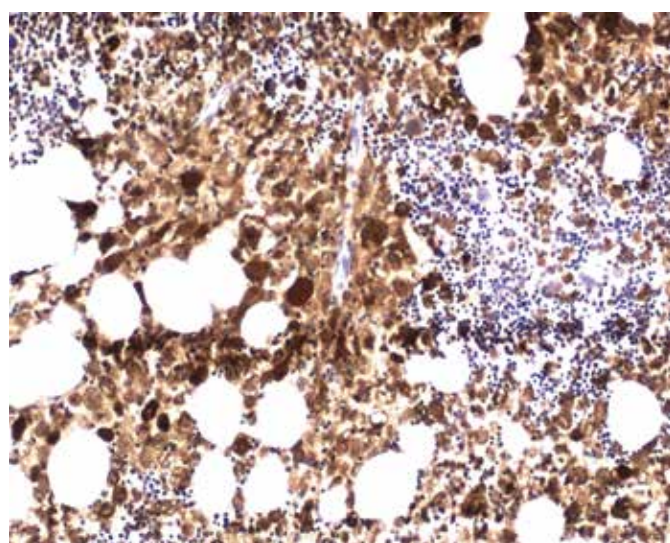
Závěr magnetické rezonance břicha potvrdil výraznou splenomegálii bez obrazu portální hypertenze, bez trombózy v. portae a jaterních žil. Játra byly v normě. Taktéž bez patologických ložiskových změn a bez patologických lymfatických uzlin. Sternální punkce kostní dřeně (9. 5. 2018) potvrdila hypoplastickou kostní dřeň s progredující anémií a trombocytopenií. Hematopoeza byla trilineární s normálním zastoupením v elementech erytropoezy a granulopoezy. Bez morfologických odchylek a bez známek dysplastických změn. Počet blastů nebyl zvýšen. V opakované punkci o dva dny později (11. 5. 2018) popsal vyšetřující hematolog ještě pokročilejší hypocelularitu s nepřítomností megakaryocytární linie a s rysy dysplázie. Na základě těchto zjištění klinik indikoval provedení trepanobiopsie s podezřením na myelodysplastický syndrom.

V biopsii kostní dřeně (25. 5. 2018) bylo intersticiu ze dvou třetin (70 %) prostoupené buňkami s bohatší eosinofilní plazmou vyplněnou vláknitým materiálem – Gaucherovy buňky (obr. 1). Buňky nabývaly vzhledu tzv. „zmačkaného papíru“ (obr. 2). Intraplazmatický vláknitý materiál byl dodatečně prokázán také při zobrazení v elektronovém mikroskopu (obr. 3). Patologické histiocytární buňky byly pozitivní v imunohistochemickém barvení CD68 (DAKO, klon KP1) (obr. 4), současně negativní v CD1a (DAKO, klon 010) a S100 (DAKO, kód Z0311). Dále v histochemickém vyšetření vykazovaly pozitivitu v barvení PAS (obr. 5) a železo (obr. 6).

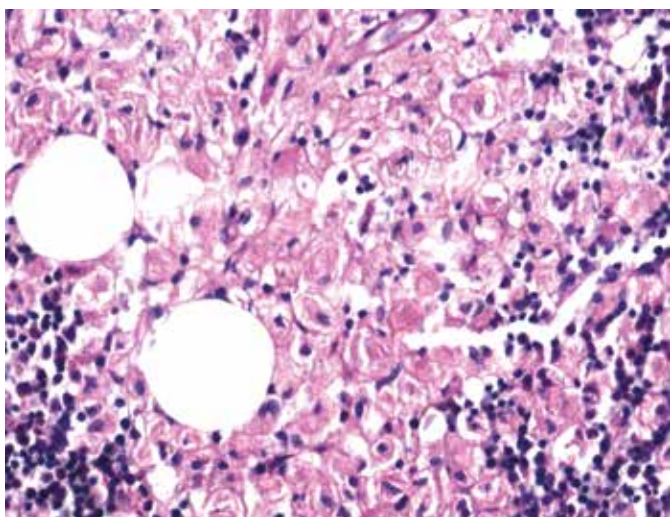
Okolní hematopoeza byla početně redukována, morfologicky dislokovaná na periferii shluků histiocytárních buněk. Nebyly



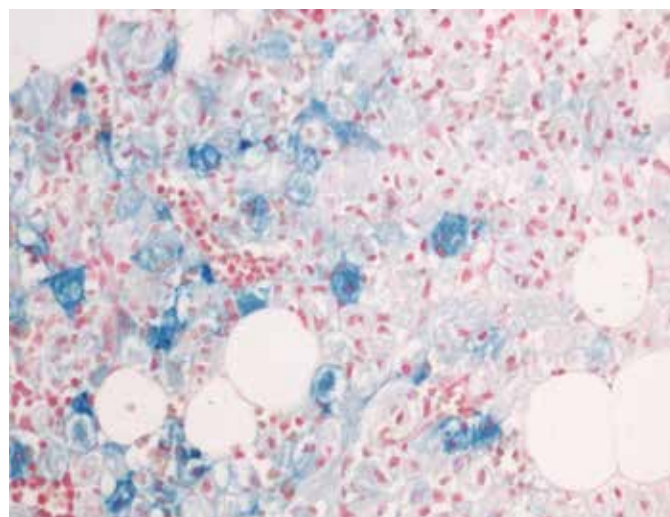
Obr. 3. Pohled do nitra gaucherovy buňky v elektronovém mikroskopu s průkazem intraplazmatického vláknitého materiálu.



Obr. 4. Imunohistochemický průkaz barvení CD68 v gaucherových buňkách (zvětšení 100x).



Obr. 5. Histochemické barvení PAS s pozitivitou gaucherových buněk (zvětšení 200x).



Obr. 6. Histochemické barvení na železo (Fe) s pozitivitou gaucherových buněk (zvětšení 200x).

zastiženy známky dysplastických změn. Erytropoeza byla tvořena hnízdy normoblastových elementů. Granulopoeza vyžrávala. Megakaryocyty byly početně sniženy, morfoloicky však v normě.

Na základě popsaného morfoloického nálezu bylo vyšetřujícím patologem vysloveno podezření na Gaucherovu chorobu.

V opakovaně provedené punkci kostní dřeně (28. 5. 2018) byly taktéž zastiženy gaucherovy buňky (obr. 7). Enzymologické vyšetření prokázalo sníženou aktivitu enzymu β -glukocerebrozidázy a zvýšené hladiny chitotriosidázy, které diagnózu Gaucherovy choroby potvrdily.

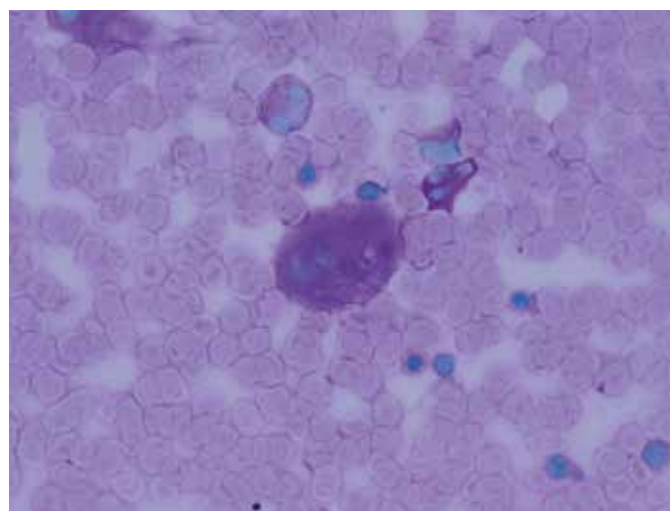
Po potvrzení diagnózy byla pacientka přeložena do lékařské péče na Kliniku dětí a dorostu ve VFN v Praze k MUDr. Malinové, kde je v současné době léčena.

DISKUZE

GD je nejčastější sfingolipidózou, která byla popsána Dr. Phillipem Gaucherem v roce 1882 u pacientky se zvětšenou slezinou bez leukémie. Slezina byla vyplněná neobvyklými většími buňkami, které mylně považoval za maligní. Když byl hlášen podobný případ v roce 1885, jednotka byla nazvána Gaucherovou chorobou. První pacient s GD vykazující neurologické příznaky byl popsán v roce 1920. V roce 1934 bylo ukázáno, že retikuloendotelové orgány jsou infiltrovány buňkami gaucherova typu vyplněnými látkou označenou jako glucocerebrozid. Příčina jeho hromadění byla objasněna v roce 1960 objevením chybějícího enzymu glukocerebrozidázy (4,5).

GD se vyskytuje panetnicky s prevalencí udávanou v rozpětí 1:57000-1:100000 živě narozených dětí. V České republice je prevalence onemocnění 1:88000. Vyšší výskyt byl popsán v uzavřených etnických populacích. V židovské populaci Ashkenazi byla zjištěna prevalence 1:1000 a u heterozygotů (přenašeči) 1:14 (3).

Jedná se o dědičné autozomálně recesivní onemocnění. Gen *GBA1* pro enzym glukocerebrozidázu (také označovanou jako glukosylceramidázu nebo kyselou β -glukozidázu) je lokalizován na chromozomu 1 (1q21) a je známo více než 300 mutací tohoto genu. Velmi vzácně je nemoc způsobena defektem aktivátoru glukocerebrozidázy, saponinu C. Nejčastěji mutovanými alelami zodpovědnými v 98% za výskyt GD jsou: c.1226A>G (N370S), c.1448T>C (L444P), c.84dupG (84GG) a c.27+1G>A (IVS2+1). Dvě



Obr. 7. Aspirát kostní dřeně zachycující gaucherovu buňku v barvení PAS (zvětšení 1000x).

z těchto mutovaných alel mají určitou prediktivní hodnotu, kdy homozygotní alela N370S je spojována s mírnějším průběhem bez postižení nervového systému, a naopak alela L444P vytváří závažnější průběh s postižením CNS (6,7).

Mutace v genu *GBA1* vede ke snížení aktivity glukocerebrozidázy. Její reziduální aktivita pak souvisí se závažností následných symptomů, které jsou důsledkem hromadění meziprojektu metabolismu glykosfingolipidů, glukocerebrozidu. Tento produkt se hromadí v makrofázích a indukuje jejich přeměnu v Gaucherovy buňky, které jsou ve světelném mikroskopu typicky zvětšené, s excentricky uloženým jádrem a cytoplazmou vyplněnou vláknitým materiálem, který jim dodává typický vzhled označovaný jako „zmačkaný papír“. Vlákničitá depozita glukocerebrozidu jsou prokazatelná v elektronovém mikroskopu. Buněčná populace monocytů/makrofágů je zřejmě primárně postižena pro jejich roli v eliminaci erytroidních a leukocytárních elementů obsahujících velké množství glykosfingolipidů, které jsou zdrojem glukocerebrozidu (5,8).

V souvislosti s nahromaděním glukocerebrozidu se postupně vyvíjejí klinické příznaky zahrnující splenomegálii, anémii s chronickou únavou, tvorbu modřin a krvácení kvůli trombocytopenii. V pozdějších stádiích onemocnění pak výskyt cypopéni

vznikající nahrazením krve tvorné dřené gaucherovými buňkami, hepatomegálie s poruchou jaterních funkcí, porucha kostního metabolismu, osteonekrózy, zhoršená funkce neutrofilů a sklon k infekcím (2).

Obecně jsou rozlišovány tři typy onemocnění. Typ I (adulní typ, non-neuropatický typ) je charakterizován různou závažností symptomů, včetně asymptomatických pacientů a různou mírou progresu. Nejčastěji je tento typ provázen různě vyvinutou splenomegálií a hepatomegálií. V játrech se objevuje fibróza, k cirhóze, portální hypertenzi a selhání jater však většinou nedochází. Dalšími častými příznaky jsou anémie a trombocytopenie, skeletální postižení, osteolytické léze a patologické fraktury. Typ 2 (akutní neuronopatický typ) je nejzávažnější. Jde o typ s rychle progredující neurologickou symptomatologií. Vyskytuje se u nově narozených dětí, které umírají před druhým rokem věku. Typ 3 (subakutní, chronický neuronopatický typ) je nejméně častý, s kombinací neurologických příznaků projevujících se progredující demencí a viscerální symptomatologií (9,10).

V terapii se uplatňují dva přístupy. Jednak jde o enzymatickou substituční léčbu, která je zásadní zvláště u typu I. Principem je podávání chybějícího enzymu pomocí nitrožilních infuzí. Doporučená dávka je asi 30j/kg/2 týdny. V rozsahu 6-12 měsíců od zahájení terapie je možné pozorovat ústup subjektivních příznaků. Druhým typem terapie je pak substrát redukující léčba založená na snížení syntézy substrátu. Principem je snížení množství glukocerebrozidu v organismu, jehož zbytky jsou pak zpracovávány i při nízkých hladinách glukocerebrozidázy (3).

Navzdory dostupné terapii přibližně čtvrtina pacientů s typem I uniká kvůli pozdnímu stanovení diagnózy. Příčinou mohou být převážně nespecifické příznaky těchto pacientů a také to, že pouze malá část hematologů uvažuje o GD v rámci dif. dg. i při klasických symptomech, kterými jsou splenomegálie, trombocytopenie a anémie. Mnohem častěji jsou tito pacienti vyšetřováni pro leukémii, lymfom a mnohočetný myelom (2).

ZÁVĚR

Gaucherova choroba je progredující onemocnění, které bývá často dlouhá léta poddiagnostikované. Příčinou mohou být nespecifické příznaky pacientů, pro které část z nich diagnóze a tedy i terapii uniká. Navzdory mnohdy „nevýznamné“ symptomatologii postihuje onemocnění celou řadu orgánů s jejich postupným poškozováním. Pro úspěšnou terapii pacientů je tedy nutná včasná diagnostika. Z tohoto důvodu by měla být GD při nejasné splenomegálii a trombocytopenii brána do úvahy v rámci diferenciální diagnózy.

Stav naší pacientky se po šesti měsících od zavedení terapie stabilizoval, subjektivní příznaky vymizely.

PROHLÁŠENÍ

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

LITERATURA

1. **Linari S, Castaman G.** Clinical manifestations and management of Gaucher disease. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015; 12(2): 157-164.
2. **Cappellini MD.** A rare condition in haematological practise – Gaucher disease. *European Oncology & Haematology* 2015; 11(1): 15–20.
3. **Malinová V, Mazurová S, Dvořáková L.** Gaucherova choroba a lysozomální onemocnění – současné možnosti diagnostiky a léčby. *Re-media*, ročník 26, číslo 3/2016.
4. **Rosenbloom EB, Weinreb JN.** Gaucher Disease: a comprehensive review. *Crit Rev Oncog* 2013; 18(3): 163-175.
5. **Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, et al.** A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int J Mol Sci* 2017; 18(2): 441.
6. **Baris NH, Cohen JI, Mistry KP.** Gaucher Disease: the metabolic defect, pathophysiology, Phenotypes and natural history. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 12(01): 72-81.
7. **Huang WJ, Zhang X, Chen WW.** Gaucher disease: a lysosomal neurodegenerative disorder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(7): 1219-1226.
8. **Hruska SK, LaMarca EM, Scott RC, Sindransky E.** Gaucher Disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat* 2008; 29(5): 567-583.
9. **Bohra V, Nair V.** Gaucher's disease. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; 15(3): 182-186.
10. **Jmoudiak M, Futerman AH.** Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol* 2005; 129(2): 178-188.