

Boala Gaucher

În ziua de azi - review



DR. MIHAELA DAN

Clinique Diaconat Fonderie,
Mulhouse, Franța
Membru al Asociației Gaucher România
Membru al European Working Group on
Gaucher Disease (EWGGD)
Membru al European Respiratory Society
Fondator al Fundației Române pentru
Bolile Lizozomale (FBRL)

Boala Gaucher (BG, ORPHA355) este o boală metabolică genetică rară, dar cea mai frecventă dintre bolile de stocare lizozomală. A fost descrisă pentru prima dată de către Dr. Philippe Gaucher, în anul 1882, în cadrul tezei sale de doctorat (1). Abia în 1965, echipa Dr. Roscoe O'Brady a stabilit mecanismele biochimice ale acestei patologii rare, iar substratul genetic a putut fi precizat începând din anul 1980.

Epidemiologie

Incidența bolii în populația generală este de 1/40 000–1/60 000, boala fiind mai frecventă în rândul populațiilor de evrei Askhenazi, până la 1/800 (2).

Etiologie

BG este o boală autozomal-recesivă, determinată de o mutație a genei numită GBA1 situată pe cromozomul 1 (p21q) (2). Această genă codează sinteza unei enzime lizozomale, beta-glucocerebrozidaza (sau beta-glucozidaza acidă), care scindează glucocerebrozidele în ceramide și glucoză. La ora actuală sunt descrise peste 300 de mutații ale genei responsabile de BG (3). Există și cazuri rare în care boala apare ca urmare a unei mutații a genei PSAP care codează cofactorul saponinei C, sfingolipid activator al glucocerebrozidazei (4). Așadar nivelul enzimei în sânge va fi normal, dar ea va fi inefficientă.

Consecința activității deficiente a acestei enzime este acumularea glucocerebrozidelor, substrat metabolic nedegradat, în macrofage. Macrofagele mărite de volum, numite «celule Gaucher», se acumulează în diferite organe (splină, ficat, măduva osoasă, sistemul nervos)

determinând astfel manifestările clinice ale bolii.

Există o anumită corelație între genotip și fenotip, dar aceasta nu este perfectă. Se consideră, în general, că prezența mutației homozigote N370S/N370S este asociată cu o afectare mai ușoară, pe când prezența unei mutații L444P (cea mai frecventă în lume) este corelată cu un prognostic mai grav (2).

Prezentare clinică

Prezentarea clinică este foarte variabilă, de la forme perinatale letale până la forme asimptomatice descoperite la vârsta adultă (2, 5). Diagnosticul poate fi evocat la orice vârstă.

Trei fenotipuri principale au fost descrise în mod clasic în funcție de prezența sau absența afectării neurologice (2, 6, 7).

Tipul 1 reprezintă 95% din cazuri. Expresia sa clinică este foarte heterogenă, variind de la forme asimptomatice de-a lungul vieții până la forme severe încă din copilărie. În general, cu cât simptomele bolii apar mai timpuriu, în copilărie, cu atât boala este mai severă. La copii și adolescenți poate apărea un retard de creștere sau retard pubertar (2, 7).

Acest tip de BG asociază diferite grade de organomegalie (splenomegalie, hepatomegalie), citopenie (trombocitopenie, anemie, și rareori leucopenie), leziuni osoase determinând dureri acute și/sau cronice (infarct, osteonecroză, fracturi, scăderea densității osoase) și astenie. Uneori aceste manifestări apar izolat, ceea ce face ca diagnosticul să fie mai dificil.

Splenomegalia este cea mai frecventă manifestare a bolii și poate fi asociată cu infarcte splenice sau noduli splenici specifici (pseudotumori cu «celule Gaucher»).

Anemia și/sau trombocitopenia sunt prezente foarte adesea, fiind descoperite de multe ori fortuit, cu ocazia unui bilant sangvin sau în contextul unor hemoragii gingivale, epistaxis repetat ori chiar hemoragii severe (8).

Manifestările osoase constituie cea mai gravă afectare în BG. Apar adesea ca o primă manifestare a bolii, uneori foarte brutal, și constau în dureri, fracturi și pot mima uneori un tablou clinic de osteomielită. Modificările osoase radiologice clasice sunt deformarea de tip Erlenmeyer la nivelul femurului, necroza capului femural, osteopenie, osteoporoza și infarctele osoase ireversibile (2).

Astenia prezentă la acești pacienți, uneori extremă, este un element invalidant, cu impact asupra vieții școlare și socio-profesionale, iar depresia și anxietatea par mai frecvente decât în populația generală (2, 6, 7).

În mod clasic, se consideră că acest tip de boală nu are afectare neurologică, dar s-a constatat prezența cu o frecvență mai mare a bolii Parkinson. Manifestările sunt aceleași ca în populația generală, poate doar cu un debut mai precoce al simptomelor. Boala Parkinson este mai frecventă și la purtătorii genei GBA1 (9).

O afectare foarte rară este cea pulmonară (hipertensiunea pulmonară, fibroza), cea cardiacă (calcificări valvulare) și cea renală (în general, în stadii avansate de boală). Ciroza hepatică poate apărea ca o evoluție a afectării hepatice, mai ales la pacienții splenectomizați care au și antecedente de transfuzii multiple, și este un factor de risc de hepatocarcinom (2, 6).

Este posibil ca alte neoplazii să fie mai frecvente la pacienții cu boala Gaucher, ca de exemplu limfoame, mielom multiplu și alte hemopatii maligne (2).

Tipul 2 este o formă excepțională de BG (mai puțin de 1% din cazuri), cu manifestare foarte timpurie, înainte de vârsta de un an, și rapid progresivă, cu deces în general înainte de vârsta de doi ani (2).

Tipul 3 este o formă rară (mai puțin de 5% din cazuri), în care manifestărilor comune tipului 1 se asociază o encefalopatie progresivă de gravitate variabilă (apraxie oculomotorie, epilepsie, ataxie) înainte de vârsta de 20 de ani.

Uneori manifestările neurologice apar tardiv, după a doua decadă a vieții (2).

Diagnostic pozitiv

De multe ori, diagnosticul de BG este stabilit abia la câțiva ani după debutul primelor simptome sau ulterior descoperirii primelor semne clinice (2, 10).

Tehnica Dried Blood Spot (DBS), foarte simplă, utilizează doar câteva picături din sângele pacientului și poate fi utilizată în primă intenție, dar necesită confirmarea ulterioară prin testarea activității enzimatică (2, 11). Kiturile DBS pot fi puse gratuit la dispoziția medicilor de către companiile farmaceutice implicate în fabricarea tratamentelor specifice pentru BG.

Diagnosticul de certitudine se bazează pe evidențierea, de către un laborator specializat, a unei activități scăzute a glucocerebrozidazei în sângele pacientului (leucocite), la aproximativ 10-15% din nivelul normal.

Diagnosticul molecular prin analiza genei GBA este efectuat pentru a caracteriza genotipul și este recomandat pentru depistajul familial și consilierea genetică (11).

Biopsia medulară ce evidențiază «celulele Gaucher» nu mai este un examen obligatoriu sau de rutină și trebuie evitată, având în vedere existența posibilității de diagnostic neinvaziv prin analize de laborator (2).

Examinări complementare la diagnostic și în cadrul urmăririi BG

Bilanțul de evaluare inițială include teste de laborator – în principal, hemograma, electroforeza proteinelor serice, măsurarea biomarkerilor de BG (chitotriozidaza, CCL18, Lyso-Gb1 și feritina) – și teste imagistice: radiografia toracică, RMN abdominal, radiografiile osoase, RMN de coloană vertebrală, pelvis, femur și tibie, osteotomodensitometrie (DEXA), ecografie cardiacă. Între biomarkeri se distinge recent Lyso-Gb1, un marker sensibil și specific, util pentru diagnosticul și monitorizarea bolii Gaucher (2, 11).

Diagnosticul diferențial

Alte boli hematologice cu tablou clinic asemănător cu BG sunt: sindroamele

mielo-displazice, leucemia mieloidă cronică și mielomul multiplu (2, 11).

Management terapeutic

Managementul terapeutic al bolii este multidisciplinar, coordonat de către un specialist cu experiență în această patologie, de preferință în colaborare cu un centru de referință pentru boli lizozomale sau metabolice. În lumina noilor descoperiri științifice în domeniu și a observațiilor pe termen lung, echipele internaționale de experți în BG elaborează regulat algoritmi și protocoale de tratament (2, 11-13).

Tratamente specifice pentru BG

În prezent există două modalități terapeutice specifice BG: tratamentul enzimatic de substituție (TSE) care compensează activitatea enzimatică scăzută a glucocerebrozidazei, și terapia de reducere a substratului (TRS) ce blochează formarea glucocerebrozidelor (2, 13).

Administrarea unui tratament specific pentru BG nu este sistematică. Indicația terapeutică trebuie validată pe baza unor criterii clinice, biologice și imagistice bine precizate conform precizărilor din protocolul terapeutic aprobat de CNAS (11-13). Pacienții care nu îndeplinesc aceste criterii nu necesită tratament, dar trebuie supravegheați regulat. Evoluția bolii este în general favorabilă sub tratament și poate permite o viață aproape normală (2).

Tratamentul enzimatic este, în general, eficace încă din primele șase luni de administrare (11, 14). Majoritatea manifestărilor clinice și biologice ale bolii se corectează în mod semnificativ în 1-5 ani. Inițierea precoce a tratamentului poate preveni unele complicații tardive, dar ireversibile, ale BG: splenomegalie fibrozantă, fibroză hepatică, fibroză pulmonară, artroză secundară unei osteonecroze, deformări osoase vertebrale sau fracturi. De regulă, TSE este recomandat în timpul sarcinii, pentru a preveni agravarea bolii, și este singurul tip de tratament autorizat în timpul sarcinii și al alăptării (14).

La ora actuală se consideră că în absența unor criterii validate de sistare a tratamentului, o dată început, acesta este continuat pe toată durata vieții (2). Există trei tratamente enzimatic

substitutive: imigluceraza, velagluceraza și taligluceraza (citate în ordinea autorizării lor pentru comercializare).

În România sunt autorizate două enzime recombinante: **imigluceraza (CEREZYME[®], Sanofi-Genzyme)** și **velagluceraza (VPRIV[®], Takeda-Shire)**. Ambele sunt administrate prin perfuzie intravenoasă la interval de două săptămâni (doze cuprinse între 30-60 U/kg corp) fie în mediu spitalicesc, fie la domiciliu (după cel puțin trei perfuzii sub supraveghere medicală). În afară de reacții în general ușoare în legătură cu perfuzia, reacții ce pot apărea, în principal, pe parcursul primului an, tratamentul este bine tolerat. Reacțiile alergice grave inițiale sunt excepționale. Eficacitatea și toleranța celor două molecule disponibile în România sunt considerate echivalente (14, 15).

Două medicamente au o acțiune de reducere a substratului prin inhibarea glucozilceramid-sintetazei: **Eliglustat (CERDELGA[®], Sanofi-Genzyme)** și **Miglustat (Zavesca[®], Actelion)**, ambele administrate pe cale orală și autorizate în România.

- **Eliglustat** poate fi prescris la adulții cu BG de tip 1 metabolizatori lenți, intermediari sau rapizi ai citocromului 2D6 (este necesară analiza specifică prealabilă). Nu este indicat pentru metabolizatorii ultrarapizi. Efectele adverse sunt rare și, în general, ușoare: amețeli, cefalee, tulburări digestive, artralгии. Datorită metabolizării sale de către citocromul P450 2D6, anumite interacțiuni medicamentoase trebuie prevenite și constituie principala limitare a prescrierii acestui tratament. De asemenea, **Eliglustat** este contraindicat la pacienții cu afecțiuni cardiologice preexistente. La pacienții tineri în vârstă de procreere e recomandată o contracepție eficientă în lipsa datelor suficiente asupra efectului teratogen (16). Acest medicament face încă obiectul unei monitorizări suplimentare.

- **Miglustat** este un tratament de linia a doua pentru BG de tip 1, rezervat pentru forme ușoare sau moderate ce nu pot fi tratate cu TES sau cu **Eliglustat**. Efectele adverse sunt frecvente: diaree, scădere în greutate, tremor și, mai rar, neuropatie periferică cu tulburări predominant senzoriale și cognitive. O contracepție eficientă e necesară atât la bărbați cât și la femei (2).

Terapia de substituție enzimatică este prima linie de tratament pentru pacienții cu tip 1 de BG la adult și singurul tratament specific pentru tipul 1 la copiii cu BG, sau tip 3. Terapia de reducere de substrat cu **Eliglustat** poate fi propusă în prima linie de tratament la pacienții cu boala Gaucher tip 1 și manifestări ușoare ale bolii, cu respectarea contraindicațiilor specifice, iar **Miglustat** este rezervat pentru linia a doua de tratament. Sunt în curs de dezvoltare noi terapii, precum terapia cu molecule “chaperon”, terapia genică.

Pacienții cu boala Gaucher tip 2 nu beneficiază de niciun tratament, iar cei cu tipul 3 sunt tratați cu TSE având în vedere ameliorarea manifestărilor generale ale BG (2). În schimb, tratamentul nu are efect asupra simptomelor neurologice.

Alte măsuri terapeutice

Splenectomia predispozează la anumite complicații (mai ales osoase, hepatice și un risc crescut de septicemie) și nu mai este recomandată în zilele noastre decât cu excepția unor cazuri speciale. Această măsură a fost, timp îndelungat, singura măsură terapeutică disponibilă în BG (2, 6).

Măsuri de management simptomatic (antialgice), ortopedice, de reabilitare și de gestiune a dizabilităților, pot fi propuse.

Este recomandat ca specialiștii în domeniul sănătății și pacienții să fie informați despre existența asociațiilor de pacienți prin intermediul centrelor de referință și Orphanet. Un suport psihologic ar putea fi benefic acestor pacienți (2).

Monitorizare

Monitorizarea regulată este esențială și asociază examenul clinic, teste de laborator cu evaluarea biomarkerilor bolii o dată sau de două ori pe an, atunci când obiectivele terapeutice sunt atinse, și examene imagistice (RMN visceral, osos, osteodensitometrie) la interval de un an, de doi sau patru ani (2).

Având în vedere diversitatea fenotipică a bolii, specialiștii BG implicați în diagnosticul și urmărirea bolii sunt, de cele mai multe ori, hematologi, pediatri, internști, reumatologi, gastroenterologi și neurologi.

La ora actuală nu există un tratament curativ al BG și, de aceea, principalele provocări rămân: diagnosticul timpuriu și stabilirea momentului optim de începere a tratamentului specific, având în vedere eficacitatea importantă asupra manifestărilor BG, stabilirea celor mai potrivite scheme de tratament – tratamente personalizate, descoperirea unor medicamente eficiente în boala Gaucher tip 3. ▲

BIBLIOGRAFIE:

1. Philippe Charles-Ernest Gaucher Méd., Paris, 1882 Tome 9. Th. De l'épithélioma primitif de la rate hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie. <https://catalogue.bnf.fr/ark:/12148/cb36884107w>.
2. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci* 2017;2:441. Published 2017 Feb 17. doi:10.3390/ijms18020441.
3. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat* 2008;29:567-583. doi:10.1002/humu.20676.
4. Tamargo J, Velayati R, Goldin A, Sidransky E. The role of saposin C in Gaucher disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 2012;106:257-263. doi:10.1016/j.ymgme.2012.04.024.
5. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a “simple” disorder. *Molecular Genetics and Metabolism*, Vol. 83, Issues 1-2, pp 6-15 (2004). ISSN 1096-7192. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2004.08.015>.
6. Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:77. Published 2012 Oct 9. doi:10.1186/1750-1172-7-77.
7. Grabowski GA, Zimran A, Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. *Am J Hematol* 2015;90:S12-S18. doi:10.1002/ajh.24063.
8. Zimran A, Altarescu G, Rudensky B, Abrahamov A, Elstein D. Survey of hematological aspects of Gaucher disease. *Hematology* 2005;2:151-156. DOI: 10.1080/10245330500067181.
9. Balestrino R, Schapira AHV. 'Glucocerebrosidase and Parkinson Disease: Molecular, Clinical, and Therapeutic Implications'. *The Neuroscientist* 2018;5:540-559. doi: 10.1177/1073858417748875.
10. Mistry PK, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang M. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: The need for greater awareness among Hematologists-Oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol* 2007;82:697-701. doi:10.1002/ajh.20908.
11. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol* 2011;1:110-115. doi:10.1002/ajh.21888.
12. Biegstraaten M, Cox T, Belmatoug N, et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: an expert consensus document from the European Working Group on Gaucher Disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2016;68. doi:10.1016/j.bcmd.2016.10.008.
13. Revel-Vilk S, Szer J, Mehta A, Zimran A. How we manage Gaucher Disease in the era of choices. *Br J Haematol* 2018;182:467-480. doi:10.1111/bjh.15402.
14. Deegan PB, Cox TM. Imiglucerase in the treatment of Gaucher disease: a history and perspective. *Drug Des Devel Ther* 2012;6:81-106. doi:10.2147/DDDT.S14395.
15. Zimran A, Pastores GM, Tylki-Szymanska A, et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucerase. *Am J Hematol* 2013;3:172-178. doi:10.1002/ajh.23383.
16. Peterschmitt J, Cox M, Ibrahim G, et al. A pooled analysis of adverse events in 393 adults with Gaucher disease type 1 from four clinical trials of oral eliglustat: Evaluation of frequency, timing, and duration. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2017;68. doi:10.1016/j.bcmd.2017.01.006.