



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ «Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΜΗΝΗ ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ ΚΟΥΤΣΟΣΤΑΘΗ

ΙΑΤΡΟΥ ΠΑΘΟΛΟΓΟΥ-ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΦΟΙΤΗΤΗ

ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ GAUCHER ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ:

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΥΡΙΤΗΣ

ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΑΘΗΝΑ 2018



**NATIONAL AND KAPODISTRIAN
UNIVERSITY OF ATHENS
MEDICAL SCHOOL**

**POST-GRADUATE PROGRAM
METABOLIC BONE DISEASES**

GAUCHER DISEASE AND METABOLIC BONE DISEASES

MASTER THESIS

EFSTATHIOS KOUTSOSTATHIS

Supervisor:

George Lyritis, Professor of Orthopedics, University of Athens, Medical School

ATHENS 2018

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Ευστάθιος Κουτσοστάθης- Efstathios Koutsostathis

Όνομα Πατρός: Κωνσταντίνος

Διεύθυνση κατοικίας: Ελ.Βενιζέλου 13,Ζωγράφου,Τ.Κ.157 73

Τηλέφωνο: 6970973198,2112167567

Email: e.koytsostathis@gmail.com

Ημερομηνία γέννησης: 15/06/1977

Τόπος γέννησης: Αθήνα

Σπουδές

- Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Σεπτέμβριος 2001-Οκτώβριος 2006) Βαθμός: «Λίαν Καλώς» (6,62/10)
- Τμήμα Ραδιολογίας- Ακτινολογίας, Σχολή Επαγγελματιών Υγείας Πρόνοιας, ΤΕΙ Αθήνας (1996-2000) Βαθμός «Λίαν Καλώς» (7,89/10)
- Γενικό Λύκειο Ιστιαίας Ευβοίας, Βαθμός Απολυτηρίου: 19,7/20
- Μετεκπαίδευση στην επείγουσα ιατρική,πρόγραμμα ΕΠΙ του ΕΚΑΒ (2015-2016)
- Προπτυχιακός φοιτητής στο τμήμα Φιλοσοφίας-Παιδαγωγικής-Ψυχολογίας ΕΚΠΑ
- Τελειόφοιτος στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα “Μεταβολικά νοσήματα οστών”ΕΚΠΑ
- Μεταπτυχιακός φοιτητής ΕΣΔΥ,πρόγραμμα Δημόσιας Υγείας

Επαγγελματική Δραστηριότητα

Ειδικευόμενος Ιατρός στην Δ΄Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου Αττικών από 15 Μαρτίου 2010-15/9/2015

Ιατρός Υπαίθρου: 27 Μαΐου 2008- 5 Αυγούστου 2008 Γενικό Νοσοκομείο Χαλκίδας
6 Αυγούστου 2008-31 Αυγούστου 2009 Κέντρο Υγείας Ιστιαίας Ευβοίας

Συνεργάτης Ιατρός στην Βιοιατρική Αθηνών από 1 Ιουνίου 2007 έως 18 Ιανουαρίου 2008

Εφημερεύων Ιατρός Αριστοτέλειου Θεραπευτηρίου Αθήνας από 20 Απριλίου 2007 έως 31 Αυγούστου 2007

Διδάσκων Ακτινοτεχνολογίας Δημόσιο ΙΕΚ Γαλατσίου από 1 Φεβρουαρίου 2008 έως 20 Ιουνίου 2008

Ακτινοτεχνολόγος στο Τμήμα Κλασικής Ακτινολογίας του Λαϊκού Νοσοκομείου (Φεβρουάριος 2000-Σεπτέμβριος 2000)

Επιστημονικός συνεργάτης Mediterraneo hospital, Iaso General, Errikos Dunant hospital 12ος/2015-σήμερα

Επικουρικός επιμελητής Β΄ ΕΣΥ ΚΥ Κεραμεικού 2^{ος}/2017-σήμερα

Καθηγητής ΙΕΚ ΕΚΑΒ, ΙΕΚ Κηφισιάς, ΙΕΚ Αγ. Δημητρίου (2017-2018)

Υποτροφίες

Ακαδημαϊκός Υπότροφος στο ΤΕΙ Αθήνας του έτους 1999

Επιστημονική Δραστηριότητα

Επιστημονικός συνεργάτης του Εργαστηρίου Ιστορίας της Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (διοργάνωση 11^{ης} Πανελλήνιας Ημερίδας Ιστορίας της Ιατρικής)

Μέλος Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών

Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης

Μέλος του Συλλόγου Νέων Ιατρών

Μέλος του Δικτύου Νέων Ιατρών

Παρουσιάσεις σε συνέδρια

- [Η Ιστορία της Ανακάλυψης της Ασηψίας από τον Ignaz Semmelweis (1818-1865)], 41ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (Αθήνα, 10-13 Ιουνίου 2015)
- [Ο Joseph-François-Félix Babinsky (1857-1932) και η περιγραφή του ομώνυμου σημείου], 41ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (Αθήνα, 10-13 Ιουνίου 2015)
- [Theophile de Bordeu (1722-1776): Πρόδρομος της Ενδοκρινολογίας και Θεμελιωτής του Βιταλισμού], 41ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (Αθήνα, 10-13 Ιουνίου 2015)
- [Ο Charles J. Finlay (1833-1915) και η ανακάλυψη του τρόπου μετάδοσης του κίτρινου πυρετού], 41ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (Αθήνα, 10-13 Ιουνίου 2015)
- [Η πρώτη περιγραφή μυασθένειας από τον Thomas Willis (1622-1675)], 41ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (Αθήνα, 10-13 Ιουνίου 2015)

Αναρτημένες Ανακοινώσεις

- [Ελονοσία σε ασθενή μετά από πρόσφατο ταξίδι στο Καμερούν], 41ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (Αθήνα, 10-13 Ιουνίου 2015)
- [Περιγραφή περίπτωσης μυοπάθειας σε ασθενή με ιστορικό ακτινοθεραπείας στον τράχηλο λόγω κακοήθειας στον λάρυγγα], 41ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (Αθήνα, 10-13 Ιουνίου 2015)

Σεμινάρια

- 8ο Θερινό Σχολείο 2015: «Μεταβολικά και Χρόνια Νοσήματα και η σχέση τους με την Καρδιαγγειακή Νόσο», Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης, (Αθήνα, 25-27 Ιουνίου 2015)

- 15ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο «Διαταραχές Οξεοβασικής Ισορροπίας και Ηλεκτρολυτών» (Αθήνα, Μάρτιος 2015)
- Σεμινάριο Επιστημονικών Ενώσεων Ελληνικού Κολλεγίου Καρδιολογίας (Καλαμάτα, 26-28 Σεπτεμβρίου 2014)
- 1ο Σεμινάριο Ιατρικής Αγγλικής Ορολογίας «Πώς να κάνετε παρουσίαση σε ένα ιατρικό συνέδριο», που διοργανώθηκε από τον Ιατρικό Σύλλογο Αθηνών (Αθήνα, 17 Σεπτεμβρίου 2014)
- Σεμινάριο «Εισαγωγή στην Βιοστατιστική & Επιδημιολογία», που διοργανώθηκε από το Ίδρυμα Σταύρος Νιάρχος (Νοσοκομείο Παίδων Αγία Σοφία, Σεπτέμβριος 2014)
- 13ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο: «Διαταραχές της Οξεοβασικής Ισορροπίας και των Ηλεκτρολυτών» (Αθήνα, 15 Μαρτίου 2014)
- Advanced Life Support (ALS) που διοργανώθηκε από την Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία (Αθήνα, Ιανουάριος 2014)
- Basic Life Support (BLS) που διοργανώθηκε στα πλαίσια Εκπαιδευτικών Ημερίδων Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας «Γ. Παπαδάκης» (Αθήνα, Φεβρουάριος 2013)
- Μετεκπαιδευτικά Σεμινάρια Μελέτης της Υπέρτασης, 23^η Σειρά, 2012-2013
- Percceptorcip:Τι νεότερο στο σακχαρώδη διαβήτη,Μάρτιος 2018

Ημερίδες-Επιστημονικές Εκδηλώσεις

- 11^η Ημερίδα Ιστορίας της Ιατρικής: Ορόσημα και Πρωταγωνιστές στην Ιστορία της Καρδιολογίας, Αθήνα, 20 Μαρτίου 2015
- Ημερίδα για την Κυστική Ίνωση που διοργάνωσε η Ελληνική Εταιρεία για την Ινώδη Κυστική Νόσο, Αθήνα, 22 Νοεμβρίου 2014
- Guidelines στον ΣΔ II, Αθήνα, 4 Οκτωβρίου 2014

Συνέδρια

- Θεραπευτικές Εξελίξεις 2015, από την Θεραπευτική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα, 4 Απριλίου 2015
- 10^ο Ετήσιο Διεθνές Συνέδριο Εξελίξεις 2014 & Προοπτικές 2015 στην Καρδιολογία, Αθήνα, 28-29 Νοεμβρίου 2014
- 26^ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS, Αθήνα, 28-30 Νοεμβρίου 2014
- 25^ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS, Αθήνα, 29 Νοεμβρίου- 1 Δεκεμβρίου 2013
- 24^ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS, Αθήνα, 23-25 Νοεμβρίου 2012
- 23^ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS, Αθήνα, 25-27 Νοεμβρίου 2011

- Θρόμβωση και αντιθρομβωτική θεραπεία, 10⁰⁵/2018
- Guidelines για το σακχαρώδη διαβήτη, 10⁰⁵ 2018
- Συμμετοχή σε σεμινάρια πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας που έγιναν στην Αθήνα και την επαρχία, 2017-2018

Συγγραφικό έργο

-“Η προσομοίωση στην ακτινοθεραπευτική ογκολογία”

(Διπλωματική εργασία στο τμήμα Ραδιολογίας-Ακτινολογίας ΣΕΥΠ-ΤΕΙ Αθήνας, 2000)

-“Νόσος Gaucher και μεταβολικά νοσήματα οστών”

(Πτυχιακή εργασία μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών “Μεταβολικά νοσήματα οστών” Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, 2018)

“Estimation of fall risk prior and after the insertion of a pacemaker in elderly patients”

(Junior doctor’s newtwork journal, 2017)

-“Gaucher disease: an orphan disease with significant osseous manifestation”

(Journal of clinical and molecular medicine, 2018)

-“Έν αρχή ην ο λόγος”

(Δοκίμιο υπό έκδοση από τις εκδόσεις Μένανδρος)

-“Στιγμές”

(Ποιητική συλλογή υπό έκδοση από τις εκδόσεις Μένανδρος)

-“Σχολιασμός της επικαιρότητας, Η υγεία στην Ελλάδα πάσχει, αλλά η κατάσταση είναι ακόμα ιάσιμη”

(Healthmag, 2018)

Ξένες Γλώσσες

Αγγλικά: Άριστα, Certificate of Proficiency in English, University of Cambridge

Γερμανικά: B1

Γαλλικά: A1, A2

Γνώση Η/Υ

ECDL – MS Office (Word, Excel, Windows, Internet)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος Gaucher ανήκει στα λυσοσωμικά αθροιστικά νοσήματα. Οφείλεται σε μεταλλαγές στη χρωμοσωμική περιοχή 1q21, που κωδικοποιεί το γονίδιο της γλυκοκερεβροσιδάσης, του ενζύμου που διασπά το γλυκοκερεβροσίδιο στο εσωτερικό των λυσοσωμάτων. Η απώλεια της ενζυμικής δραστηριότητας της γλυκοκερεβροσιδάσης οδηγεί στη συσσώρευση κερεβροσιδίου κατά κύριο λόγο στα μονοκύτταρα και μακροφάγα του αίματος και των ιστών, με αποτέλεσμα αφενός τη συσσώρευση παθολογικών μακροφάγων στο σπλήνα και αφετέρου τη δημιουργία ενός «φαινότυπου ανοσολογικής διέγερσης».

Διακρίνονται τρεις τύποι της νόσου, με συχνότερο τον τύπο 1 που αποτελεί το 95% του συνόλου των περιπτώσεων. Ο τύπος 1 χαρακτηρίζεται από σπλαγγική και οστική συμμετοχή, αλλά δεν εμφανίζει νευρολογικές επιπλοκές (μη νευροπαθητικός τύπος). Αντίθετα, ο τύπος 2 χαρακτηρίζεται από οξεία νευρολογική σημειολογία, εκδηλώνεται κατά τη βρεφική ηλικία και έχει πτωχό προσδόκιμο επιβίωσης που ανέρχεται στα 2 έτη. Ο τύπος 3, ο χρόνιος νευροπαθητικός τύπος, εμφανίζει επίσης νευρολογική συμπτωματολογία, αλλά έχει περισσότερο χρόνια εξέλιξη και μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης από τον τύπο 2.

Ιδιαίτερα σημαντική και πολύ συχνή είναι η οστική συμμετοχή στον τύπο 1. Ουσιαστικά μπορεί να εμφανιστεί με οποιαδήποτε μορφή οστικής νόσου, όπως οστεοπενία, οστεοπόρωση, επώδυνες οστικές κρίσεις, κατάγματα, οστεονέκρωση, αλλά και τη χαρακτηριστική παραμόρφωση δίκην φιάλης κατά Erlenmeyer. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός των οστικών βλαβών σχετίζεται τόσο με τη συσσώρευση του γλυκοκερεβροσιδίου στα λυσοσώματα των μακροφάγων, όσο και με έκκριση χυμοκινών, κυτταρικών ουσιών που παρεμβαίνουν στον οστικό μεταβολισμό και επηρεάζουν τη δραστηριότητα και την παραγωγή των οστεοβλαστών και οστεοκλαστών. Η θεραπεία της νόσου περιλαμβάνει την εξωγενή χορήγηση γλυκοκερεβροσιδάσης, ενώ έχουν αναπτυχθεί και νεότερες προσεγγίσεις γονιδιακής θεραπείας. Η νόσος Gaucher αποτελεί σήμερα ενεργό πεδίο έρευνας, με το κύριο ενδιαφέρον να εστιάζεται στη γενετική ετερογένεια της νόσου, στην πολυοργανική συμμετοχή, στους μηχανισμούς προσβολής των μακροφάγων, αλλά και στην εύρεση νέων θεραπειών.

Λέξεις κλειδιά: Λυσοσωμικά αθροιστικά νοσήματα, νόσος Gaucher, μακροφάγα, β-γλυκοκερεβροσιδάση, οστική νόσος

ABSTRACT

Gaucher disease, the most common of the lysosomal storage diseases, results from mutations in the chromosomal region 1q21, that encodes the glucocerebrosidase gene. The impairment of the enzymatic activity of β -glucocerebrosidase leads to the accumulation of glucocerebroside, its substrate, in the lysosomes of the macrophage/monocyte system. The macrophages are transformed to atypical activated cells that infiltrate various organs and also secrete pro-inflammatory cytokines, leading to a chronic inflammatory phenotype.

There are three types of Gaucher disease:

- Type 1 is the most common. It is characterized by internal organ and osseous involvement, without manifestations from the nervous system.
- Type 2 manifests early at infancy, it is characterized by intense CNS involvement with life expectancy about 2 years.
- Type 3 has less severe CNS involvement and better life expectancy (adulthood).

The osseous manifestations are very common in type 1 and include osteopenia, osteoporosis, painful bone crisis, fractures, osteonecrosis and Erlenmeyer flask deformity. The accumulation of the glucocerebroside in the lysosomes of the macrophages along with the secretion of chemokines affect the function of both the osteoblasts and the osteoclasts and lead to the previously mentioned clinical and radiographic manifestations.

The treatment of the disease includes β -glucocerebrosidase substitution therapy. Recently, new approaches involving gene therapy have evolved.

The issues and challenges regarding Gaucher disease involve the genetic heterogeneity, the multi-organ involvement, the effects of the disease in the macrophages and the development of effective treatments, especially for the neuronopathic types.

Key words: Lysosomal storage disease, Gaucher disease, macrophages, β -glucocerebrosidase, osseous disease

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<i>Βιογραφικό σημείωμα</i>	V
<i>Περίληψη</i>	IX
<i>Abstract</i>	X
<i>Περιεχόμενα</i>	XI
<i>Πινάκας Εικόνων</i>	XIII
<i>Πινάκας Πινάκων</i>	XV
<i>Πρόλογος</i>	XVI
<i>Εισαγωγή</i>	1
1-1 ΛΥΣΟΣΩΜΙΚΑ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	1
1-2 ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ	4
2. Κεφάλαιο 2 ΝΟΣΟΣ GAUCHER ORPHA:77259]	7
2-1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	7
2-2 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	8
2-2-1 ΓΕΝΕΤΙΚΗ	8
2-2-2 ΓΟΝΟΤΥΠΙΚΟΙ-ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΟΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΙ	8
2-2-3 ΜΟΡΙΑΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΝΖΥΜΟΛΟΓΙΑ	9
2-3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ GAUCHER	12
2-3-1 ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	12
2-3-2 ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΛΙΠΙΔΙΩΝ	16
2-3-3 ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΣΤΑ ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΑ-ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ	17
2-4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	20
2-4-1 ΓΕΝΙΚΑ	21
2-4-2 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	22
3. Κεφάλαιο 3 ΟΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	26
3-1 ΓΕΝΙΚΑ	26
3-2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗ ΝΟΣΟ GAUCHER	27

3-3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΟΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	33
4. Κεφάλαιο 4 ΣΠΑΝΙΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	37
5. Κεφάλαιο 5 ΝΟΣΟΣ GAUCHER ΚΑΙ ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	41
6. Κεφάλαιο 6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ GAUCHER	46
7. Κεφάλαιο 7 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	50
8. Κεφάλαιο 8 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΝΟΣΟΥ GAUCHER	51
8-1 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	51
8-2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ	52
8-3 ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ	53
9. Κεφάλαιο 9 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	55
Προοπτικές Συμπεράσματα	57
Βιβλιογραφία	59

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Λυσόσωματα. Τροποποιημένο από Ferreira CR. Lysosomal Storage Diseases: Review article. Translational science of rare diseases 2017 2:1-71 [1]. 1

Εικόνα 2. Αθροιστικά νοσήματα λυσοσωματίων. Τροποποιημένο από Ferreira CR. Lysosomal Storage Diseases: Review article. Translational science of rare diseases 2017 2:1-71 [1]. 2

Εικόνα 3a. Νόσος Gaucher τύπου 1 σε παιδί 10 ετών με εκσεσημασμένη σπληνομεγαλία. Ο σπλήνας αφαιρέθηκε χειρουργικά και ζύγιζε 10 kg. 7

Εικόνα 3b. Erlenmeyer flask deformity. Τροποποιημένο από Ferreira CR. Lysosomal Storage Diseases: Review article. Translational science of rare diseases 2017 2:1-71 [1]. 7

Εικόνα 4. Παθοφυσιολογία νόσου Gaucher. Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny C. Gaucher disease. The metabolic and molecular basis of inherited diseases. NY: Mc GrawHill; 2001 [8]. 15

Εικόνα 5. Σημαντική αύξηση της σύνθεσης φωσφατιδυλχολίνης (PC) και ελάττωση της σύνθεσης φωσφατιδυλοαιθανολαμίνης (PE) (βέλη) σε ανθρώπινα μονοκύτταρα μετά χορήγηση Conduiritol-B-Epoixide (CBE), που αποτελεί πειραματικό μοντέλο της νόσου Gaucher, σε σύγκριση με μονοκύτταρα χωρίς προσθήκη CBE. Ο μεταβολισμός της λυσοφωσφατιδυλοχολίνης (LPC), της σφιγγομυελίνης (SM) και της φωσφατιδυλοσερίνης (PS) δεν τροποποιείται σημαντικά. Τροποποιημένο από Trajkovic-Bodennec S et al. Phosphatidylcholine metabolism is altered in a monocyte-derived macrophage model of Gaucher disease but not in lymphocytes. Blood Cells Molec Dis 2004;33:77-82) [24]. 17

Εικόνα 6. Κλινική εικόνα νόσου Gaucher σε ενήλικες. Τροποποιημένο από Charrow J, Anderson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Misty PK, Pastores G et al. The gaucher registry: demographics of 1698 patients with Gaucher disease. Ach Intern J Med 2000;160:2835-2843 [35]. 22

Εικόνα 7. Κλινική εικόνα νόσου Caucher τύπου 1 στα παιδιά. Τροποποιημένο από: Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. Arch Pediatr Adolesc Med 2006: 160-603-608) [36]. 23

Εικόνα 8. Απλοποιημένο σχήμα των πιθανών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της οστικής νόσου στη νόσο Gaucher. Ο M-CSF από τα κύτταρα Gaucher διεγείρει το σχηματισμό πολυπύρηνων οστεοκλαστών από μονοπύρηνους οστεοκλάστες και προσελκύει νέα μονοκύτταρα στους ιστούς, μέσω της επίδρασης των χυμοκινών CCL2 και MCP-1. Τα μονοκύτταρα εξελίσσονται σε μικρά προφλεγμονώδη M1-like κύτταρα Gaucher και M2-like αντιφλεγμονώδη κύτταρα. Από αυτά παράγονται διάφορες κυτοκίνες: προφλεγμονώδεις όπως IL-1, IL-6 και

TNFα, που προάγουν την παραγωγή των οστεοβλαστών είτε άμεσα, είτε μέσω επαγωγής της έκφρασης του RANKL στα T λεμφοκύτταρα και τα στρωματικά κύτταρα και αναστέλλουν τους οστεοβλάστες. Η πρωτεΐνη MIP-1 β διεγείρει περαιτέρω την οστεοκλαστική δραστηριότητα. Ο πολλαπλασιασμός των οστεοβλαστών ενισχύεται από τις αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-4, IL-10 και TGF-β. Τα Β λεμφοκύτταρα διεγείρονται στη νόσο Gaucher από έναν αριθμό παραγόντων, που περιλαμβάνουν την IL-6 και ενισχύουν την έκφραση του RANKL. Η καθεψίνη Κ διεγείρει την TRAP και μειώνει την S1P, προκαλώντας περαιτέρω διαταραχή στην ισορροπία οστεοκλαστικής/οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Τροποποιημένο από: Clarke LA, Hollak CEM. The clinical spectrum and pathophysiology of skeletal complications in lysosomal storage disorders. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29(2):219-235 [46]. 32

Εικόνα 9. Αλλοίωση δίκην φιάλης κατά Erlenmeyer Τροποποιημένο από Ferreira CR. Lysosomal Storage Diseases: Review article. Translational science of rare disease. 2017 2:1-71 [1]. 36

Εικόνα 10. Τροποποιημένο από Dasari SK, Schejter E, Bialik S, Shkedy A, Levi-Salomon V, Levin-Zaidman Sm Kimchi A. Death by over-eating: The Gaucher associated gene GBA1, identified in a screen for mediators of autophagic cell death, is necessary for developmental cell death in Drosophila midgut. Cell Cycle 2017;16(21):2003-2010. DOI: 10.1080/15384101.2017.1380134. Epub 2017 Oct 9 [16]. 38

Εικόνα 11. Οι ασθενείς με νόσο Caucher παρουσιάζουν ένα συνεχές φάσμα κλινικών φαινοτύπων. Στην περίπτωση του νευρικού συστήματος οι εκδηλώσεις κυμαίνονται από ήπιες έως βαριές. Τροποποιημένο από: Linari S. and Castaman G. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. Clin Cases Miner Bone Metab. 2015;12(2):157-164 [34]. 40

Εικόνα 12. Τροποποιημένο από Mistry PK, Capalini MD, Lukina E, Ozsan H, Rosenbaum H et al, A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. Am j Hematol. 2011;86:110-115 [74]. 46

Εικόνα 13. Τροποποιημένο από: Weinreb NJ, Finegold DN, Feingold E, Zeng Z, Rosenbloom BE, Shankar SP, and Amato D. Evaluation of disease burden and response to treatment in adults with type 1 gaucher disease using a validated disease severity scoring system (DS3). Orphanet J Rare Dis 2015;10: 64 [85]. 49

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

- Πίνακας 1.** Τροποποιημένος από: The metabolic and molecular basis of inherited diseases, NY Mc Graw Hill,2001 [8]. 11
- Πίνακας 2.** Τροποποιημένος από Ferreira CR. Lysosomal Storage Diseases: Review article. Translational science of rare diseases 2017 2:1-71 [1]. 20
- Πίνακας 3.** Οι κυτοκίνες που έχουν βρεθεί αυξημένες στη νόσο Gaucher και ο πιθανός τους ρόλος στην παθογένεια της οστικής νόσου. Τροποποιημένος από Clarke LA, Hollak CEM. The clinical spectrum and pathophysiology of skeletal complications in Lysosomal storage disorders. Best Pract Res Clin: Endocrinol Metab. 2015;29(2):219-235 [46]. 32
- Πίνακας 4.** Σύνοψη των παραγόντων που ευνοούν την ογκογένεση επί ασθενών με νόσο Gaucher. Τροποποιημένος από διδακτορική διατριβή Βερονίκης Κομνηνάκα: Μελέτη της οστικής νόσου και του οστικού μεταβολισμού στη νόσο Gaucher. ΕΚΠΑ, 2016[33]. 43-45
- Πίνακας 5.** Τροποποιημένος από: Bennet LL, Felner C. Pharmacotherapy of Gaucher Disease: Current and Future options. . P T 2018;43(5):274-280,309 [90]. 52
- Πίνακας 6.** Τροποποιημένος από Bennet LL, Feller C. Pharmacotherapy of Gaucher disease: current and future options. P.T.2018 May;43(5):274-280.309 [90]. 53
- Πίνακας 7.** Τροποποιημένος από Casinerio E, Graziadel G, Roggiali E. Gaucher disease: A diagnostic challenge for internists. European Journal of Internal Medicine 2014;25:117-124 [93]. 56
- Πίνακας 8.** Από K.Mistry et al. Gaucher Disease: Progress and Ongoing Challenges. Molecular genetics and metabolism 2017;120:8-21 [94]. 57

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αφορμή για την ενασχόληση με τη νόσο Gaucher και την οστική της παθολογία έδωσαν συζητήσεις με συναδέλφους για την ποικιλία των κλινικών εκδηλώσεων σπάνιων γενετικών νοσημάτων και για τη σημασία της αυξημένης κλινικής υποψίας από τον κλινικό ιατρό. Είναι αλήθεια ότι η καθημερινή πρακτική δυνατόν να οδηγήσει σε συνδυασμό μιας ορισμένης κλινικής συμπτωματολογίας με ένα περιορισμένο εύρος κλινικών οντοτήτων. Άλλωστε συχνά τονίζεται ότι η πλειοψηφία των κλινικών ιατρών έρχεται καθημερινά σε επαφή με «άτυπες εκδηλώσεις τυπικών ή κοινών νοσημάτων». Παρόλα αυτά, ο παθολόγος και ιδιαίτερα ο ιατρός της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, είναι συνετό να γνωρίζει κατά το δυνατόν σε βάθος σπάνιες κλινικές οντότητες, ώστε η σωστή κλινική διάγνωση να οδηγεί κατά το δυνατόν συντομότερα σε κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

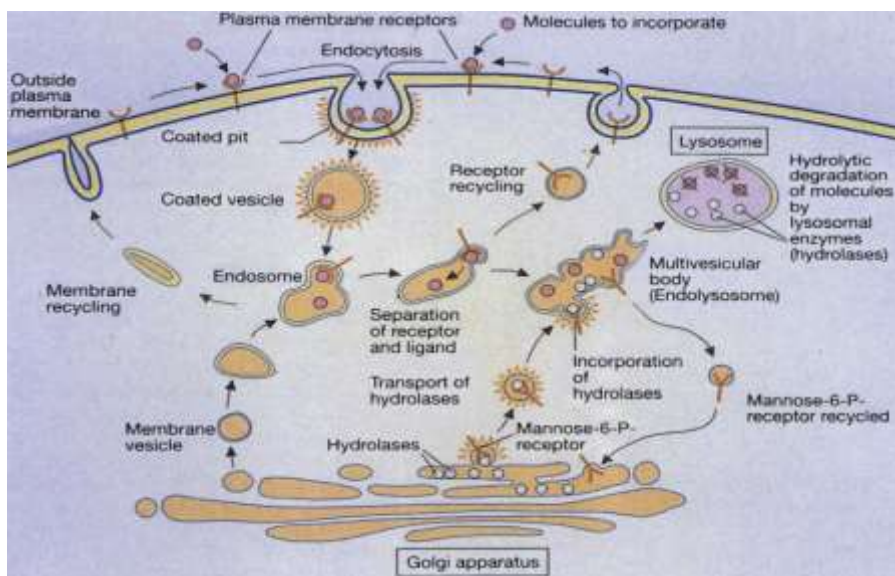
Ένα επιπλέον κίνητρο αποτέλεσε το γενετικό υπόβαθρο της νόσου, αλλά και το γεγονός ότι η λειτουργική ανεπάρκεια ενός και μόνο ενζύμου, της β-γλυκοκερεβροσιδάσης, μπορεί να οδηγήσει, μέσω της συσσώρευσης του γλυκοκερεβροσιδίου στα λυσοσώματα των μακροφάγων, σε μια τέτοια μεγάλη ποικιλία εκδηλώσεων. Η νόσος Gaucher πιθανότατα κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και εμφανίζεται με συχνότητα μικρότερη από 1:50000 γεννήσεις περίπου. Αποτελεί ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα του πώς η δημιουργία ενός φαινότυπου «ανοσολογικής διέγερσης» όσον αφορά τα μακροφάγα μπορεί να οδηγήσει σε μια ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων, με κύρια εκδήλωση την ηπατοσπληνομεγαλία και εργαστηριακών ευρημάτων, όπως π.χ. αναιμία και θρομβοπενία. Η μοριακή βιολογία της νόσου, εξάλλου, και ιδιαίτερα όσον αφορά τις οστικές εκδηλώσεις, οστεοπενία, οστεοπόρωση, οστικά άλγη, έχει εξαιρετικό ενδιαφέρον, ενώ αφήνει και σημαντικά περιθώρια περαιτέρω έρευνας.

Γίνεται, λοιπόν, φανερό ότι η συγκεκριμένη εργασία αποτελεί ένα πρώτο βήμα για την κατανόηση ασύνηθων παθολογικών καταστάσεων όσον αφορά τη μοριακή βιολογία και την παθοφυσιολογία τους, αλλά και το συσχετισμό τους με περισσότερο συνήθεις νόσους.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1-1 ΛΥΣΟΣΩΜΙΚΑ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η νόσος Gaucher είναι το συχνότερο από τα περίπου 60 κληρονομικά λυσοσωμικά αθροιστικά νοσήματα. Ανήκει στα λεγόμενα “ορφανά νοσήματα”, δηλαδή σε εκείνα τα σπάνια νοσήματα, που η συχνότητά τους στο γενικό πληθυσμό είναι 1:50000 ή και λιγότερο [1-4]. Θεωρείται ότι εμφανίζεται πιο συχνά στις γυναίκες απ’ ό,τι στους άνδρες [1]. Η νόσος αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1882 από τον Philippe Gaucher ο οποίος περιέγραψε μια γυναίκα με εκσεσημασμένη σπληνομεγαλία και ασυνήθιστα μεγάλα κύτταρα στο σπλήνα, χαρακτηρίζοντας τη νόσο ως «πρωτοπαθές επιθηλίωμα του σπληνός». Η συστηματική και κληρονομική φύση της νόσου, οι ποικίλες εκφράσεις της, που αφορούν τα εσωτερικά όργανα και το κεντρικό νευρικό σύστημα περιγράφηκαν τον επόμενο αιώνα. Όπως προαναφέρθηκε η νόσος είναι το συχνότερο από τα λυσοσωμικά αθροιστικά νοσήματα.



Εικόνα 1. Λυσόσωματα. Τροποποιημένο από review article Lysosomal storage diseases “translational science of rare disease [2017]:1-71 [1]

Τα λυσοσώματα ανακαλύφθηκαν από τον Christian de Duve το 1955 στο εργαστήριό του στη Leuven του Βελγίου. Πρόκειται για κυτταροπλασματικά οργανίδια, που περιβάλλονται από μεμβράνη και έχουν διάμετρο 0.05-0.5 μm. Περιέχουν μια ποικιλία υδρολυτικών ενζύμων (υδρολάσες), όπως γλυκοσιδάσες, σουλφατάσες, λιπάσες, φωσφολιπάσες, πρωτεάσες και νουκλεάσες (Εικ.1). Μεταλλάξεις που επηρεάζουν την ενζυμική δραστηριότητα οποιασδήποτε από αυτές τις υδρολάσες οδηγούν στην ενδοκυττάρα συσσώρευση της προς διάσπασης ουσίας (του υποστρώματός τους). Για παράδειγμα, στη νόσο Pompe συσσωρεύεται γλυκογόνο, στη νόσο Niemann-Pick και στους υποτύπους 1 και 2 συσσωρεύονται σφιγγολιπίδια, όπως εξάλλου συμβαίνει και στη νόσο Tay-Sachs και στη νόσο Krabbe, αλλά και στη μεταχρωματική λευκοδυστροφία. Σε άλλες περιπτώσεις οι γενετικές βλάβες οδηγούν σε απώλεια της δραστηριότητας μιας ενεργοποιημένης πρωτεΐνης, όπως στον υποτύπο της GM γαγγλιοσιδωσης, ή σε δημιουργία ελαττωματικού μεταφορέα, όπως στη νόσο Sallas και στην κυστίνωση (Εικ.2), [1].

Disease	Major Sphingolipid Accumulated	Enzyme Defect
Gaucher		β-Glucosidase
Niemann-Pick		Sphingomyelinase
Krabbe		Galactocerebrosidase
Metachromatic Leukodystrophy		Arylsulfatase A
Fabry		α-Galactosidase
Tay-Sachs		Hexosaminidase A
Sandhoff		Total Hexosaminidase
GM1 Gangliosidosis		β-Galactosidase
Fucosidosis		α-Fucosidase

Εικόνα 2. Αθροιστικά νοσήματα λυσοσωματίων. Τροποποιημένο από Ferreira CR. Lysosomal Storage

Παρακάτω παρατίθενται μερικά χαρακτηριστικά αθροιστικά λυσοσωμικά νοσήματα.

Νόσος Nieman -Pick (Έλλειψη σφιγγομυελινάσης)

Η νόσος περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Albert Niemann το 1914 σε ένα παιδί με ηπατοσπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια και προοδευτική έκπτωση της νευρολογικής λειτουργίας, το οποίο πέθανε σε ηλικία μικρότερη των 2 ετών. Οι ιστοπαθολογικές μελέτες που έγιναν αργότερα από τον Ludwig Pick, ανέδειξαν την παρουσία αφρωδών κυττάρων, όπως στην περίπτωση της νόσου Gaucher. Το 1934, ο Ernst Klenk αναγνώρισε τη σφιγγομυελίνη σαν το συσσωρευόμενο λιπίδιο στα κύτταρα. Το 1961, ο Crocker πρότεινε τη διαφοροποίηση της νόσου σε τρεις τύπους A,B,C. Μόλις το 1966 ο Roscoe Brady ανακάλυψε την έλλειψη της σφιγγομυελινάσης σε ασθενείς με νόσο Nieman Pick [1].

Νόσος Krabbe

Συνήθως εκδηλώνεται σε παιδιά 3-6 μηνών, τα οποία μετά από μια φυσιολογική νεογνική ζωή, εμφανίζουν προοδευτικά επιδεινούμενη κλινική εικόνα με ευερεθιστότητα και σοβαρή κινητική και νοητική έκπτωση. Οι ασθενείς σπάνια επιβιώνουν περισσότερο από 2 έτη [1].

Νόσος Fabry:

Η νόσος πρωτοπεριγράφηκε το 1898 από δύο δερματολόγους, που δούλευαν ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλο, τον Johannes Fabry στη Γερμανία και τον William Anderson στην Αγγλία. Η νόσος είναι ένα συνδεδεμένο με το X χρωμόσωμα γενετικό νόσημα του καταβολισμού των γλυκοφωσφολιπιδίων, που προκαλείται από ελλειμματική δραστηριότητα της λυσοσωμικής υδρολάσης, α-γαλακτοσιδάση Α. Η ενζυματική αυτή έλλειψη οδηγεί σε συστηματική εναπόθεση γλυκοσφιγγολιπιδίων των οποίων το τελικό τμήμα περιέχει κεραμίδια. Τα γλυκοσφιγγολιπίδια εναποτίθενται στα σωματικά υγρά, στο ενδοθήλιο, στο επιθήλιο και στο μυϊκό

τοίχωμα των αγγείων, αλλά και στα γάγγλια του νευρικού συστήματος και σε διάφορους τύπους ιστών, όπως στην καρδιά, στους νεφρούς, στους οφθαλμούς και αλλού [1].

Νόσος Tay-Sachs

Η νόσος προκαλείται από μεταλλαγές στο γονίδιο της β-εξωζαμινιδάσης. Τα νοσούντα νεογνά είναι φυσιολογικά κατά τη γέννηση, αλλά αναπτύσσουν ταχύτατα κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής τους (συνήθως τους 3-6 πρώτους μήνες μετά την γέννηση τους) ψυχοκινητικές διαταραχές, επιληπτικές κρίσεις, υποτονία, τύφλωση, άνοια και τελικά καταλήγουν σε ηλικία 3-5 ετών. Τυπικό εύρημα της νόσου είναι οι σκουρόχρωμες κηλίδες στον αμφιβληστροειδή χιτώνα που περιβάλλονται από λευκές περιοχές, και οι οποίες περιέχουν συσσωρευμένα σφιγγολιπίδια [1].

Κυστίωση

Πρόκειται για αυτοσωμικό υπολειπόμενο νόσημα που οδηγεί σε σύνδρομο Fanconi τον πρώτο χρόνο της ζωής, νεφρική ανεπάρκεια μέχρι την ηλικία των 10 ετών, επιβράδυνση της σωματικής ανάπτυξης, φωτοφοβία, και πρώιμο υποθυρεοειδισμό. Καθυστερημένες εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν μυοπάθεια, διαταραχές της κατάποσης, παγκρεατική ανεπάρκεια, πνευμονική ανεπάρκεια, απώλεια όρασης λόγω αμφιβληστροειδικής βλάβης, υπογοναδισμό (στους άνδρες) και νευρολογικές διαταραχές κατά τη δεύτερη έως την πέμπτη δεκαετία της ζωής, εφόσον δε ληφθεί θεραπεία. Η επίπτωση της νόσου στο γενικό πληθυσμό είναι 1/100000 άτομα. Το υπεύθυνο γονίδιο είναι το CTNS, για το οποίο έχουν περιγραφεί περισσότερες από 120000 μεταλλαγές που σχετίζονται με τη νόσο [1].

1-2 ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Ο σκελετός παρέχει στήριξη και επιτρέπει την κινητικότητα του ανθρώπινου σώματος, προστατεύει τα εσωτερικά όργανα του σώματος ενώ διαδραματίζει βασικό ρόλο στην ομοίωση του ασβεστίου. Η βασική δομική μονάδα του οστίτη ιστού (BSU), είναι ο οστεώνας ή αβέρσιο σύστημα στα φλοιώδη οστά και οι οστεοδοκίδες στα σπογγώδη οστά. Ειδικότερα το αβέρσιο σύστημα αποτελείται κεντρικά από το σωλήνα του Volkman γύρω από τον οποίο διατάσσονται συγκεντρικά πετάλια αποτιτανωμένης θεμέλιας ουσίας.

Ο οστίτης ιστός αποτελείται από τριών ειδών κύτταρα:

1. Οστεοκύτταρα, τα οποία προέχονται από τους οστεοβλάστες. Τα οστεοκύτταρα συνθέτουν θεμέλια ουσία, συμμετέχοντας στην ανακατασκευή του οστού μέσω της περιστεοκυτταρικής οστεόλυσης.
2. Οστεοβλάστες, οι οποίοι παράγουν τις πρώτες ύλες του οστού, δηλαδή κολλαγόνο, πρωτεογλυκάνες και γλυκοπρωτεΐνες και άλλες μη κολλαγονικές πρωτεΐνες. Προέρχονται από πρόδρομα μεσεγγυματικά κύτταρα του οστού αλλά και του μυελού των οστών. Πολυάριθμες κυτοκίνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην λειτουργία των οστεοβλαστών.
3. Οστεοκλάστες. Πρόκειται για γιγαντοκύτταρα, που είναι υπεύθυνα για την απορρόφηση του οστού. Εμφανίζουν κυτταρική πόλωση κατά τη δράση της, με την κροσσωτή επιφάνειά τους να είναι υπεύθυνη για την αποδόμηση του οστίτη ιστού, εκκρίνοντας υδρολάσες και κυστεοπρωτεϊνάσες. Η δράση τους ευοδώνεται από την καλσιτονίνη και την αμυλίνη.

Η θεμέλια ουσία του οστού αποτελείται από κολλαγόνο, μη κολλαγονικές πρωτεΐνες (πρωτεΐνες που διευκολύνουν την προσκόλληση των οστεοβλαστών στη θεμέλια ουσία, πρωτεογλυκάνες, γ-καρβοξυλιωμένες πρωτεΐνες, και οστεονεκτίνη) και ανόργανα στοιχεία, όπως το ασβέστιο, το μαγνήσιο και ο φωσφόρος, που βρίσκονται με τη μορφή του υδροξυαπατίτη. Τα στοιχεία αυτά αποτελούν το 80% του βάρους του οστού.

Σημαντικότατο ρόλο στη ομαλή λειτουργία του οστίτη ιστού έχουν οι κυτοκίνες (κυτταροκίνες). Πρόκειται για «διαμεσολαβητικές» πρωτεΐνες, οι οποίες ρυθμίζουν

Σχόλιο [G1]: Ανακατασκευή

επιλεκτικά την ενεργοποίηση των κυττάρων και το μεταβολισμό τους. Στην ουσία αποτελούν το συνδετικό κρίκο μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος και του σκελετικού συστήματος. Το ανοσοποιητικό σύστημα φαίνεται επομένως ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη σκελετική ομοιοστασία. Οι κυτοκίνες είναι μικρομοριακές ουσίες που δρουν αποκρινικά και παρακρινικά, συνδεδεμένες με ειδικούς υποδοχείς. Εμφανίζουν γενικά μεγάλο πλειοτροπισμό δράσεων, για παράδειγμα η IL-1, επάγει πρωτεόλυση στα οστά, κινητοποιεί τα ουδετερόφιλα, διεγείρει τα λεμφοκύτταρα, αυξάνει την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ, και μειώνει τον πυρετό επιδρώντας στον υποθάλαμο.

Στις οστικές βλάβες στη νόσο Gaucher εμπλέκονται τόσο οι οστεοβλάστες όσο και οι οστεοκλάστες. Οι διαταραχές της λειτουργικότητας των οστεοβλαστών σχετίζονται με την έκκριση βιοδραστικών λιπιδίων, διαδικασία που επάγεται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, τη διαταραγμένη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και τη μείωση της επιμετάλλωσης των οστών. Το τελευταίο σχετίζεται κατά κύριο λόγο με το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt [2-3].

Αντίστοιχα οι οστεοκλάστες φαίνεται ότι ενεργοποιούνται από προφλεγμονώδεις μεσολαβητές, που προάγουν τη διαφοροποίησή τους. Κατά κύριο λόγο πρόκειται για την IL-6 και τον TNF- α και στο περιφερικό αίμα των ασθενών ανιχνεύονται αυξημένοι αριθμοί προγονικών οστεοβλαστικών κυττάρων. Επιπρόσθετα, η παραγωγή των ώριμων οστεοκλαστών είναι επίσης αυξημένη, και στη διαδικασία αυτή εμπλέκονται ο TNF- α , και ο RANKL [3].

Οι απεικονιστικές μέθοδοι είναι ιδιαίτερα σημαντικές στην αξιολόγηση της οστικής νόσου επιπρόσθετα της κλινικής εξέτασης. Χαρακτηριστικά αναφέρονται η απλή ακτινογραφία, η μαγνητική τομογραφία, το σπινθηρογράφημα των οστών με τεχνητό, αλλά και η μέτρηση οστικής πυκνότητας με κύρια χρησιμοποιούμενη στις μέρες μας τη μέθοδο διπλής απορρόφησης φωτονίων και η οποία έχει τον πιο σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της διάγνωσης αν ένας ασθενής έχει οστεοπενία ή οστεοπόρωση. (Υπολογισμός T και Z-score) [2].

2. ΝΟΣΟΣ GAUCHER (ORPHA:77259)



Εικόνα 3α. Νόσος Gaucher τύπου 1 σε παιδί 10 ετών με εκσεσημασμένη σπληνομεγαλία. Ο σπλήνας αφαιρέθηκε χειρουργικά και ζύγιζε 10 kg.

Εικόνα 3β. Erlenmeyer flask deformity.

Τροποποιημένο από Ferreira CR. Lysosomal Storage Diseases: Review article. Translational science of rare diseases 2017 2:1-71 [1].

Σχόλιο [G2]: ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΣΧΟΛΙΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΙΚΟΝΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

2-1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

1. - **1882:** Πρώτη περιγραφή της νόσου από τον Philippe Gaucher.
2. - **1904:** Ο Brill αναγνωρίζει την οικογενή φύση της νόσου και καταδεικνύει τη συμμετοχή του ήπατος, των λεμφαδένων και των οστών και την ονομάζει νόσο Gaucher.
3. - **1907:** Αποκαλύπτεται η βιοχημεία και παθοφυσιολογία της νόσου ότι δηλαδή αποτελεί νόσο εναπόθεσης λιποειδών.

4. **-1930-1932:** Περιγράφονται ασθενείς με εκδηλώσεις από το ΚΝΣ.
5. **-1960:** Ο Brady και οι συνεργάτες του καταδεικνύουν την έλλειψη της γλυκοκερεβροσιδάσης, ως τη βιοχημική βάση της νόσου. Ακολούθως το γονίδιο GBA που κωδικοποιεί τη β-γλυκοκερεβροσιδάση, εντοπίζεται στη θέση q21 στο χρωμόσωμα 1, και περιγράφονται 300 και πλέον μεταλλαγές και πολυμορφισμοί του. [1, 4-5].

2-2 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

2-2-1 ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Η γλυκοκερεβροσιδάση είναι ένα μεγαλομοριακό ένζυμο 497 αμινοξέων, το γονίδιο της οποίας έχει χαρτογραφηθεί στη χρωμοσωμική περιοχή 1q21 όπου καταλαμβάνει συνολική έκταση 7,6 kb περίπου. Προς την 3' περιοχή του γονιδιακού τόπου εντοπίζεται επίσης και ένα ψευδογονίδιο έκτασης 5kb (GBA-P) το οποίο εμφανίζει ομολογία μορίου περίπου 96% με το λειτουργικό γονίδιο και του οποίου ο βιολογικός ρόλος παραμένει ασαφής. Το λειτουργικό γονίδιο φέρει 11 κωδικοποιές περιοχές-εξόνια και 10 παρεμβαλλόμενες μη κωδικοποιές περιοχές-εσόνια καλύπτοντας συνολική έκταση 7,6 kb. Στη βάση δεδομένων των Γονιδιακών Μεταλλαγών του Ανθρώπου έχουν καταγραφεί περισσότερες από 300 μεταλλαγές του γονιδίου που περιλαμβάνουν εστιακές μεταλλαγές, μεταλλαγές θέσεων ματίσματος (splice sites mutations), ελλείψεις και ανασυνδυασμένα αλληλόμορφα που προκύπτουν από ανασυνδυασμό μεταξύ του γονιδίου της γλυκοκερεβροσιδάσης και του γειτονικού του ψευδογονιδίου στο γονιδιακό τόπο 1q21 (Εικ.6) [5-8]. Περισσότερο από το 80% των μεταλλαγών είναι μονήρεις νουκλεοτιδικές αντικαταστάσεις και το υπόλοιπο 20% αφορά προσθήκες, απώλειες και ανασυνδυασμένα αλληλόμορφα, καθώς και πλαισιοτροποποιητικές μεταλλαγές (frame shift mutations) [6, 8].

Τέσσερις μεταλλαγές, οι N370S, L444P, 84GG, και IVS2, καλύπτουν το 80% των γονοτύπων. Στον ελλαδικό χώρο οι συχνότεροι γονότυποι είναι οι: N370S, L444P, και D409H. Συνολικά, πάνω από 300 μεταλλαγές έχουν αναφερθεί για το γονίδιο της

γλυκοκερεβροσιδάσης. Μία μάλιστα από αυτές έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νόσου Parkinson. Πρόκειται για τη μετάλλαξη E326K [7].

2.2.2 ΓΟΝΟΤΥΠΙΚΟΙ-ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΟΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΙ

Το N370S αλληλόμορφο θεωρείται ότι παρέχει προστασία ενάντια στην πρόωμη έναρξη της νόσου, ενώ η ομοζυγωτία για το L444P ότι προδιαθέτει ισχυρά για την ανάπτυξη πρόωμης νόσου. Τέλος η ομοζυγωτία για το D409H σχετίζεται με νευρολογική συμμετοχή. Διάφοροι άλλοι συνδυασμοί μεταλλαγμένων αλληλομόρφων οδηγούν σε σημαντικά μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα γλυκοκερεβροσιδάσης στα κύτταρα και βεβαρυσμένους κλινικούς φαινοτύπους. Οι γονότυποι των ασθενών με νόσο Gaucher μπορούν να παρέχουν καθοδήγηση για την εξέλιξη της νόσου, την αναμενόμενη ανταπόκριση στη θεραπεία και την πρόγνωση στα πλαίσια της γενετικής συμβουλευτικής και του οικογενειακού προγραμματισμού. Παρά όμως την μεγάλη χρησιμότητα τους, οι γονότυποι της νόσου έχουν μόνο σχετική προβλεπτική αξία και απόλυτη πρόγνωση της νόσου δεν μπορεί να δοθεί [5, 8].

2-2-3 ΜΟΡΙΑΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΝΖΥΜΟΛΟΓΙΑ

Φυσιολογικά η παραγόμενη στα ριβοσώματα GBA1 μετακινείται και εισέρχεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Για να εκδηλώσει τη γλυκολιπιδολυτική δράση του ένα υδρολυτικό ένζυμο θα πρέπει να διαμορφωθεί στερεοχημικά κατάλληλα, από μικρομοριακές πρωτεΐνες, τις σαποσίνες (saposins). Οι σαποσίνες είναι 4 διαφορετικών τύπων πρωτεΐνες του ενδοπλασματικού δικτύου και του ενδολυσosomalικού χώρου, που βοηθούν τη σωστή στερεοχημική διαμόρφωση/πτύχωση μορίου μεγαλομοριακών πρωτεϊνών/ενζύμων, καθώς αλληλοεπιδρούν με αυτά και με *ανιονικά φωσφολιπίδια*, στην εσωτερική επιφάνεια της ενδοπλασματικής ή λυσοσωμικής μεμβράνης. Η GBA1 ενεργοποιείται από την *σαποσίνη C*. Μετά τη σωστή τριτοταγή διαμόρφωσή της η GBA1, όπως και άλλες ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες, μεταφέρονται με μικροκυτίδια στο σύστημα Golgi, όπου υφίστανται περαιτέρω τροποποιήσεις και γλυκοζυλιώσεις, και από εκεί μεταφέρονται στην περιοχή εκδήλωσης του βιολογικού τους ρόλου, εν προκειμένω για την GBA1

στα λυσοσώματα. Η μεταφορά των υδρολυτικών ενζύμων διευκολύνεται από συγκεκριμένες πρωτεΐνες, που προσδένονται στα διάφορα ένζυμα, μεταφέρονται ως σύμπλοκα με αυτά και καθιλώνονται στην εσωτερική επιφάνεια της μεμβράνης των λυσοσωμάτων. Στην περίπτωση της GBA1, η πρωτεΐνη-μεταφορέας είναι η *δομική μεμβρανική λυσοσωμική πρωτεΐνη-2* (lysosomalintegral membrane protein-2/LIMP-2), που κωδικοποιείται από το γονίδιο *SCARB2* και η οποία είναι απαραίτητη για τη βιογένεση και διατήρηση της λειτουργίας των λυσοσωμάτων. Η GBA1 φέρει ειδικό «υποδοχέα» πρόσδεσης για την LIMP-2 και μεταλλάξεις του γονιδίου *SCARB2*, που τροποποιούν τη δομή της LIMP-2, είναι δυνατόν να συμβάλουν στην παθογένεια και ετερογένεια της νόσου GD, και μέχρι σήμερα έχουν αναγνωρισθεί 14 τέτοιες μεταλλάξεις [8-9].

Η μεταλλαγμένη GBA1, ιδιαίτερα οι παραλλαγές από μεταλλάξεις που επηρεάζουν την στερεοχημεία του ενεργού (καταλυτικού) της κέντρου, αδυνατεί να προσλάβει την φυσιολογική τριτοταγή διαμόρφωση του μορίου της, παρά την επίδραση της σαποσίνης C. Σε πολλές επίσης άλλες περιπτώσεις η τελική πτύχωση του μορίου που επιτυγχάνεται είναι τόσο παθολογική, που δεν «βελτιώνεται» με την επίδραση των σαποσινών και άλλων μικρομοριακών διαμορφωτών. Αυτό οδηγεί σε διαταραχές της ενδοκυττάριας μετακίνησης και κυκλοφορίας του ενζύμου, παράταση της παραμονής του στο ενδοπλασματικό δίκτυο και/ή συσσώρευση δυσλειτουργικού ενζύμου και «παραεκτόπιση» από αυτό άλλων πρωτεϊνών, που φυσιολογικά θα παρέμεναν για περισσότερο χρόνο σε αυτό το κυτταρικό διαμέρισμα [10]. Ένα μέρος των δυσλειτουργικών πρωτεϊνών, ουβικουϊτινυλιώνεται, μεταφέρεται στα πρωτεοσώματα και αποδομείται. Ο μηχανισμός αυτός δεν επαρκεί για να αποδομήσει το υψηλό φορτίο της μεταλλαγμένης GBA1, της οποίας το γονίδιο υπερμεταγράφεται, λόγω επαγωγής του από την συσσώρευση του άπεπτου υποστρώματος GC. Έτσι το μεγαλύτερο μέρος του μεταλλαγμένου ενζύμου μεταφέρεται στον τελικό του στόχο, τα λυσοσώματα, όπου παραμένει, ακόμα και αν δεν διασπά καθόλου το συσσωρευμένο GC [11].

Έχουν περιγραφεί μορφές της GD, στις οποίες το γονίδιο της GBA1 είναι αμετάλλακτο και εκφράζεται κανονικά, αλλά υπάρχει ανεπάρκεια της σαποσίνης C, η οποία ανήκει στις ανιονικές πρωτεΐνες. Εκτός της σαποσίνης φαίνεται ότι υπάρχουν και άλλα πρωτεϊνικά μόρια, που ρυθμίζουν την ενδολυσοσωμική παραμονή και σταθερότητα μεγαλομοριακών ενζύμων όπως η GBA1. Ένα τέτοιο μόριο που

ανακαλύφθηκε πρόσφατα είναι η *προγκρανουλίνη*. Η προγκρανουλίνη προσδένεται ισχυρά στο μόριο της GBA1 και συμβάλλει στην ορθοτοπική καθήλωσή του στην εσωτερική επιφάνεια της λυσοσωμικής μεμβράνης. Ανεπάρκεια προγκρανουλίνης, κυρίως σαν αποτέλεσμα σημειακών μεταλλαγών, οδηγεί σε συσσώρευση μορίων GBA1 και απώλεια της ενζυμικής της δραστηριότητας [12].

Εκτός από την GBA1, έχουν εντοπιστεί τουλάχιστον δύο επιπλέον μη λυσοσωμικές κυτταροπλασματικές γλυκοκερεβροσιδάσες, οι GBA2 και η GBA3, οι οποίες εκφράζονται σε διάφορους ιστούς και είναι δραστικές σε ουδέτερο ή ελαφρώς αλκαλικό pH (7.0-7.6). Η GBA2 ανευρίσκεται στο κυτταρόπλασμα όλων των κυττάρων των θηλαστικών. Εκφράζεται σε υψηλότερα επίπεδα στα ηπατοκύτταρα όπου υδρολύει τα γλυκοζυλιωμένα χολικά οξέα, ενώ εμφανίζει περιορισμένη δραστηριότητα για το προερχόμενο από τα λυσοσώματα GC. Διαταραχή της δραστηριότητας της GBA2 οδηγεί σε κυτταροπλασματική και ιστική συσσώρευση GC και μεταλλαγές της έχουν διαπιστωθεί σε ορισμένες περιπτώσεις οικογενούς σπαστικής παραπληγίας. Διαταραχή της λειτουργίας της οδηγεί σε υπογονιμότητα στον άνδρα. Η GBA3 είναι κυτταροπλασματικό ένζυμο, που έχει εντοπιστεί στο ήπαρ, στους νεφρούς, στον σπλήνα, στο έντερο και στον λεμφικό ιστό στα θηλαστικά, αλλά υπάρχουν ακόμα αρκετά κενά για την αποσαφήνιση του ακριβούς βιολογικού της ρόλου [13].

Στη GD παρατηρείται αντιδραστική αύξηση του ρυθμού μεταγραφής της GBA2, επαγόμενη πιθανότατα από την περίσσεια του GC ή από επίδραση της μεταλλαγμένης GBA 1, η οποία καταλήγει σε αυξημένη σύνθεση *λυσο-γλυκοζυλ- σφιγγοσίνης* (GL1) στο ενδοπλασματικό δίκτυο και το κυτταρόπλασμα επιβαρύνοντας περισσότερο τον κλινικό φαινότυπο των ασθενών. Καταστολή της έκφρασης του γονιδίου GBA2 από την μεταλλαγμένη GBA1 έχει επίσης αναφερθεί, και η καταστολή αυτή επηρεάζει την κλινική βαρύτητα της νόσου, ιδιαίτερα στους νευροπαθητικούς τύπους της GD και στις περιπτώσεις γονοτύπων που σχετίζονται με κακή πρόγνωση όπως η ομοζυγωτία L444P. Έχει επίσης προταθεί ότι η αθροισόμενη GL1 δεσμεύεται επί της GBA2 και αναστέλλει την δράση της, όπως επίσης ότι υπάρχουν και άλλες αλληλεπιδράσεις μεταξύ GBA1 και GBA2 [8, 14-15].

Ενεργοποιητικές πρωτεΐνες σφιγγολιπιδίων

Ενεργοποιητής	Ενεργοποιημένο ένζυμο	Ασθένεια
---------------	-----------------------	----------

SAP A	β-Γαλακτοζυλοκεραμιδάση	Νόσος Krabbe
SAP B	Αρυλοσουλφατάση A, α-Γαλακτοζιδάση	Μεταχρωματική λευκοδυστροφία
SAP C	β-Γλυκοζυλοκεραμιδάση	Νόσος Gaucher
SAP D	Σφιγγομυελινάση	Νόσος Niemann-Pick
GM2 Activator Protein	β-Εξοζαμινιδάση A	GM2 τύπος AB

Πίνακας 1. Τροποποιημένο από: The metabolic and molecular basis of inherited diseases, NY Mc Graw Hill, 2001 [8].

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και ο ρόλος του γονιδίου που κωδικοποιεί τη γλυκοκερεβροσιδάση στην αυτοφαγία, όπως καταδεικνύεται από την έρευνα των Dasari et al «Θάνατος από αυτοφαγία. Ο ρόλος του GBA1 γονιδίου στον αυτοφαγικό θάνατο στη δροσόφιλα». Πρόκειται για σχετικά πρόσφατη έρευνα (Οκτώβριος του 2017) [16]. Έτσι, από τη μια μεριά η φυσιολογική ή αυξημένη λειτουργία του γονιδίου οδηγεί ακόμα και σε φαινόμενα αυτοφαγίας, στη δροσόφιλα, ενώ η ελαττωμένη λειτουργικότητά του οδηγεί σε νόσους όπως το Parkinson και η Gaucher.

Η ελαττωματική λειτουργικότητα του γονιδίου εμποδίζει τη μεγάλη αύξηση του αριθμού των LC3 λιπιδίων καθώς και την ελάττωση του όγκου που καταλαμβάνουν τα κενοτόπια εντός των λυσοσωμάτων [16].

2-3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ GAUCHER

2-3-1 ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η Νόσος Gaucher (GD) προκαλείται από μεταλλαγές που οδηγούν σε λειτουργική ανεπάρκεια της λυσοσωμικής γλυκοκερεβροσιδάσης (GBA1), μιας λυσοσωμικής υδρολάσης. Το γλυκοκερεβροσιδίδιο αποτελεί ενδιάμεσο προϊόν του μεταβολισμού των γλυκοσφιγγολιπιδίων και προέρχεται από τον καταβολισμό των κυτταρικών μεμβρανών, κυρίως των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, που έχουν σχετικά ταχύ ρυθμό πολλαπλασιασμού/καταβολισμού. Φυσιολογικά καταβολίζεται από την GBA1 μέσα στα λυσοσώματα των μακροφάγων-φαγοκυττάρων προς γλυκόζη και κεραμίδιο, το οποίο διασπάται περαιτέρω από την κεραμιδάση προς σφιγγοσίνη [1].

Η διάσπαση του γλυκοζυλ-κεραμιδίου που γίνεται από τη γλυκοκερεβροσιδάση πραγματοποιείται σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο γλυκοζυλιώνεται μια λυσίνη του

ενεργού κέντρου από τη γλυκόζη του υποστρώματος και ακολούθως το GC υδρολύεται στη β-θέση και απελευθερώνονται γλυκόζη και κεραμίδιο. Φυσιολογικά, η παραγόμενη στα ριβοσώματα γλυκοκερεβροσιδάση μετακινείται και εισέρχεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Για να εκδηλωθεί η γλυκολιπιδολυτική δράση της θα πρέπει να αποκτήσει την κατάλληλη στερεοστατική δομή διαδικασία που υποβοηθάται από τις σαποσίνες (saposins). Οι σαποσίνες είναι 4 διαφορετικών τύπων πρωτεΐνες του ενδοπλασματικού δικτύου και των λυσοσωμάτων, που βοηθούν τη σωστή στερεοχημική διαμόρφωση μεγαλομοριακών πρωτεϊνών/ενζύμων, καθώς αλληλεπιδρούν με αυτά, στην εσωτερική επιφάνεια της ενδοπλασματικής ή λυσοσωμικής μεμβράνης. Η GBA1 ενεργοποιείται από τη *σαποσίνη C*.

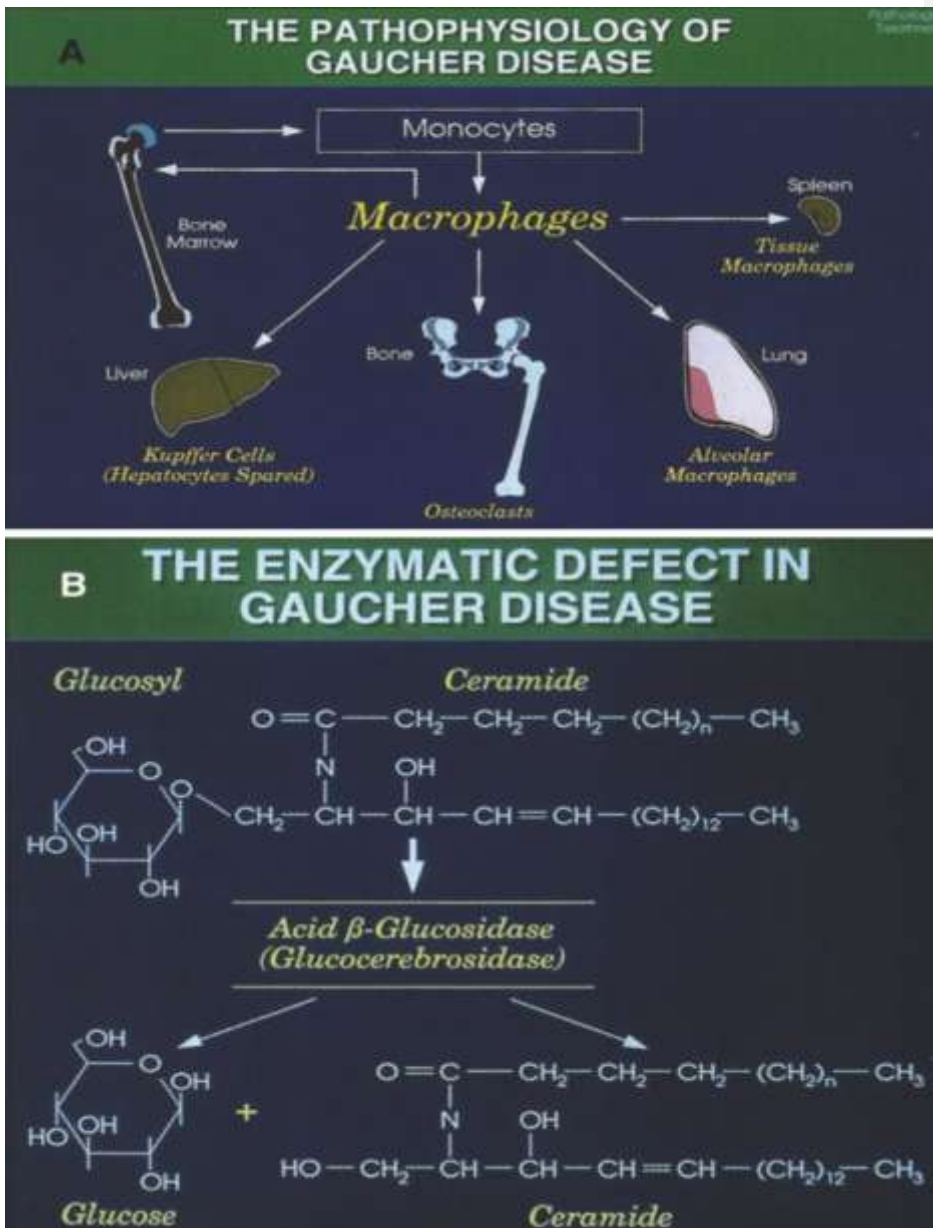
Το αποτέλεσμα της ελλειμματικής λειτουργίας της γλυκοκερεβροσιδάσης είναι η συσσώρευση της εντός των μιτοχονδρίων κύρια των μακροφάγων γεγονός που οδηγεί στην ανάπτυξη πολυάριθμων ευμεγεθών μιτοχονδρίων, με υψηλό ηλεκτρονικό δυναμικό. Τα μιτοχόνδρια αυτά παράγουν ανεπαρκείς ποσότητες ATP και καταναλώνουν μικρότερα ποσά οξυγόνου, και η λειτουργική τους ανεπάρκεια οδηγεί επίσης και σε αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών.

Η έλλειψη γλυκοκερεβροσιδάσης σχετίζεται και με τον σχηματισμό IgG αυτοαντισωμάτων ειδικών για το GC, γεγονός που οδηγεί στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος και κυρίως του παράγοντα C5a, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του υποδοχέα του C5aR1 και την παραγωγή της UDP γλυκοζυλο κεραμίδιο γλυκοζυλτρανσφεράσης. Με το τρόπο αυτό η έλλειψη της γλυκοκερεβροσιδάσης πυροδοτεί περαιτέρω άθροιση GC και ενεργοποίηση της έμφυτης και επίκτητης ανοσίας [17, 18].

Η παρουσία του άπεπτου GC στα λυσοσώματα των αποθηκευτικών μακροφάγων της GD (κύτταρα Gaucher) έχει σημαντικές μεταβολικές συνέπειες. Τα μακροφάγα διηθούν τον σπλήνα, το ήπαρ και τον μυελό των οστών, και ενίοτε σπάνια δημιουργούν ογκόμορφες αθροίσεις σε άλλα όργανα τα «Gaucher-ώματα». Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο τα κύτταρα Gaucher είναι πλήρη από γιγάντια λυσοσώματα, που καταλαμβάνονται από επάλληλες φυλλοειδείς δομές, ή δομές που θυμίζουν διπλωμένο/τσαλακωμένο χαρτί. Τα κύτταρα Gaucher ωστόσο είναι ενεργά μεταβολικά κύτταρα και εκκρίνουν πολλές κυτοκίνες και άλλες ρυθμιστικές πρωτεΐνες, οι οποίες εμπλέκονται στη διαφοροποίηση και την ωρίμανση των Β-λεμφοκυττάρων, στην φλεγμονή, στην χημειοταξία και στις διαταραχές του

περιφερικού αίματος, που παρατηρούνται στη GD. Ο ανοσοφαινότυπός τους χαρακτηρίζεται από τους μονοκυτταρικούς δείκτες CD14 και CD68, το αντιγόνο τάξης-II του MHC (HLA-DR), τους δείκτες ενεργοποίησης CD163, CCL18/PARC και τον ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1, καθώς και τους υποδοχείς πρόσληψης λιπιδίων CD36 και της πρωτεΐνης-α. Επίσης, εκφράζουν και τη μεμβρανική πρωτεΐνη SIRPa, που σχετίζεται με φαγοκυττάρωση, καταστέλλει την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων και απενεργοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα NF-κB. Η έκφραση της IL-6 ποικίλει από έντονα έως καθόλου. Τα κύτταρα Gaucher εκκρίνουν τη χυμοκίνη CXCL/IL-8 και την MCP1, οι οποίες προσελκύουν μονοκύτταρα από το περιφερικό αίμα προς τα όργανα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, όπου διεγείρονται, παράγουν IFN α , IL-4 και IL-6 και διαφοροποιούνται προς μακροφάγα. Η IL-6 είναι πλειοτροπική κυτοκίνη, και πυροδοτεί την "αντίδραση οξείας φάσεως" επιδρώντας στο ηπατοκύτταρο, επίσης προάγει την ωρίμανση και διαφοροποίηση των B-λεμφοκυττάρων και συμβάλλει και στην ανάπτυξη των βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων του δευτερογενούς λεμφοζιδίου (*Follicular T-helper cells*). Η πυροδότηση και ένταση της φλεγμονώδους αντίδρασης είναι ανεξάρτητη από το φορτίο της νόσου, και φαίνεται να αποτελεί ιδιότητα των μονοκυττάρων/μακροφάγων της GD [19-20].

Επίσης, ακόμα και ελάχιστες συγκεντρώσεις GL1, αναστέλλουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα και πυροδοτούν τις μεταβολικές διαταραχές της GD. Ακόμα και ίχνη GL1 αναστέλλουν τη μιτοχονδριακή οξειδάση του κυτοχρώματος C και την πρωτεϊνική κινάση C, τροποποιώντας καθοριστικά τη μεταγωγή μηνύματος κυτταρικής διαφοροποίησης και πολλαπλασιασμού. Άλλα λυσοσφιγγολιπίδια όπως η λακτοζυλσφιγγοσίνη προκαλούν σχηματισμό συγκυτίων ή προάγουν την απόπτωση [16, 21].



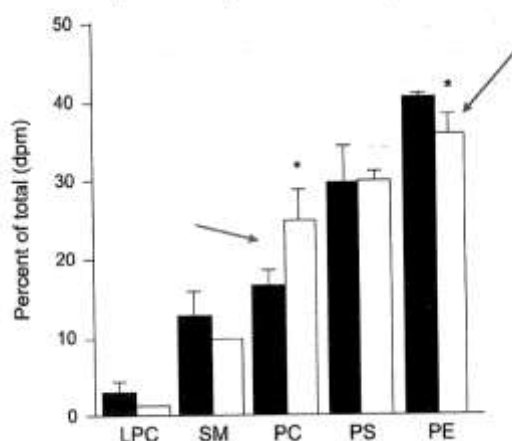
Εικόνα 4. Παθοφυσιολογία νόσου Gaucher. Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny C. et al. Gaucher disease. The metabolic and molecular basis of inherited diseases. NY: Mc GrawHill; 2001 [8].

2-3-2 ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΛΙΠΙΔΙΩΝ

Σε συνέχεια των προηγούμενων, η περίσσεια γλυκοκεραμιδίου ενεργοποιεί την CTP (φωσφατιδυλχολίνη- κυτιδινοτρανσφεράση), με αποτέλεσμα την αύξηση της σύνθεσης φωσφατιδυλχολίνης (PC) και άλλων, προερχόμενων από αυτή, δραστικών φωσφολιπιδίων, όπως η λυσοφωσφατιδυλχολίνη (LPC), τα εικοσανοειδή και ο ενεργοποιητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PAF), γεγονός που εξηγεί τις διαταραχές της πηκτικότητας, που εμφανίζουν ορισμένοι ασθενείς με GD.

Τα βιοδραστικά λυσοσφιγγολιπίδια διαδραματίζουν ρυθμιστικό ρόλο, δρώντας ως μεταγωγοί μηνύματος έκφρασης και παραγωγής κυτοκινών, και προάγοντας την ενεργοποίηση των φαγοκυττάρων- μακροφάγων. Το μονοπάτι αυτό μεταγωγής σήματος παρατηρείται κατά κύριο λόγο στα μακροφάγα λόγω της άθροισης GC σε αυτά και όχι στα λεμφοκύτταρα, όπου η συσσώρευση GC είναι σημαντικά μικρότερη. Στους ασθενείς με GD και ιδιαίτερα σε εκείνους με νευροπαθητικού τύπου νόσο, ανευρίσκονται πολύ χαμηλά επίπεδα β-ChlGlc, με συνέπεια διαταραχές στην αντίδραση στο θερμικό shock και σε άλλες ανοσολογικές λειτουργίες, αφού η β-ChlGlc, που φυσιολογικά παράγεται ταχέως επί θερμικού shock, ενεργοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα HSF.1. Το κεραμίδιο είναι πολύ σημαντικός μεταβολίτης που συμμετέχει στη μεταγωγή μηνύματος σε πολλές κυτταρικές δραστηριότητες. Έχει βρεθεί για παράδειγμα ότι καταστέλλει/απενεργοποιεί την μεταγωγή μηνύματος μέσω των p38-εξαρτώμενων MAP/ERK κινασών, που ενεργοποιείται κατά τη φλεγμονώδη αντίδραση αλλά και σε πολλά νεοπλάσματα. Οι ασθενείς με σηψαιμία έχουν αυξημένα επίπεδα κεραμιδίου στο πλάσμα, τα οποία φαίνεται να σχετίζονται ανάλογα με την βαρύτητα και θνησιμότητα αυτής της κατάστασης. Αυξημένα ενδοκυττάρια επίπεδα κεραμιδίου έχουν παρατηρηθεί σε πολλά είδη κυττάρων κατά την αρχική και την εκτελεστική φάση της απόπτωσης, και πολλά ερεθίσματα κυτταρικού stress, όπως το θερμικό ή το οξειδωτικό stress, ή η προσθήκη αντινεοπλασματικών φαρμάκων προκαλούν επίσης αύξηση τους. Εξ άλλου διαταραχή της σχέσης GC προς κεραμίδιο στα κύτταρα της επιδερμίδας οδηγεί σε διαταραχή της σύνθεσης κεράτινης και τελικά σε ιχθύωση [21-23].

Ο μεταβολισμός των φωσφολιπιδίων τροποποιείται στα μονοκύτταρα των ασθενών με GD



Εικόνα 5. Σημαντική αύξηση της σύνθεσης φωσφατιδυλχολίνης (PC) και ελάττωση της σύνθεσης φωσφατιδυλοαιθανολαμίνης (PE) (βέλη) σε ανθρώπινα μονοκύτταρα μετά χορήγηση Conduritol-B-Eroxiide (CBE), που αποτελεί πειραματικό μοντέλο της νόσου Gaucher, σε σύγκριση με μονοκύτταρα χωρίς προσθήκη CBE. Ο μεταβολισμός της λυσοφωσφατιδυλοχολίνης (LPC), της σφιγγομυελίνης (SM) και της φωσφατιδυλοσερίνης (PS) δεν τροποποιείται σημαντικά. Τροποποιημένο από Trajkovic-Bodennec S et al. Phosphatidylcholine metabolism is altered in a monocyte-derived macrophage model of Gaucher disease but not in lymphocytes. Blood Cells Molec Dis 2004;33:77-82) [24].

2-3-3 ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΣΤΑ ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΑ - ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ

Η παρουσία του άπεπτου GC στα λυσοσώματα των αποθηκευτικών μακροφάγων της GD (κύτταρα Gaucher) ακολουθείται από σημαντικές μεταβολικές συνέπειες. Τα μακροφάγα διηθούν τον σπλήνα, το ήπαρ και τον μυελό των οστών, και ενίοτε σπάνια δημιουργούν ογκόμορφες αθροίσεις σε άλλα όργανα τα "Gaucher-ώματα", όπως έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω. Η ανάπτυξη φλεγμονώδους αντίδρασης είναι ανεξάρτητη από το φορτίο της νόσου, και μοιάζει να είναι εγγενής ιδιότητα των μονοκυττάρων/μακροφάγων της GD, όπως έχει αποδειχτεί από πειράματα σε ποντίκια [19,25].

Φυσιολογικά έχουν περιγραφεί δύο τύποι μακροφάγων, με βάση τον

ανοσοφαινότυπο και την ανοσολογική τους συμπεριφορά: τα κλασσικά και τα εναλλακτικά - ενεργοποιημένα μακροφάγα. Τα πρώτα επάγουν φλεγμονώδη αντίδραση και τύπου-1 ενεργοποίηση των βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων. Τα δεύτερα έχουν διαφορετικό τρόπο δράσης, ενεργοποιούνται *in vitro* από τις ιντερλευκίνες 4 και 13 και παράγουν συγκεκριμένες κυτοκίνες, όπως η IL-10 και ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1 (IL-1 Ra). Μακροφάγα προερχόμενα από διαφοροποίηση ανθρώπινων πολυδύναμων αιμοποιητικών κυττάρων (human induced pluripotent stem cells - hiPSC) ασθενών με GD εκφράζουν υψηλότερα ποσά TNF α , IL-6 και IL-1, τα οποία αυξάνονται ακόμα περισσότερο με προσθήκη λιποπολυσακχαρίτη (LPS) στην καλλιέργεια. Τα μακροφάγα αυτά εμφανίζουν σημαντική καθυστέρηση στην αποδόμηση φαγοκυτταρομένων ερυθροκυττάρων γεγονός που εξηγεί την ανεύρεση ερυθροκυτταρικών υπολειμμάτων στα κύτταρα Gaucher στον μυελό των οστών των ασθενών. Μολονότι δεν υστερούν στην φαγοκυττάρωση μικροβίων και παρασίτων, τα μακροφάγα αυτά εμφανίζουν εξασθενημένη αναπνευστική έκρηξη με ελαττωμένη παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) και ελαττωματική χημειοτακτική ικανότητα. Για τις διαταραχές αυτές θεωρείται ότι ευθύνεται το σχετικά αυξημένο ενδοκυττάριο pH και οι αυξημένες συγκεντρώσεις GL1 και άλλων βιοδραστικών λιπιδίων [25].

Τα μακροφάγα των ασθενών με GD εμφανίζουν διαταραγμένη ωρίμανση προς δένδριτικά κύτταρα. Η διαταραγμένη αυτή ωρίμανση ευθύνεται για τους ελαττωμένους αριθμούς προγονικών μορφών δένδριτικών κυττάρων και αφορά όλους τους πληθυσμούς αυτών των κυττάρων (μυελοειδή, πλασματοκυτταροειδή ή προερχόμενα από *μονοκύτταρα*), μολονότι ο ανοσοφαινότυπος και οι λειτουργικές τους ικανότητες είναι φυσιολογικές.

Από όλους τους κυτταρικούς τύπους του οργανισμού τα μονοκύτταρα εμφανίζουν τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις GBA1. Έχει περιγραφεί πληθώρα βιολογικών συνεπειών λόγω της λειτουργικής ανεπάρκειας της GBA1 στα μονοκύτταρα. Ανάμεσα σε άλλα αυτές περιλαμβάνουν: χαμηλό απόλυτο αριθμό μονοκυττάρων στο περιφερικό αίμα, ελαττωματική μεταναστευτική ικανότητα, ασθενέστερη χημειοταξία, ασθενέστερη αναπνευστική έκρηξη και παραγωγή ROS και μειωμένη έκφραση CXCR4 με αποτέλεσμα ελαττωμένη προσκολλητική ικανότητα στα κύτταρα του στρώματος μέσω του SDF1 α . Τα αυξημένα ενδοκυττάρια επίπεδα GC, GL1, PC, S1 P, αλλά και άλλων σφινγολιπιδίων σε άλλα LSD επάγουν βιοχημικές και

φαινοτυπικές μεταβολές σε αρκετά είδη κυττάρων του οργανισμού, όπως η δημιουργία φαινοτύπου χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης και η επιτάχυνση της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου [26].

Η παρουσία της μεταλλαγμένης GBA1 στα λυσοσώματα των μακροφάγων έχει σημαντικές μεταβολικές συνέπειες για το κύτταρο. Τα λυσοσώματα φυσιολογικά αποτελούν σημαντικούς σταθμούς της ενδοκυττάριας κυκλοφορίας πολλών πρωτεϊνών, όπως είναι τα αντιγόνα του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (MHC). Φυσιολογικά τα αντιγόνα τάξης II παραμένουν στον ενδολυσοσωματικό χώρο αρκετά, πριν μετακινηθούν μετά από ανάλογα ερεθίσματα προς την εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης. Στη νόσο Gaucher, παρατηρείται αυξημένη μεμβρανική έκφραση αντιγόνων τάξης II του MHC, καθώς και του αντιγόνου CD1 d, που μοιάζει με αντιγόνα τάξης I, αλλά αντιδρά με φωσφολιπίδια. Το αντιγόνο CD1 d δρα ως διεγερτικό μόριο των NK-T λεμφοκυττάρων, που εκφράζουν TCRV. Η αυξημένη μεμβρανική έκφραση των μορίων αυτών δεν προκαλείται από αυξημένη μεταγραφή των αντίστοιχων γονιδίων και περιορίζεται μετά από αποτελεσματική θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης. Αυξημένη επιφανειακή έκφραση ωστόσο δεν παρατηρήθηκε για άλλα λυσοσωμικά μακρομόρια. Έτσι τα μονοκύτταρα των ασθενών με GD εκφράζουν τον προφλεγμονώδη φαινότυπο CD14+CD16+ και παράγουν αυξημένες ποσότητες πολλών ανοσοδιεγερτικών κυτταροκινών, όπως οTNFa, η IL-6, η CCL18/PARC, αλλά και το SACE, η χιτοτριοσιδάση κ.α., συμπεριλαμβανομένων και των οστεοκλαστικών ουσιών καθεψίνης S και RANK-Ligand. Η αυξημένη μεμβρανική έκφραση των μορίων HLA-τάξης II οδηγεί σε διέγερση των T- και B-λεμφοκυττάρων και μείωση των ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων [27].

Οι ασθενείς με GD παρουσιάζουν συχνά T λεμφοπενία, με ελάττωση κυρίως των βοηθητικών T λεμφοκυττάρων και σχετική αύξηση των κατασταλτικών T λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα ελάττωση του λόγου CD4/CD8. Παρουσιάζουν επίσης αύξηση των παραγωγών IFN γ T-λεμφοκυττάρων, τόσο του CD4+, όσο και του CD8+ διαμερίσματος, εύρημα που υποδηλώνει την TH 1 οδό λεμφοκυτταρικής ενεργοποίησης. Σε λεπτομερέστερες αναλύσεις των λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών με κυτταρομετρία ροής έχει διαπιστωθεί σημαντική ελάττωση των CD4+CD25 και FOXP3+ ρυθμιστικών T λεμφοκυττάρων (T-regs), εύρημα που μπορεί να ερμηνεύσει ή τουλάχιστον να συμβάλει στην ερμηνεία της διαπιστωμένης χρόνιας φλεγμονώδους

αντίδρασης στους ασθενείς με GD. Σαν αποτέλεσμα των παραπάνω διαταραχών έχουν επανειλημμένα αναφερθεί αυξημένα επίπεδα διαφόρων κυτοκινών στον ορό, και μάλιστα όχι μόνο κυτοκινών προερχόμενων από μονοκύτταρα/μακροφάγα όπως OsuKTNFa , $\text{TGF}\beta$, $\text{IL-1}\beta$, IL-1Ra , IL-6 , IL-8 , CCL18/PARC , M-CSF και διαλυτού CD14 και CD163 , αλλά και κυτοκινών προερχόμενων από τα T και τα B λεμφοκύτταρα, όπως IL-2 , sIL-2R , IL-4 , IL-6 , και IL-10 . Τα επίπεδα μάλιστα αρκετών από τις αυτές τις κυτοκίνες στον ορό έχουν συσχετισθεί με την κλινική βαρύτητα και το φορτίο της νόσου, την εμφάνιση και βαρύτητα της οστικής νόσου, τα προγνωστικά scores και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Επίσης ο απόλυτος αριθμός των CD8^+ T-λεμφοκυττάρων έχει συσχετιστεί ανάλογα με την βαρύτητα της οστικής νόσου [28-29].

Εξ άλλου, τόσο το GC όσο και η GL1 αναγνωρίζονται από έναν υποπληθυσμό NK-T λεμφοκυττάρων, που εκφράζουν δείκτες κυτταρικής επιφάνειας T βοηθητικών λεμφοκυττάρων του δευτερογενούς λεμφοζιδίου. Συνεπώς φαίνεται ότι το ίδιο το άπεπτο γλυκολιπιδικό υπόστρωμα στη νόσο Gaucher μπορεί να είναι επαγωγέας ανοσολογικής διέγερσης και απορρύθμισης της ανοσίας.[30-31]

Ο θύμος αδένας φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου, μια και είναι το όργανο στο οποίο παρατηρούνται σε πιο έντονο βαθμό δυσλειτουργίες, όπως ανώμαλη αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων, διαταραχές των αντιγονοπαρουσιαζόντων κυττάρων και των B λεμφοκυττάρων, αλλά και διαταραχές την ωρίμανσης των θυμοκυττάρων [21, 31-32].

2-4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

	Μη νευροπαθητικός τύπος GD	Οξύς νευροπαθητικός τύπος GD	Χρόνιος νευροπαθητικός τύπος GD
Επίπτωση	1:40000–1:60000	<1:100000	<1:50000 έως <1:100000
Εθνότητα	Πανεθνική νόσος	Πανεθνική νόσος	Πανεθνική νόσος
ΕΝΑΡΞΗ	Κάθε ηλικία	Βρεφική ηλικία	Παιδική ηλικία
Συμπτώματα ΚΝΣ	–	+++	+ → +++ (προοδευτική νόσος)
Ηπατοσπληνομεγαλία	+ → +++	++	+ → +++
Αιματολογικά συμπτώματα	+ → +++	+++	+ → +++
Οστική νόσος	– → +++	–	++ → +++

Πίνακας 2. Τροποποιημένος από Ferreira CR. Lysosomal Storage Diseases: Review article.

Translational science of rare diseases 2017 2:1-71 [1].

2-4-1 ΓΕΝΙΚΑ

Η νόσος Gaucher είναι μια πολυσυστηματική διαταραχή, με βασικές εκδηλώσεις ποικίλους συνδυασμούς και βαρύτητας κυτταροπενίες στο περιφερικό αίμα, ηπατοσπληνομεγαλία, οστική νόσο και σε κάποιους ασθενείς και νευρολογικές εκδηλώσεις. Η βαρύτητα της νόσου ποικίλει από τον θανατηφόρο βρεφικό τύπο (II) μέχρι την πλήρως ασυμπτωματική μορφή. Κάποιου βαθμού σπλαχνική και οστική συμμετοχή παρατηρείται σε όλους τους τύπους της νόσου. Σύμφωνα με το *International Collaborative Gaucher Group (ICGG)* στο Gaucher Registry, οι κλινικές εκδηλώσεις για όλους συνολικά τους τύπους της νόσου εμφανίζονται με την εξής συχνότητα: σπληνομεγαλία 85%, θρομβοπενία (με ή χωρίς αιμορραγικές εκδηλώσεις) 68%, ηπατομεγαλία 63%, οστεοπενία 55%, καθυστέρηση ανάπτυξης 36%, αναιμία 34%, οστικά άλγη 33%, κατάγματα 7%, οστικές κρίσεις 7% [33-34] .

Οι περισσότεροι ασθενείς με GD παρουσιάζουν χρόνια φλεγμονή μέσης βαρύτητας και ενίοτε ήπια πολυεστιακή λεμφαδενοπάθεια με μη ειδική λεμφική υπερπλασία στη λεμφαδενική βιοψία. Εργαστηριακά, εμφανίζουν ήπια-μέτρια αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσεως με ελάττωση της αλβουμίνης και αύξηση της ΤΚΕ και των προφλεγμονωδών πρωτεϊνών και κυτταροκινών στον ορό, όπως η CRP, η φερριτίνη, η αιπτοσφαιρίνη, η α2-μακροσφαιρίνη, το ινωδογόνο , καθώς αύξηση και όλων των τάξεων των ανοσοσφαιρινών, με συνακόλουθη πολυκλωνική (συνήθως) υπεργαμμασφαιριναιμία. Όχι σπάνια αναδεικνύονται παραπρωτεϊναιμίες που μπορεί να εξελιχθούν σε τυπικές πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες.

Η νόσος Gaucher χωρίζεται σε τρεις κλινικούς υποτύπους με βάση την παρουσία ή μη νευρολογικών εκδηλώσεων:

- - Τύπος 1 (μη νευροπαθητικός), χαρακτηρίζεται από απουσία προσβολής του ΚΝΣ και αποτελεί το 95% των περιπτώσεων στους Καυκάσιους.
- -Τύπος 2 (πρώιμος ή οξύς νευροπαθητικός), εμφανίζεται κατά τη βρεφική ηλικία, έχει οξέα νευροπαθητικά χαρακτηριστικά και προσδόκιμο επιβίωσης κάτω των 2 ετών, και
- -Τύπος 3 (όψιμος ή χρόνιος νευροπαθητικός) έχει ήπιες νευρολογικές

εκδηλώσεις, σπλαχνική συμμετοχή και μακροχρόνια επιβίωση [33-34].

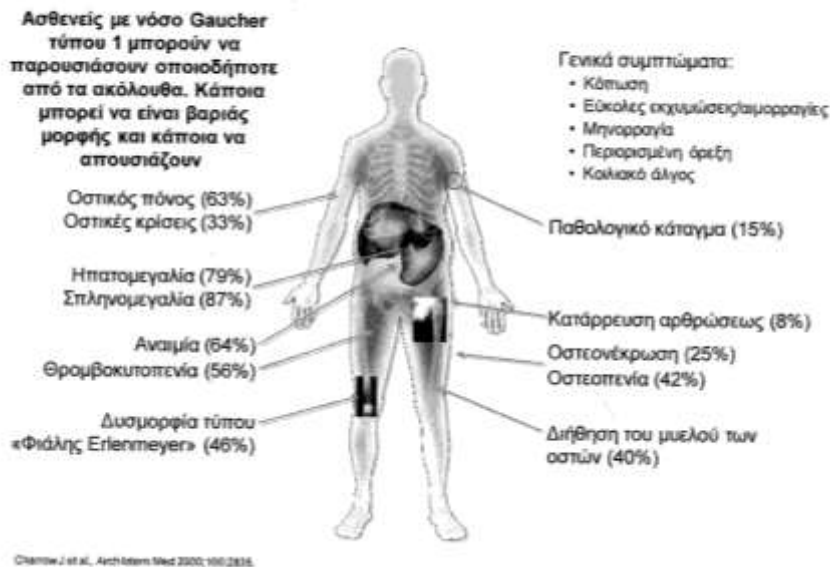
Η αναγνώριση από καιρό νευρολογικών εκδηλώσεων, όπως η νόσος Parkinson και οι περιφερικές νευροπάθειες σε ασθενείς με νόσο τύπου 1, έχει διαμορφώσει την άποψη πως οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου αντιπροσωπεύουν ένα συνεχές φάσμα φαινοτύπων και όχι ως ξεχωριστές κλινικές οντότητες [34].

2-4-2 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί σε κάθε ηλικία. Ταξινομείται σε τρεις μορφές: τον χρόνιο μη νευροπαθητικό τύπο 1, ο οποίος εμφανίζεται κατά κύριο λόγο σε ενήλικες, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και σε παιδιά, τον βρεφικό οξύ νευροπαθητικό τύπο 2, και τον εφηβικό χρόνιο νευροπαθητικό τύπο 3, όπως προαναφέρθηκε.

Σχόλιο [G3]: Θα πρέπει να γραφεί στο κείμενο ότι υπάρχει και νοσος τύπου 1 που εμφανίζεται στα παιδιά γιατί φαίνεται μόνο στην εικόνα

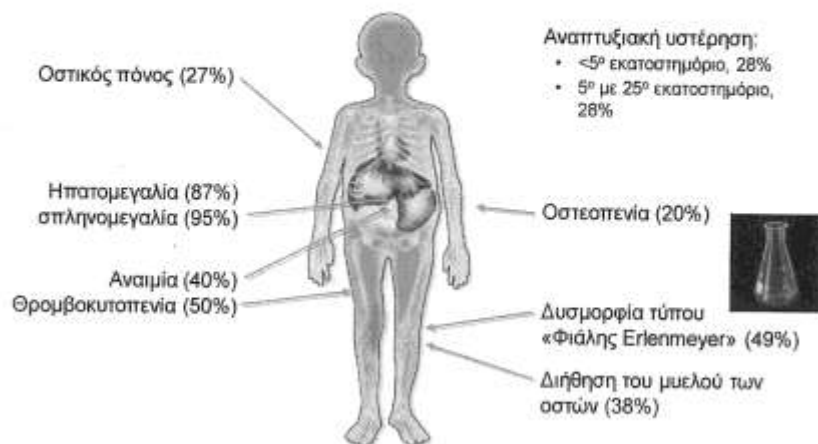
Νόσος Gaucher τύπου 1: Κλινική προβολή στους ενήλικες



Εικόνα 6. Κλινική εικόνα νόσου Gaucher σε ενήλικες. Τροποποιημένο από Charrow J, Anderson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P.K., Pastores G et al. The gaucher registry: demographics of 1698 patients with Gaucher disease. Ach Inten. J. Med 2000;160:2835-2843 [35].

Νόσος Gaucher τύπου 1: Κλινική προβολή στα παιδιά

Παιδιά και έφηβοι με νόσο Gaucher τύπου 1 συχνά εμφανίζουν:
εκτεταμένη σπληνομεγαλία, εκχυμώσεις / αιμορραγίες / υπερμηνόρροια και
καθυστέρηση στην ανάπτυξη και την έναρξη της εφηβείας.



Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD.
Arch Pediatr Adolesc Med 2006; 160:603.

Εικόνα 7. Κλινική εικόνα νόσου Gaucher τύπου 1 στα παιδιά. Τροποποιημένο από: Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. Arch Pediatr Adolesc Med 2006; 160:603-608) [36].

Ο τύπος 1 είναι ο συχνότερος τύπος της νόσου στον δυτικό κόσμο με συχνότητα 1:40,000-70,000 στο γενικό πληθυσμό, ανάλογα με τη χώρα στην οποία έγινε η μελέτη. Η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων και η πορεία της νόσου ποικίλουν ακόμα και στους ασθενείς που είναι ομόζυγοι για την κοινή μεταλλαγή N370S όπως και πάσχοντα αδέρφια. Χαρακτηρίζεται από αναιμία, θρομβοπενία, ηπατοσπληνομεγαλία και οστική νόσο. Η ποικιλότητα της κλινικής εικόνας πιθανώς να σχετίζεται με τους διαφορετικούς γονότυπους. Ακόμα όμως και σε ομοζυωτικούς διδύμους μπορεί να υπάρχουν διαφορές. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν κλινικά σπληνομεγαλία και εργαστηριακά κυτταροπενίες κατά την διάγνωση. Η βαρύτητα της οστικής νόσου ποικίλει ευρέως από ήπια, έως πολύ σοβαρή με οστεονέκρωση και αυτόματα κατάγματα. Οι συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις είναι η σπληνομεγαλία και η θρομβοπενία. Αυτές μπορεί να είναι ήπιου βαθμού, οπότε και η

διάγνωση τίθεται συνήθως λόγω τυχαίου ευρήματος τους. Ο σπλήνας μπορεί να είναι διογκωμένος έως και 20 φορές πάνω από το φυσιολογικό μέγεθος του, προκαλώντας πεπτικά φαινόμενα και σπληνικά έμφρακτα. Η ηπατομεγαλία αποτελεί τυπικό εύρημα της νόσου και συνοδεύεται από ισχαιμία ή ίνωση στο 1/5 των ασθενών. Η λευκοπενία είναι επίσης συχνή συμβάλλοντας περαιτέρω στην ευαισθησία σε λοιμώξεις. Οι κυτταροπενίες που χαρακτηρίζουν τη νόσο Gaucher οφείλονται κυρίως στον υπερσπληνισμό [1,33-36].

Άλλες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι η αδυναμία και καταβολή, που δεν σχετίζονται με την παρουσία και τη βαρύτητα της αναιμίας αλλά αποδίδονται στα αυξημένα επίπεδα κυτοκινών στον ορό, οι αιμορραγικές εκδηλώσεις λόγω θρομβοπενίας ή λειτουργικών διαταραχών των αιμοπεταλίων και/ή ανεπάρκεια των παραγόντων πήξης αλλά και η καχεξία, που επίσης αποδίδεται στις φλεγμονώδεις κυτοκίνες. Δεδομένης της σπανιότητας της νόσου πολλές φορές περνούν χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την οριστική διάγνωση. Σε πολλούς συμπτωματικούς ασθενείς η νόσος εξελίσσεται με σημαντική επιδείνωση της οστικής νόσου, των κυτταροπενιών και της σπληνομεγαλίας, πριν την έναρξη θεραπείας υποκατάστασης, ενώ σε άλλους μπορεί να παραμείνει σταθερή για πολλά χρόνια. Σε κάποιους μάλιστα ασθενείς η νόσος είναι τόσο ήπια που παραμένει ασυμπτωματική και αδιάγνωστη εφ' όρου ζωής. Η πρόσφατη αναγνώριση νέων φαινοτύπων και η εκτίμηση, ότι ακόμα και οι ασθενείς με νόσο τύπου 1 μπορεί να έχουν κάποιες όψιμες νευρολογικές εκδηλώσεις, ενισχύουν την υπόθεση του «*συνεχούς φάσματος των φαινοτύπων*» [34].

Η νευροπαθητική μορφή της νόσου σχετίζεται με την παρουσία νευρολογικών συμπτωμάτων και σημείων. Εκτιμάται ότι περίπου 6% των ασθενών έχουν νευροπαθητική συμπτωματολογία: 5% από αυτούς πάσχουν από τη χρόνια μορφή και 1% από τον οξύ νευροπαθητικό τύπο. Πιστεύεται ότι η παρουσία των βιοδραστικών λιπιδίων και της ιντερφερόνης-γ στο ΚΝΣ προάγει τη φλεγμονώδη αντίδραση από τα μικρογλοιακά κύτταρα.

Ο τύπος 2 αποτελεί στην ουσία μία οξεία νευροεκφυλιστική νόσο με προσδόκιμο επιβίωσης 2 έτη που επιφέρει πάντα τον θάνατο κατά τη βρεφική και πρώτη παιδική ηλικία. Παρατηρείται σε λιγότερο από 1 ανά 100.000 βρέφη μεταξύ 4 και 5 μηνών, προσβάλλοντας τον εγκέφαλο, τον σπλήνα, το ήπαρ και τους πνεύμονες. Η νευρολογική εικόνα είναι βαριά, με μεγάλη καχεξία, συγκλίνοντα στραβισμό,

δυσκαταποσία, πυραμιδικές εκδηλώσεις (οπισθότονο, σπαστικότητα) και καθυστερημένη ψυχοκινητική ανάπτυξη. Η εξέλιξη είναι ταχύτατη, με συνέπεια το θάνατο εντός των 2 πρώτων χρόνων της ζωής, λόγω κυρίως αναπνευστικής ανεπάρκειας. Υπάρχει και ένας ακόμα βαρύτερος, νεογνικός υπότυπος, που εκδηλώνεται με εμβρυϊκό ύδρωπα και συγγενή ιχθύαση. Τα νεογνά αυτά καταλήγουν άμεσα μετά την γέννηση τους. Ο τύπος 3, (L444/P μεταλλαγή) διακρίνεται περαιτέρω στους υποτύπους 3α, 3β και 3γ. Ο υπότυπος 3α χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη νευρολογικών σημείων, ο 3β από την επικράτηση της σπλαχνικής έναντι της νευρολογικής προσβολής (παρατηρείται κυρίως στη βόρεια Σουηδία, στην περιοχή Norbotten) και ο 3γ από μια ιδιαίτερα σπάνια καρδιολογική συμμετοχή. Η συχνότητα του τύπου 3 είναι μικρότερη από 1 ανά 100.000 άτομα και η κατανομή του είναι πανεθνική. Σε ασθενείς με νόσο τύπου 3, η νευρολογική συμμετοχή μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε ηλικία με σπαστικές κρίσεις, αταξία, οριζόντιο στραβισμό ή άνοια. Οι ασθενείς με νόσο τύπου 3 μπορεί να έχουν ελάχιστες νευρολογικές εκδηλώσεις που περιορίζονται σε διαταραχές της οφθαλμοκινητικότητας, ενώ άλλοι εμφανίζουν παράλυση των οφθαλμικών μυών, νοητική καθυστέρηση, διαταραχές συμπεριφοράς, και χοραιοαθέτωση. Η τελευταία αυτή ομάδα ασθενών επιβιώνει μόνο έως την τρίτη δεκαετία της ζωής [33-36].

Παρά την σχετικότητα της, η ταξινόμηση σε επί μέρους τύπους και υποτύπους είναι σημαντική για τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση και τη γενετική συμβουλευτική. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι στον τύπο 1 τα νευρολογικά συμπτώματα, η περιφερική νευροπάθεια, ο παρκινσονισμός και οι υπόλοιπες νευρολογικές διαταραχές, που εμφανίζονται δευτεροπαθώς της οστικής νόσου διαφέρουν από τις νευρολογικές εκδηλώσεις των άλλων τύπων [35].

Η οστική συμμετοχή είναι πολύ συχνή, με σχεδόν όλους τους ασθενείς να εμφανίζουν παθολογικά ευρήματα, όπως διαταραχές της αναδιαμόρφωσης των οστών (remodeling) και περιοχές οστικής αραίωσης ή αφαλάτωσης, παθολογικά κατάγματα, έμφρακτα, οστεοπενία, και οστεονέκρωση. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να εμφανίζουν παροξυσμικά έντονα οστικά άλγη, τις χαρακτηριστικές επώδυνες οστικές κρίσεις που συχνά οφείλονται σε οξεία νέκρωση, και χρόνια πόνο που οφείλεται σε άσηπτη νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου οστού κατά κύριο λόγο [37].

3. ΟΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

3-1 ΓΕΝΙΚΑ

Στη νόσο Gaucher παρατηρείται σε υψηλή συχνότητα οστική προσβολή που εκδηλώνεται με οστικό άλγος, δυσχέρεια και περιορισμό στις κινήσεις και επιβαρύνει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι εκδηλώσεις από τα οστά, εκτός από την κακή ποιότητα της ζωής, σχετίζονται και με αυξημένη θνησιμότητα. Περιλαμβάνουν οστικά άλγη, οστικές κρίσεις (άλγος, υψηλός πυρετός, ρίγος, λευκοκυττάρωση), και οστεομυελίτιδα. Απεικονιστικά διαπιστώνεται οστεοπενία, η χαρακτηριστική δυσμορφία των μακρών οστών τύπου φιάλης εργαστηρίου Erlenmeyer, η οποία παρατηρείται στο 50% περίπου των ασθενών και οφείλεται σε διαταραχές στην αναδιαμόρφωση (remodeling) του μηριαίου κατά κύριο λόγο οστού, οστεολύσεις, παθολογικά κατάγματα, οστεονέκρωση (άσηπτη νέκρωση της κεφαλής των μηριαίων ή βραχιονίων οστών) και διαταραχές ανάπτυξης στους παιδιατρικούς ασθενείς. Οι οστικές εκδηλώσεις μπορεί να είναι το πρώτο σύμπτωμα της νόσο Gaucher στο 5% των ασθενών.

Η σκελετική προσβολή στη νόσο θεωρείται ότι ξεκινά από τη σπονδυλική στήλη πριν την επέκταση της στη μετάφυση και τη διάφυση του μηριαίου οστού. Στα τελικά στάδια μπορεί να προσβληθεί και η επίφυση του οστού. Η διήθηση του μυελού των οστών στη σπονδυλική στήλη είναι κοινό χαρακτηριστικό και παρατηρείται ακόμα και σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν άλλη σκελετική παθολογία [34, 37, 38].

Η επίπτωση του οστικού άλγους, της οστεοπενίας και των καταγμάτων των οστών είναι περίπου 67%, 55% και 7% αντίστοιχα. Η οστεονέκρωση και τα οστικά έμφρακτα είναι γνωστές επιπλοκές της νόσου Gaucher. Προσβάλλεται ο αξονικός σκελετός, συμπεριλαμβανομένης της σπονδυλικής στήλης, της λεκάνης και των εγγύς μακρών οστών των άκρων. Όταν η οστική προσβολή περιλαμβάνει και την επίφυση, η οστεονέκρωση της κεφαλής του μηριαίου, του βραχιονίου οστού ή της κνήμης

ονομάζεται άσηπτη νέκρωση. Μπορεί να παρατηρείται κοίλανση και καθίζηση των σωμάτων των σπονδύλων. Κλινικά η οστεονέκρωση μπορεί να εκδηλωθεί ως οστική κρίση με επεισόδια έντονου άλγους, που συχνά συνοδεύονται από κλινικά σημεία όπως ευαισθησία, οίδημα και θερμότητα στην περιοχή και απαιτούν ισχυρή αναλγητική αγωγή. Οι απλές ακτινογραφίες και η μαγνητική τομογραφία δεν θεωρούνται διαγνωστικές, αλλά οι μαγνητικές τομογραφίες των οστών αποκαλύπτουν μια αρχική φάση μειωμένης οστικής πρόσληψης κατά τις επώδυνες κρίσεις της νόσου. Σε άλλες περιπτώσεις όμως τα οστικά έμφρακτα μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικά και στους περισσότερους ασθενείς οι μαγνητικές τομογραφίες των οστών αναδεικνύουν έμφρακτα του μυελού χωρίς ιστορικό οστικού άλγους. Ο χρόνος έναρξης της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης σχετίζεται αντίστροφα ανάλογα με τον κίνδυνο εκδήλωσης οστεονέκρωσης. Όσο πιο μακροχρόνια είναι η πορεία της νόσου (ειδικά στους ασθενείς που διαγνώστηκαν πριν την εποχή της ενζυμικής θεραπείας) τόσο υψηλότερος ο κίνδυνος αυτής της επιπλοκής. Τέλος, συχνά αναφέρεται ως σύμπτωμα και το άτυπο οστικό άλγος, που υπόκειται σε υποκειμενική ερμηνεία, καθώς απουσιάζουν τα σχετικά ακτινολογικά ευρήματα [33-34, 37-38].

3-2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗ ΝΟΣΟ

GAUCHER

Οι σκελετικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν μια ποικιλία νοσημάτων των οστών, όπως έμφρακτα, οστεονέκρωση, λέπτυνση του φλοιού, λυτικές εστίες, οστεοσκλήρυνση, οστεοπενία και οστεοπόρωση και πολύ σπάνια οξεία οστεομυελίτιδα και κατάγματα. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η διήθηση του μυελού των οστών οδηγεί σε σκελετική παθολογία δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Η συσσώρευση των γλυκοκερεβροσιδίων στα λυσοσώματα μπορεί θεωρητικά να επηρεάσει τις αποπτωτικές διαδικασίες, καθιστώντας κατά κάποιο τρόπο τα κύτταρα αυτά αθάνατα. Πέραν της ενδοοστικής πίεσης λόγω της διήθησης του μυελού από τα παθολογικά μακροφάγα είναι επιπλέον δυνατόν να ελαττωθεί και η ικανότητα των οστεοβλαστών να συνθέτουν νέο οστό. Ακόμα περισσότερο, τα κύτταρα Gaucher φαίνεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικά ως πρόδρομα κύτταρα για την ανάπτυξη των οστεοκλαστών, στους ασθενείς με έντονη οστική συμμετοχή. Ο αριθμός των οστεοκλαστών φαίνεται να σχετίζεται με

Σχόλιο [G4]: Θα ενωσεις τα κεφάλαια 3-2 και 3-3 σε ένα με ένα μόνο τίτλο ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ Η ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

το δείκτη οστικής πυκνότητας, και η αύξηση του BMD συνοδεύεται από μείωση του αριθμού των οστεοκλαστών [38-39].

Οι πρωτοπαθείς οστικές αλλοιώσεις οφείλονται πιθανότατα στην επίδραση των αυξημένων επιπέδων κυτοκινών και στην αύξηση της ενδοοστικής πίεσης από την διήθηση του μυελού των οστών. Στις κυτοκίνες που εμπλέκονται περιλαμβάνονται διαμεσολαβητές της φλεγμονής, όπως η ιντερλευκίνη 1 (IL-1), η IL-6 και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων TNF- α , που επηρεάζουν την οστεοβλαστική και την οστεοκλαστική δραστηριότητα. Οι πρωτοπαθείς αλλοιώσεις περιλαμβάνουν και την οστεοπόρωση, που οφείλεται στην αυξημένη δραστηριότητα των οστεοκλαστών και τη μειωμένη δραστηριότητα των οστεοβλαστών, λόγω ακριβώς της δράσης αυτών των κυτοκινών. Ειδικότερα, θεωρείται ότι η οστεοπόρωση συνδέεται με την κυτοκίνη IL-10, η οποία αναστέλλει την οστεοβλαστική δραστηριότητα, καθώς επίσης και τις IL-1 β και IL-6, M-CSF, MIP-1 α , και MIP-1 β που ευοδώνουν την οστική απορρόφηση μέσω της αυξημένης οστεοκλαστικής δραστηριότητας [40]. Οι δευτεροπαθείς αλλοιώσεις, όπως τα έμφρακτα, μπορεί να οφείλονται σε αλλαγές στην απελευθέρωση των κυτοκινών, αλλαγές στη αγγειοβρίθεια καθώς και αυξημένη τοπική πίεση, λόγω της αυξημένης συγκέντρωσης γλυκοκερεβροσιδίων. Κλινικά, αυτές οι παθολογίες εμφανίζονται αιφνιδίως και συνοδεύονται από σοβαρό οστικό πόνο.

Οι τριτοπαθείς βλάβες περιλαμβάνουν τις σχετικά χρόνιες αλλοιώσεις, όπως οστεοπόρωση και οστεοπενία, και θεωρούνται αποτέλεσμα της εδραίωσης των πρωτοπαθών και των δευτεροπαθών βλαβών. Η τροποποίηση του λόγου CD4/CD8 λόγω της μείωσης του αριθμού των CD8 κυττάρων συμμετέχει επίσης στην οστική βλάβη. Ακόμα, σημαντική είναι η συμβολή της αυξημένης έκφρασης της καθεψίνης K, η οποία εντοπίζεται στους οστεοκλάστες, τη μήτρα και το παχύ έντερο, και συνοδεύεται από οστεοπέτρωση, όπως έχει καταδειχθεί από πειράματα σε ποντίκια [1,21].

Η διαδικασία της ανακατασκευής του οστού είναι σήμερα γνωστή και απαιτεί την οστεοκλαστική απορρόφηση της οστικής θεμέλιας ουσίας και την παραγωγή νέας από τους οστεοβλάστες. Οι οστεοκλάστες δεν απορροφούν μόνον οστίτη ιστό, αλλά ρυθμίζουν και τη λειτουργία άλλων κυττάρων, όπως των οστεοβλαστών, την έξοδο των αιμοποιητικών κυττάρων από το μυελό των οστών και δρουν ως κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος κατά τη φλεγμονή [38,41].

Η παθογένεια των οστικών αλλοιώσεων στη νόσο Gaucher δεν είναι ακόμα κατανοητή, φαίνεται όμως ότι εμπλέκονται ο οστίτης ιστός και ο μυελός των οστών, με τις οστικές αλλοιώσεις να αντικατοπτρίζουν τις επιδράσεις της νόσου στον μυελό. Η διήθηση του μυελού των οστών από τα κύτταρα Gaucher αυξάνει την ενδοοστική πίεση προκαλώντας οίδημα και ισχαιμία, και τα παραπάνω φαίνεται να ευθύνονται για τις οστικές κρίσεις και τα οστικά έμφρακτα. Επιπλέον, είναι δυνατόν να μειωθεί η ικανότητα των οστεοβλαστών να παράγουν νέο οστίτη ιστό. Επίσης, τα κύτταρα Gaucher είναι λιγότερο αποτελεσματικά ως πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών, όπως φαίνεται από τη μεγάλη μείωση του αριθμού των οστεοκλαστών σε ασθενείς με σοβαρή σκελετική νόσο. Παρ' ό,τι στις περιοχές που είναι πλησίον της διήθησης παρατηρείται κατά κανόνα οστεοπενία, η τελευταία δεν εμφανίζεται αποκλειστικά μόνο σε αυτές τις περιοχές [38, 40, 42].

Η προοδευτική συσσώρευση του γλυκοκερεβροσιδίου εντός των μακροφάγων του μυελού των οστών αποτελεί πιθανότατα το πρωταρχικό στάδιο της παθολογικής διαδικασίας, οδηγώντας σε διόγκωση και επέκταση του μυελού των οστών και του ερυθρού πολφού του σπλήνα. Είναι σημαντικό να τονιστεί επίσης ότι το γλυκοκερεβροσίδιο δε συσσωρεύεται εντός των οστεοβλαστών ή των οστεοκλαστών. Η αντικατάσταση του αδρανούς λευκού/λιπώδους μυελού από ερυθρό/αιμοποιητικό στην περιφέρεια τροποποιεί την μικροανατομία και την αγγειοβρίθεια του. Η αγγειακή απόφραξη και η συμπίεση προκαλούν οστικά έμφρακτα, και, αυξάνοντας την ενδοοστική πίεση, μπορεί να προκαλέσουν οστεονέκρωση. Επιπλέον, η συσσώρευση γλυκοκερεβροσιδίου προάγει την περαιτέρω ενεργοποίηση των μακροφάγων, που ενισχύει περαιτέρω την φλεγμονώδη διαδικασία, λόγω της τροποποίησης της έκφρασης των διάφορων διαλυτών παραγόντων που προέρχονται από αυτά και των κυτοκινών. Οι κυτοκίνες και οι λοιποί διαμεσολαβητές της φλεγμονής, όπως η IL-1, η IL-6 και ο TNF-α επηρεάζουν τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών. Συγκεκριμένα, η IL-10 αναστέλλει τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών, ενώ οι IL-1β, IL-6 και M-CSF ενισχύουν την οστική απορρόφηση, λόγω προαγωγής της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Η οστεοπόρωση στη νόσο Gaucher μπορεί να οφείλεται σε αυτές τις κυτοκίνες [42-43].

Αναλυτικότερα, στην οστική νόσο, όπως προαναφέρθηκε, εμπλέκεται η διήθηση του μυελού των οστών από τα κύτταρα Gaucher, τα οποία αντικαθιστούν σταδιακά τα φυσιολογικά κύτταρα του μυελού με ένα χαρακτηριστικό πρότυπο από το κέντρο

προς την περιφέρεια. Η διαδικασία αυτή κατάληψης του μυελού προκαλεί έμφρακτα και οστεονέκρωση των κεφαλών των μακρών οστών. Στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία ανευρέθηκαν χαμηλά επίπεδα οστεοκαλσίνης και καρβοξυτελικού πεπτιδίου του κολλαγόνου (C-terminal telopeptide, CTX), ενώ οι δείκτες οστικής απορρόφησης ήταν φυσιολογικοί.

Η νόσος Gaucher ομοιάζει με άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και οι χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου. Οι παραπάνω διαταραχές έχουν γνωστές επιπλοκές στον οστικό μεταβολισμό, συμπεριλαμβανομένης της γενικευμένης οστεοπενίας με τον συνοδό υψηλό κίνδυνο παθολογικών καταγμάτων. Για την παθογενετική ερμηνεία των οστικών διαταραχών σε αυτές τις νόσους έχει προταθεί το λεγόμενο *οστεοανοσολογικό υπόβαθρο* [44].

Η δημιουργία πολυπύρηνων οστεοκλαστών από μονοπύρηνια προγονικά τους κύτταρα εξαρτάται από τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των αρχέγονων κυττάρων τους. Η αλληλεπίδραση του RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B) με τον προσδέτη του (RANK Ligand) στους οστεοκλάστες αποτελεί το δεύτερο σημαντικό στάδιο για τη δημιουργία των οστεοκλαστών. Αν και η κύρια πηγή παραγωγής του RANKL είναι οι οστεοβλάστες, η κυτοκίνη αυτή εκφράζεται και από άλλα κύτταρα, όπως τα ενεργοποιημένα T και B λεμφοκύτταρα. Χυμοκίνες όπως η CCL2, η MCP-1 και η CCL18/PARC εμπλέκονται στην προσέλκυση φλεγμονωδών κυττάρων (μονοκύτταρα και T λεμφοκύτταρα) στους ιστούς, επάγοντας την έκφραση του RANKL και την οστεοκλαστογένεση. Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-1, IL-6 και TNF α προάγουν άμεσα την έκφραση του RANKL, αλλά μπορούν και επάγουν τη διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών ανεξάρτητα από την οδό του RANKL. Επιπρόσθετα οι πρωτεΐνες MIP-1a και MIP-1b, που είναι αυξημένες στη νόσο Gaucher, ενισχύουν την οστεοκλαστική οστική απορρόφηση μέσω της αύξησης της έκφρασης του RANKL [43, 45]. Επιπλέον απόδειξη της αντιφλεγμονώδους απόκρισης στη νόσο Gaucher αποτελεί το εύρημα των αυξημένων τιμών IL-18 και TGF β . Η IL-18a προάγει την παραγωγή ιντερφερόνης- γ από τα T λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα του στρώματος και σχετίζεται με τα επίπεδα των δεικτών οστικής σύνθεσης B-ALP και οστεοκαλσίνης. Υψηλά επίπεδα TGF β εμπλέκονται επίσης στην οστική απορρόφηση [46-47].

Εκτός από κυτοκίνες, τα κύτταρα Gaucher εκκρίνουν και υδρολάσες (με σημαντικότερες την ανθεκτική στο τρυγικό οξύ όξινη φωσφατάση (TRAP) και την

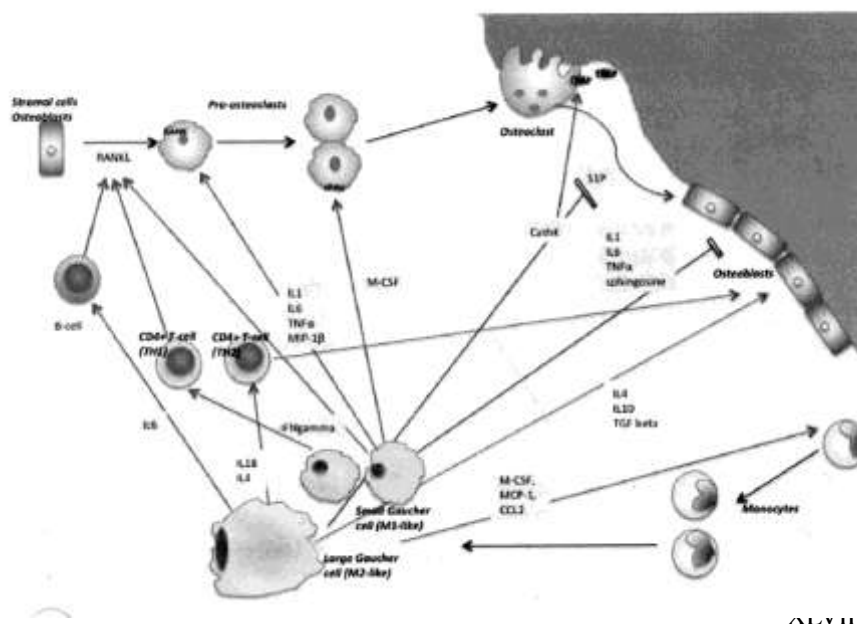
καθεψίνη K), που μπορεί να έχουν κάποια επίδραση στον οστίτη ιστό. Η TRAP είναι κλασικός βιοχημικός δείκτης των οστεοκλαστών και των κυττάρων Gaucher, και η παρακολούθηση των επιπέδων της χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία υποκατάστασης. Η λειτουργία της TRAP είναι εν τούτοις σημαντική, τόσο για τον σκελετό, όσο και για το ανοσοποιητικό σύστημα. Η TRAP είναι σημαντική για τη φυσιολογική παραγωγή και επεξεργασία του κολλαγόνου τύπου I, με δυνητικές επιδράσεις και στους οστεοβλάστες και στους οστεοκλάστες [48]. Η TRAP μπορεί να ενεργοποιηθεί από την καθεψίνη K, που εκκρίνεται από τους οστεοκλάστες και αποτελεί μόριο-στόχο για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης [49].

Η αλληλεπίδραση μεταξύ οστεοκλαστών και οστεοβλαστών υποβοηθάται από το μόριο S1P (sphingosine-1-phosphate), που είναι σημαντικός διαμεσολαβητής της κυτταρικής ανάπτυξης. Το SP1 εκκρίνεται από τους οστεοκλάστες και προάγει τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και την οστεογενετική τους δραστηριότητα. Η καθεψίνη K αναστέλλει το σχηματισμό του S1 P, μέσω μειωμένης έκφρασης της σφιγγοσινικής κινάσης [49]. Στη νόσο Gaucher έχουν περιγραφεί υψηλά επίπεδα καθεψινών, συμπεριλαμβανομένης της καθεψίνης K, τα οποία σχετίζονται με την απώλεια της θεμέλιας ουσίας του οστού. Η συνθετική δραστηριότητα των οστεοβλαστών αναστέλλεται ισχυρότερα από την σφιγγοσίνη και λιγότερο από το S1P [21,49-50].

Παράγοντας	Προέλευση	Επίδραση στο οστό
TNF-a	M-1 Mφ	Προφλεγμονώδης, αναστέλλει την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, διεγείρει τη διαφοροποίηση και την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών
III β	M-1 Mφ	Προφλεγμονώδης, ασαφής επίδραση στους οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες
IL-6	M-1 Mφ, Λεμφοκύτταρα, οστεοβλάστες	Προφλεγμονώδης, παρεμποδίζει τη δραστηριότητα και τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, ευοδώνει τη δράση και τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών
IL-4	M-2 Mφ	Αντιφλεγμονώδης, εμποδίζει τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών
III Ra	M-2 Mφ	Αντιφλεγμονώδης, ασαφής δράση στους οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες
IL-10	M-2 Mφ	Αντιφλεγμονώδης, εμποδίζει το σχηματισμό των οστεοκλαστών, ευοδώνει τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών
IL-18	Mφ	Προφλεγμονώδης, ευοδώνει την παραγωγή

	TH1 κύτταρα, οστεοβλάστες	των κυτοκινών IFN and IL 18 όπως και την παραγωγή οστεοβλαστών, ενώ αναστέλλει το σχηματισμό οστεοκλαστών
M-CSF	Μονοκύτταρα μακροφάγα	Προφλεγμονώδης, προσελκύει μονοκύτταρα, επάγει τη διαφοροποίηση των μακροφάγων και των οστεοκλαστών
TGF-βήτα	M-2φ Οστεοβλάστες	Εμποδίζει τον M-CSF έκφραση, ευοδώνει την απόπτωση των οστεοκλαστών, ευοδώνει το σχηματισμό οστεοβλαστών
CXCL8/IL-2	Mφ Ουδετερόφιλα, ενδοθηλιακά κύτταρα	Προσελκύει ουδετερόφιλα, ευοδώνει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών
MCP-1, CCL-2 MIP-1a/CCL3	M-1Mφ	Ευοδώνει τη δράση των οστεοκλαστών, ευοδώνει τη συγκέντρωση των μονοκυττάρων
Καθεψίνη K	Mφ Οστεοκλάστες	Αποδομει δομικές κολλαγονικές πρωτεΐνες του οστού
TRAP	Mφ οστεοκλάστες	Εμπλέκεται στο μεταβολισμό των οστών, πχ στη μετανάστευση των οστεοκλαστών
Σφιγγοσίνη	Mφ: κοκκιοκύτταρα	Εμποδίζει τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών
S1P	Mφ: κοκκιοκύτταρα Οστεοκλάστες	Ευοδώνει το σχηματισμό των οστεοβλαστών

Πίνακας 3. Οι κυτοκίνες που έχουν βρεθεί αυξημένες στη νόσο Gaucher και ο πιθανός τους ρόλος στην παθογένεια της οστικής νόσου. Τροποποιημένο από Clarke LA, Hollak CEM. The clinical spectrum and pathophysiology of skeletal complications in lysosomal storage disorders. Best Pract Res Clin: Endocrinol Metab. 2015;29(2):219-235 [46].



Εικόνα 8. Απλοποιημένο σχήμα των πιθανών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της οστικής νόσου στη νόσο Gaucher. Ο M-CSF από τα κύτταρα Gaucher διεγείρει το σχηματισμό πολυπύρηνων οστεοκλαστών από μονοπύρηνους οστεοκλάστες και προσελκύει νέα μονοκύτταρα στους ιστούς, μέσω της επίδρασης των χυμοκινών CCL2 και MCP-1. Τα μονοκύτταρα εξελίσσονται σε μικρά προφλεγμονώδη M1-like κύτταρα Gaucher και M2-like κύτταρα. Από αυτά παράγονται διάφορες κυτοκίνες: προφλεγμονώδεις όπως IL-1, IL-6 και TNF α , που προάγουν την παραγωγή των οστεοκλαστών είτε άμεσα, είτε μέσω επαγωγής της έκφρασης του RANKL στα T λεμφοκύτταρα και τα στρωματικά κύτταρα και αναστέλλουν τους οστεοβλάστες. Η πρωτεΐνη MIP-1 β διεγείρει περαιτέρω την οστεοκλαστική δραστηριότητα. Ο πολλαπλασιασμός των οστεοκλαστών ενισχύεται από τις κυτοκίνες IL-4, IL-10 και TGF- β . Η τελευταία παράγεται από τα T λεμφοκύτταρα, και παράγεται μέσω IL-4 και ιντερφερόνης- γ και από τα M1 και M2-like μακροφάγα. Τα B λεμφοκύτταρα διεγείρονται στη νόσο Gaucher από έναν αριθμό παραγόντων, που περιλαμβάνουν την IL-6 και ενισχύουν την έκφραση του RANKL. Η καθεψίνη K διεγείρει την TRAP και μειώνει την S1P, προκαλώντας περαιτέρω διαταραχή στην ισορροπία οστεοκλαστικής/οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Τροποποιημένο από: Clarke LA, Hollak CEM. The clinical spectrum and pathophysiology of skeletal complications in lysosomal storage disorders. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29(2):219-235 [46].

3-3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΟΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η κλινική εικόνα της οστικής προσβολής στη νόσο Gaucher μπορεί πρακτικά να περιλαμβάνει οποιαδήποτε μορφή οστικής νόσου. Έτσι παρατηρούνται: Οστεοπενία, οστεοπόρωση, οστεονέκρωση, επώδυνες οστικές κρίσεις, παθολογικά κατάγματα, μείωση του ρυθμού σκελετικής ανάπτυξης, αλλά και την κλασσική ακτινολογική εικόνα «δίκην φιάλης» που περιέγραψε ο Erlenmeyer. Υλικό από το εθνικό αρχείο νόσου Gaucher των ΗΠΑ, δείχνει ότι όλοι σχεδόν οι ασθενείς εμφανίζουν ένα ακτινογραφικό εύρημα σκελετικής νόσου, ενώ περισσότεροι από τους μισούς έχουν σκελετικούς πόνους, και πάνω από το ένα τρίτο εμφανίζουν σοβαρή οστική παθολογία, όπως οστεονέκρωση και παθολογικά κατάγματα. [51]

Οι δύο βασικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην οστική παθολογία της νόσου είναι η διήθηση του μυελού από παθολογικά λευκά αιμοσφαίρια, τα «κύτταρα Gaucher», και η συνεπακόλουθη έκκριση πλήθους κυτοκινών που παρεμβαίνουν στη φυσιολογική λειτουργία και ανάπτυξη των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών [1, 21, 50].

Ειδικότερα:

1. Οστεοπενία/οστεοπόρωση

Οφείλεται στη μη φυσιολογική ελάττωση της οστικής πυκνότητας και της οστικής μάζας. Επηρεάζει και το φλοιώδες και το μυελώδες οστό και οφείλεται στην υπερδραστηριότητα των οστεοκλαστών, ενώ μπορεί να είναι διάχυτη ή εντοπισμένη. Επιπλέον, φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση παθολογικών καταγμάτων. Οι ασθενείς με τη νόσο εμφανίζουν μετρήσιμες μειώσεις της οστικής πυκνότητας των οστών [51-52]. Έχει διαπιστωθεί ότι η οστεοπενία σε ασθενείς με τύπου 1 νόσο μπορεί να ξεκινά από τα 5 πρώτα έτη της ζωής, ενώ η μέγιστη εκδήλωση του φαινομένου απαντά στην ηλικία 12-20 ετών [53].

2. Οστεονέκρωση (αγγειακή νέκρωση)

Πρόκειται για την πιο σοβαρή εκδήλωση της νόσου. Οφείλεται σε οστικό θάνατο λόγω χρόνιας ισχαιμίας του μυελού των οστών κατά τη φάση της επιμετάλλωσης του οστού και σχετίζεται με σοβαρό πόνο, ελάττωση της κινητικότητας του οστού, παθολογικά κατάγματα και καταστροφή της άρθρωσης. Συχνά απαιτείται χειρουργική επέμβαση για την υποκατάσταση της λειτουργικότητας της άρθρωσης.

Μπορεί να επηρεάσει και το φλοιώδες και το μυελώδες οστό. Είναι χαρακτηριστικό ότι η μυελώδης προσβολή είναι συνήθως ασυμπτωματική. Κυρίως προσβάλλεται το μηριαίο οστό αμφοτερόπλευρα και κατά κύριο λόγο η κεφαλή του, αν και αρκετοί ασθενείς έχουν επαναλαμβανόμενα επεισόδια στο ένα ισχίο. Στα παιδιά, η κατάσταση μπορεί να διαγνωσθεί ως νόσος Legg-Calve-Perthes [52].

3. Επώδυνες οστικές κρίσεις (Gaucher crises)

Αποτελούν κλινική εκδήλωση οστεονέκρωσης ειδικά όταν αυτή αφορά ένα σημαντικό τμήμα του οστού. Παρόλα αυτά είναι δυνατόν να εκδηλωθεί οστική κρίση χωρίς εξέλιξη της υπάρχουσας οστεονέκρωσης. Η εκτεταμένη νέκρωση δυνατόν να προκαλέσει γενικευμένη συστηματική νόσο, που χαρακτηρίζεται από σοβαρό οστικό πόνο (προφανώς λόγω οιδήματος στην οστική κοιλότητα), υψηλό πυρετό, ρίγη, και γενικευμένα συμπτώματα φλεγμονής. Μπορεί να σχετίζεται με τοπική ευαισθησία, φλεγμονή και εμπύρετο και να οδηγήσει σε ακινησία και κατάκλιση για αρκετές μέρες ή και εβδομάδες πολλές φορές με σοβαρές συνέπειες στην ποιότητα ζωής του ασθενούς.

Οι οστικές κρίσεις είναι δύσκολο να διαχωριστούν σε ορισμένες περιπτώσεις από την κεραυνοβόλο οστεομυελίτιδα. Επιπλέον οι ασθενείς με τη νόσο είναι ευπαθείς σε οστεομυελίτιδα, ειδικά από Gram-θετικά βακτήρια λόγω των μη λειτουργικών μακροφάγων. Ο καλύτερος τρόπος διαφοροδιάγνωσης της Gaucher από την οστεομυελίτιδα είναι μέσω pet scan, το οποίο στην οστεομυελίτιδα είναι «θερμό» ενώ σε διαφορετική περίπτωση είναι «ψυχρό» [52-54].

4. Παθολογικά κατάγματα

Σχετίζονται με οστεοπενία, οστικές κρίσεις, και οστεονέκρωση. Τα κατάγματα μπορούν να συμβούν πρακτικά οπουδήποτε στο σκελετό. Σε μια 25ετή έρευνα σε 9 ασθενείς με συνολικά 23 παθολογικά κατάγματα, βρέθηκε ότι περισσότερα από τα μισά από αυτά συνέβησαν σε περιοχές του οστού που είχε εκδηλωθεί οστική κρίση 2 μήνες έως ένα χρόνο πριν [46, 55].

5. Διαταραχές της ανάπτυξης

Ασυμπτωματική κατάσταση που συχνά συνδυάζεται με μη επίτευξη της μέγιστης οστικής πυκνότητας. Είναι πολύ κοινή σε παιδιά με τη νόσο.[56] Σε μια μελέτη, οι

μισοί από τους παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο Gaucher βρίσκονταν σε θέση χαμηλότερη από το 5ο εκατοστημόριο, όσον αφορά στην κλίμακα ύψους. Πιστεύεται ότι αυτή η καθυστέρηση στην ανάπτυξη σχετίζεται με μια κατάσταση που ονομάζεται: «resting energy expenditure». Παρόλα αυτά, υπάρχουν έρευνες που υποστηρίζουν ότι τα παιδιά με την νόσο αποκτούν τελικά φυσιολογικό ύψος. Η νόσος δε σχετίζεται με νανισμό [52,56-57].

6. Αλλοίωση δίκην φιάλης κατά Erlenmeyer



Εικόνα 9. Αλλοίωση δίκην φιάλης κατά Erlenmeyer Τροποποιημένο από Ferreira CR. Lysosomal Storage Diseases: Review article. Translational science of rare diseases 2017 2:1-71 [1].

Οφείλεται σε αδυναμία αναδιαμόρφωσης του οστού και κακή ρύθμιση της

απορρόφησης και επιμετάλλωσής του οστού. Παρατηρείται σε ποσοστό περίπου 60% των ασθενών. Παρ' ό,τι δεν αποτελεί διαγνωστικό στοιχείο της νόσου, είναι ένα χαρακτηριστικό ακτινολογικό εύρημα. Εμφανίζεται ως παραμόρφωση των μακρών οστών συνήθως στα μηριαία οστά και ειδικά στο περιφερικό τους τμήμα και στο εγγύς τμήμα των οστών της κνήμης. Οι μεταφύσεις των οστών μοιάζουν με «διογκωμένη φλόγα» και εμφανίζουν προβληματική αναδιαμόρφωση, γεγονός που σχετίζεται με μειωμένη λειτουργικότητα των οστεοκλαστών στο δακτύλιο του Ranvier, που αποτελεί το φλοιώδες μεταφυσιακό οστό που εφάπτεται της επίφυσης [37].

Τέλος θα πρέπει να αναφερθεί ότι, αρκετές έρευνες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η σπληνεκτομή στα πλαίσια της θεραπείας της νόσου σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση της σκελετικής παθολογίας, πιθανότατα λόγω της αυξημένης συσσώρευσης των γλυκοκερεβροσιδίων στα μιτοχόνδρια των οστικών κυττάρων μετά την αφαίρεση του σπλήνα [58].

Όλα τα μακρά οστά μπορούν να προσβληθούν από τη νόσο. Έτσι έχει περιγραφεί και προσβολή της κάτω γνάθου σε 100 τουλάχιστον περιπτώσεις, με τη διάγνωση μάλιστα να τίθεται συχνά μετά από πανοραμική ακτινογραφία που πραγματοποιήθηκε για άλλο λόγο. Σε αυτήν την περίπτωση, παρατηρούνται ψευδοκύστεις ή και αλλοιώσεις δίκην μελικηρύθρας στην περιοχή των γομφίων. Επιπλέον, παρατηρείται οστεοπενία και απώλεια της δοκιδώδους αρχιτεκτονικής του οστού [59-60].

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχει επίσης αναφερθεί ένα περιστατικό ασθενούς με νόσο Gaucher που εμφάνισε σοβαρή περιοδοντική νόσο στα πλαίσια της νόσου [61].

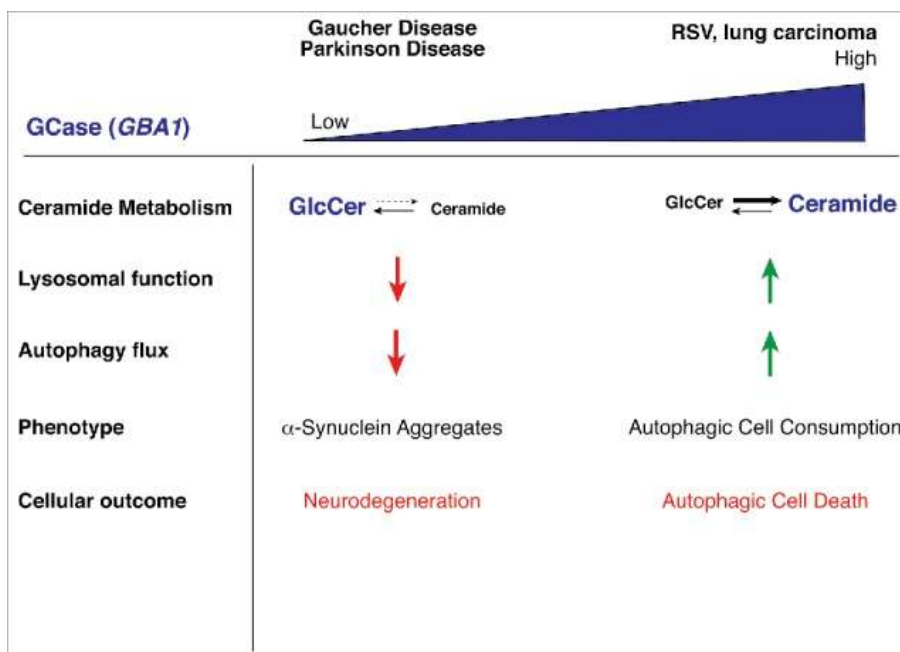
Τα συχνότερα ακτινολογικά ευρήματα επί οδοντικής προβολής από πανοραμικές ακτινογραφίες είναι: γενικευμένη οστεοαραίωση, αύξηση των μυελικών χώρων, λέπτυνση του φλοιού και οστεοσκλήρυνση [62]. Περιπτώσεις “coxarthritiς” αναφέρονται επίσης στην βιβλιογραφία [63].

4. ΣΠΑΝΙΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Εκτός από τις τυπικές κλινικές εκδηλώσεις της νόσου Gaucher, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν και άτυπα κλινικά χαρακτηριστικά, όπως πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή υπέρταση, μελάγχρωση του προσώπου και των ποδιών, κίρρωση ήπατος με πυλαία

υπέρταση (συνήθως σε σπληνεκτομηθέντες ασθενείς), ηπατοπνευμονικό σύνδρομο, ασβέστωση των καρδιακών βαλβίδων (στον τύπο 3γ), νεφρική προσβολή (συνήθως ως νεφρωσικό σύνδρομο), υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις, αιμάτωμα του λαγονοψοΐτη μυ, εντοπισμένες ογκόμορφες εναποθέσεις μακροφάγων με άπεπτο υπόστρωμα, που καλούνται «gaucheromas» και μεσεντέρια λεμφαδενοπάθεια [64].

Η μοριακή βάση των παραπάνω σπάνιων κλινικών εκδηλώσεων σχετίζεται με την επίδραση της φωσφολιπάσης A2 (PLA2), η οποία διασπά την PC σε LPC. Η PLC αποτελεί προφλεγμονώδη ουσία που αυξάνει την έκφραση μορίων προσκόλλησης και υποδοχέων αυξητικών παραγόντων στα ενδοθηλιακά κύτταρα



Εικόνα 10. Τροποποιημένο από Dasari SK, Schejter E, Bialik S, Shkedy A, Levi-Salomon V, Levin-Zaidman Sm Kimchi A. Death by over-eating: The Gaucher associated gene GBA1, identified in a screen for mediators of autophagic cell death, is necessary for developmental cell death in *Drosophila* midgut. *Cell Cycle* 2017;16(21):2003-2010. DOI: 10.1080/15384101.2017.1380134. Epub 2017 Oct 9 [16].

και προάγει την ενεργοποίηση και τη χημειοτακτική ικανότητα των μονοκυττάρων, μέσω ενεργοποίησης του μονοπατιού μεταγωγής μηνύματος της MAP-κινάσης. Μέσω του ίδιου μηχανισμού η LPC έχει επίσης καταδειχθεί ότι διαδραματίζει

παθογενετικό ρόλο και στην αθηρογένεση-αρτηριοσκλήρυνση όπως και στην πυροδότηση της αυτοάνοσης αντίδρασης στο συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο. Άλλοι μεταβολίτες, όπως η S1P, έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεια της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Η LPC παρουσιάζει αυξημένη συγγένεια πρόσδεσης στους υποδοχείς πρωτεϊνών G (GRCR), όπως ο G2A, που εκφράζεται στα T λεμφοκύτταρα. Η ενεργοποίηση αυτού του υποδοχέα από την LPC οδηγεί σε αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{++} , ενεργοποίηση της μεταγωγής σήματος μέσω του μονοπατιού της ERK-κινάσης και τροποποίηση της βιολογικής συμπεριφοράς των T λεμφοκυττάρων. Επιπλέον, οι οστεοβλάστες σε ασθενείς με νόσο Gaucher παρουσιάζουν μειωμένη ικανότητα εξαρτώμενης από το ασβέστιο εξωκυττάρωσης, μιας λυσοσωμικής λειτουργίας που είναι απαραίτητη για την επιμετάλλωση της θεμέλιας ουσίας των οστών. Ο χειρισμός του μονοπατιού Wnt/b catenin στους οστεοβλάστες των νοσούντων ατόμων για θεραπευτικούς λόγους ανοίγει νέους δρόμους στην αντιμετώπιση των οστικών ανωμαλιών στη νόσο Gaucher. Όλες οι παραπάνω δράσεις καταδεικνύουν τις προφλεγμονώδεις δράσεις της LPC [19, 23, 25].

Τέλος η ιστική συσσώρευση ενεργοποιημένων μακροφάγων/κυττάρων Gaucher ακολουθείται συχνά από τις επιπλοκές της χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης στους ιστούς και τα όργανα, δηλαδή από ανάπτυξη ίνωσης. Την ίνωση των σπλάγγων ευνοεί και η υπερέκφραση και παραγωγή του TGF β . Στο ήπαρ η αύξηση των κυττάρων Kupffer οδηγεί σε κίρρωση και πυλαία υπέρταση, ενώ παρόμοιες διεργασίες στους πνεύμονες οδηγούν σε διάμεση πνευμονική ίνωση και περιοριστική πνευμονοπάθεια, το καλούμενο ηπατοπνευμονικό σύνδρομο [64-65].

Η πιθανότητα ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε ασθενείς με νόσο Gaucher είναι 100 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και μπορεί να εμφανιστεί και σε μη κίρρωτικούς ασθενείς. Επιπλέον, έχει περιγραφεί σε αρκετές περιπτώσεις χοριοαγγειοκαρκίνωμα, ενώ παρουσιάζεται αυξημένη έκκριση γλυκοσφιγγοσίνης σε συνδυασμό με αυξημένη επίπτωση χοληστερινικών λίθων. Η επίπτωση της χολολιθίασης είναι επίσης αυξημένη στη νόσο Gaucher [1,33].

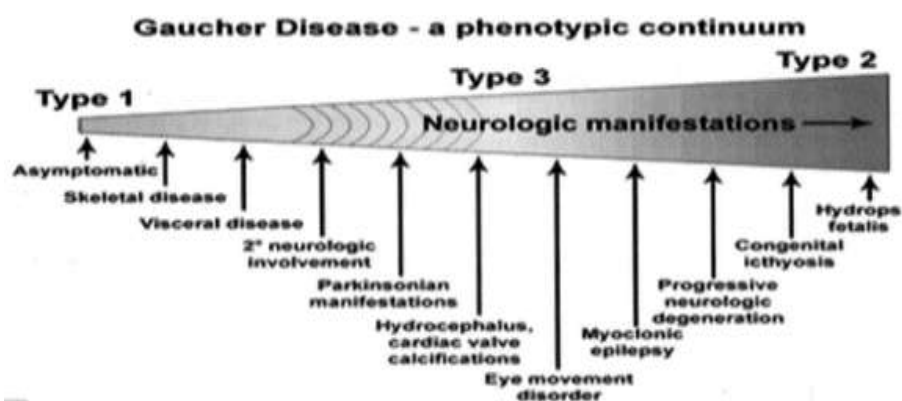
Η σοβαρή πνευμονική προσβολή είναι εξαιρετικά σπάνια και οφείλεται στη διήθηση των κυψελίδων και του διάμεσου πνευμονικού ιστού και των αγγείων από κύτταρα Gaucher, καθώς και σε πνευμονική ίνωση και ανάπτυξη περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθειας. Η καρδιακή συμμετοχή έγκειται σε επασβεστώσεις των καρδιακών

βαλβίδων και της αορτής και παρατηρείται σε ασθενείς ομόζυγους για τη μετάλλαξη D409H (1342C), οδηγώντας τους εφήβους σε δύο διαφορετικές αγγειακές διαταραχές: σοβαρή πνευμονική υπέρταση και ηπατοπνευμονικό σύνδρομο. Η σπληνεκτομή αυξάνει τον κίνδυνο για πνευμονική υπέρταση, και πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι σοβαρή πνευμονική υπέρταση παρατηρείται μόνο στο 1 % των ασθενών, και μόνο σε σπληνεκτομηθέντες ασθενείς. Ήπιου/μετρίου βαθμού πνευμονική υπέρταση απαντάται στο 7% των ασθενών είναι ασυμπτωματική και δεν επιδεινώνεται με την ηλικία [65].

Άλλες επιπλοκές αφορούν στους νεφρούς και στους οφθαλμούς. Η διήθηση του νεφρικού παρεγχύματος μπορεί να εξελιχθεί σε δευτεροπαθή σκλήρυνση των νεφρώνων, με προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια και πρωτεϊνουρία. Σε σχέση με τις οφθαλμικές εκδηλώσεις της νόσου έχουν περιγραφεί βλάβες του επιπεφυκότα και/ή του κερατοειδή [21].

Οι ασθενείς με νόσο Gaucher μπορεί να εκδηλώσουν κατά τη μέση ηλικία εξωπυραμιδική διαταραχή που ομοιάζει με παρκινσονισμό, η αιτιολογία της οποίας δεν είναι ακόμα κατανοητή. Σήμερα είναι πλέον γνωστό ότι οι μεταλλάξεις του GBA1 γονιδίου, που είναι παρούσες σε ετερόζυγο κατάσταση σε άτομα διαφόρων εθνικοτήτων, είναι οι συχνότεροι γενετικοί καθοριστές της νόσου του Parkinson. Τα παραπάνω ευρήματα υποστηρίζουν την άποψη ότι η κλινική συσχέτιση του παρκινσονισμού ή της νόσου του Parkinson μπορεί να μην είναι τελείως συμπτωματικές. Επιπλέον, κάποια χαρακτηριστικά του παρκινσονισμού που σχετίζεται με τη νόσο Gaucher είναι ιδιαίτερης σημασίας: έναρξη των συμπτωμάτων νωρίς στη ζωή, όχι καλή ανταπόκριση στην L-dopa, και αυξημένη συχνότητα στους άρρηνες [66].

Από ιστοπαθολογική άποψη λόγω της συσσώρευσης άπεπτου γλυκοκερεβροσιδίου στη νόσο παρατηρείται κυτταρική αντίδραση παρόμοια με εκείνη λόγω εναπόθεσης παθολογικά διαμορφωμένων πρωτεϊνών με αποτέλεσμα το σχηματισμό αμυλοειδούς, όπως σε πολλά νευροεκφυλιστικά νοσήματα, όπως η νόσος Alzheimer [67].



Εικόνα 11. Οι ασθενείς με νόσο Gaucher παρουσιάζουν ένα συνεχές φάσμα κλινικών φαινοτύπων.

Στην περίπτωση του νευρικού συστήματος οι εκδηλώσεις κυμαίνονται από ήπιες έως βαριές.

Τροποποιημένο από: Linari S. and Castaman G. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. Clin Cases Miner Bone Metab. 2015;12(2):157-164 [34].

5. ΝΟΣΟΣ GAUCHER ΚΑΙ ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Έχει αναφερθεί σημαντική αύξηση των αιματολογικών κακοηθειών στη νόσο Gaucher. Η νόσος πολύ συχνά σχετίζεται με ανοσολογικές ανωμαλίες: πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία παρατηρείται σε ποσοστό 14-41% των ενηλίκων κατά τη διάρκεια της διάγνωσης. Θεωρείται ότι η μακροχρόνια αντιγονική διέγερση δύναται να οδηγήσει σε γονιδιωματική αστάθεια και σε μυελωματική νόσο, ενεργοποιώντας τις ιστιδινικές δεαμινιδάσες. Επιπλέον παρατηρείται σημαντική αύξηση προκαρκινικών καταστάσεων, κατά κύριο λόγο της μονοκλωνικής γαμμαπάθειας απροσδιορίστου σημασίας (MGUS), σε ποσοστό 25%. Αντίστοιχα, η επίπτωση του πολλαπλού μυελώματος αναφέρεται ότι αυξάνεται από 5,9 έως 51,1 φορές σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Παρόμοια είναι τα συμπεράσματα και για άλλες κακοήθειες, όπως τα non-Hodgkin λεμφώματα, αλλά και η αμυλοείδωση.

Για την ερμηνεία των παραπάνω παρατηρήσεων έχει γίνει σημαντική έρευνα και ο ρόλος των παρακάτω παραγόντων θεωρείται σημαντικός:

1. Συσσώρευση ενεργοποιημένων λιπιδίων
2. Ανώμαλη ενεργοποίηση μακροφάγων
3. Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος
4. Γενετική ενεργοποίηση συγκεκριμένου-GD1/κακοήθειας- φαινότυπου [34].

Θεωρείται ότι οι ασθενείς με νόσο Gaucher εμφανίζουν 4πλάσιο σχεδόν κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας γενικότερα και 15πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης αιματολογικής

κακοήθειας, αλλά και πολλαπλού μυελώματος. Επιπλέον, ο κίνδυνος ηπατοκυτταρικού κατά κύριο λόγο, αλλά και νεφρικού καρκινώματος είναι αυξημένος [68]. Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται επίσης περίπτωση νευροβλαστώματος σε ασθενή με νόσο Gaucher [69].

Πολυκλωνική αντίδραση εναντίον της GL1 έχει διαπιστωθεί και σε πολλούς ασθενείς με GD και πολυκλωνική υπεργαμμασφαιραιμία. Η ειδικότητα της παραπρωτεΐνης επί ασθενών με πολλαπλόν μυέλωμα, μη σχετιζόμενο με GD, στοχεύει τα λυσοσφιγγολιπίδια GL1 και LPC περίπου στο ένα τρίτο των περιπτώσεων. Σε αρκετές μάλιστα περιπτώσεις υπάρχει διπλή ή διασταυρούμενη ειδικότητα των παραπρωτεϊνών εναντίον και των δύο προαναφερθέντων λυσοσφιγγολιπιδίων. Στους ασθενείς με μυέλωμα και ειδικότητα των παραπρωτεϊνών εναντίον των λυσοσφιγγολιπιδίων, ανευρίσκονται σε μικρότερο ποσοστό οι αναγνωρισμένες ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου κυτταρογενετικές ανωμαλίες.

Το ίδιο το GC προάγει νεοπλασματικό φαινότυπο και η αυξημένη δραστηριότητα της συνθετάσης του GC έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση φαινοτύπου πολυαντοχής στη χημειοθεραπεία. Έχουν ταυτοποιηθεί περίπου 250-300 δευτερογενή βιοδραστικά LSLPs, τα οποία εμπλέκονται σε σημαντικές κυτταρικές λειτουργίες και διεργασίες, όπως η κυτταρική αύξηση και διαίρεση, η κυτταρική μετανάστευση, η αντίδραση stress, η γήρανση και η απόπτωση. Η 1-φωσφορική σφιγγοσίνη έχει ενοχοποιηθεί για την παθογένεια της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και θεωρείται ότι συμμετέχει και στην εξέλιξη της νόσου προς καρκίνο του εντέρου.

Πράγματι, στον ορό ασθενών με προχωρημένου σταδίου καρκίνο του παχέος εντέρου έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα σφιγγοσίνης και C16-, C18-, C18:1 - και C24:1 κεραμιδιού, σημαντικά υψηλότερα από τα αντίστοιχα φυσιολογικών ατόμων. Αντιθέτως τα επίπεδα C24-σφιγγομυελίνης βρέθηκαν πολύ χαμηλότερα από ότι των αντιστοιχών φυσιολογικών ατόμων, ενώ δεν βρέθηκε διαφορά στα επίπεδα ορού του GC [18,70].

Το κεραμίδιο έχει αποδεδειγμένα αντιογκογενετική/αντινεοπλασματική ικανότητα, η οποία αναστέλλεται με τη γλυκοζυλίωσή του. Τα νεοπλασματικό κύτταρα αναπτύσσουν διάφορους μηχανισμούς εξουδετέρωσης ή ελάττωσης των επιπέδων του κεραμιδιού, παρεμβαίνοντας στην έκφραση του ενζύμου-κλειδιού, της όξινης κεραμιδάσης, που διασπά το κεραμίδιο προς σφιγγοσίνη. Τα λευχαιμικά κύτταρα

παράγουν υψηλές ποσότητες όξινης κεραμιδάσης, η οποία αυξάνει την έκφραση του αντιαποπτωτικού μορίου Mcl-1, προάγει την σύνθεση του S1P και μειώνει τα επίπεδα του ενδοκυττάριου κεραμιδιού. Η πλειονότητα των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, εκφράζουν σε υψηλό βαθμό μια ειδική πρωτεΐνη την UGT8, μειώνοντας με αυτό τον τρόπο τα επίπεδα κεραμιδιού και η έκφραση αυτή αυξάνεται περισσότερο σε μεταστατική και ανθεκτική στη χημειοθεραπεία νόσο [33,71].

Εξ άλλου με τη φωσφορυλίωση της σφιγγοσίνης στη θέση 1, προκύπτει η S1P, μόριο με εντελώς αντίθετες δράσεις από το κεραμίδιο. Η S1P προάγει τον φλεγμονώδη κυτταρικό φαινότυπο, που προσδίδει στο κύτταρο νεοπλασματική “συμπεριφορά”. Οι δράσεις αυτές επισυμβαίνουν σε πολλά επίπεδα, μέσω ειδικών υποδοχέων της S1P, ενδοκυττάρων κινασών και μέσω αναστολής της S1 P-λυάσης. Τα επίπεδα mRNA και πρωτεΐνης του υποδοχέα-3 της S1P (S1PR3) έχουν βρεθεί πολύ αυξημένα σε κυτταρικές σειρές ανθρώπινου αδενοκαρκινώματος του πνεύμονα [71-72].

Επιπλέον όμως, προτείνεται ότι και η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ογκογένεσης, παρότι τα αποτελέσματα των σχετικών ερευνών είναι ασαφή [33,72].

Από τα παραπάνω είναι φανερό ότι τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν αναπτύξει πολλαπλούς μηχανισμούς «αξιοποίησης» των ενδοκυττάρων μηνυμάτων υπερπλασίας, κυτταρικής αύξησης, αγγειογένεσης, βράχυνσης του κυτταρικού κύκλου, αναστολής της απόπτωσης και λοιπών φαινοτυπικών χαρακτηριστικών κακοηθείας, μεταβιβαζόμενων μέσω βιοδραστικών σφιγγολιπιδίων, όπως η S1P και αποκλεισμού μηνυμάτων προαγωγής της απόπτωσης μεταβιβαζόμενων μέσω του κεραμιδιού. Η συνύπαρξη επομένως και των δύο αυτών μηχανισμών στους ασθενείς με GD, σε συνδυασμό με την εγκατάσταση φαινοτύπου χρόνιας φλεγμονώδους διέγερσης του συστήματος των μονοκυττάρων/μακροφάγων και εξασθένησης της ανοσολογικής επαγρύπνησης, από ανεπάρκεια των ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων, αποτελούν μερικούς καλά αναγνωρισμένους μηχανισμούς προαγωγής της ογκογένεσης στη νόσο Gaucher [33,73-74].

Μοριακοί μεσολαβητές	Status Σε GD	Δράση	Αποτέλεσμα
GC	Περίσσεια	Ευόδωση μιτωτικής διαδικασίας	Ταχύτερες κυτταρικές διαιρέσεις
GC	Περίσσεια	Ανακατανομή του ενδοκυττάρου Ca^{++}	Εγκατάσταση φαινοτύπου κυτταρικής διέγερσης στα μονοκύτταρα/μακροφάγα
GC	Περίσσεια	Επαγωγή έκφρασης πρωτεϊνών πολυαντοχής στη χημειοθεραπεία	Αντοχή στην δράση κυτταροτοξικών παραγόντων
Μεταλλαγμένη GBA1	Περίσσεια	Επαγωγή "αντίδρασης σε ελαττωματικά αναδιπλωμένες πρωτεΐνες" στα μακροφάγα	Κυτταρική διέγερση, προφλεγμονώδης αντίδραση
Φωσφατιδυλοχολίνη	↑ σύνθεσης	Ευόδωση μιτωτικής διαδικασίας	Ταχύτερες κυτταρικές διαιρέσεις
LPC	Αυξημένη	Μεταγωγή μηνύματος p38/MAPκινάσης => Αύξηση έκφρασης υποδοχέων GFs	Ευόδωση κυτταρικής ανάπτυξης
LPC	Αυξημένη	Μεταγωγή μηνύματος διά της ERK-κινάσης στα T-λεμφοκύτ. => ενεργοποίηση NFAT	Ανοσολογική διέγερση, TH 1 κατεύθυνση λεμφοκυτταρικής ενεργοποίησης
LPC	Αυξημένη	Προαγωγή (νεο)αγγειογένεσης μέσω παραγωγής λυσοφωσφατιδικού οξέος	Προαγωγή αιμάτωσης και μετάστασης όγκων
GC, LPC	Αυξημένη	Επιλεκτική διέγερση Follicular T-Helper cells	Παραγωγή (αυτο)-αντισωμάτων => κλωνική επιλογή/υπερπλασία ειδικών πλασματοκυττάρων
Γλυκοζυλοσιγγοσίνη	Πολύ αυξημένη	Προαγωγή ανοσολογικής αντίδρασης	Διέγερση και κλωνική επιλογή Πλασματοκυττάρων
1-Φωσφορική σφιγγοσίνη	Πολύ αυξημένη	Ενεργοποίηση μεταγραφής παράγοντα SMDA3, επαγωγή έκφρασης υποδοχέων S1PR3	Προαγωγή κυτταρικής αύξησης και πολλαπλούς μηχανισμούς

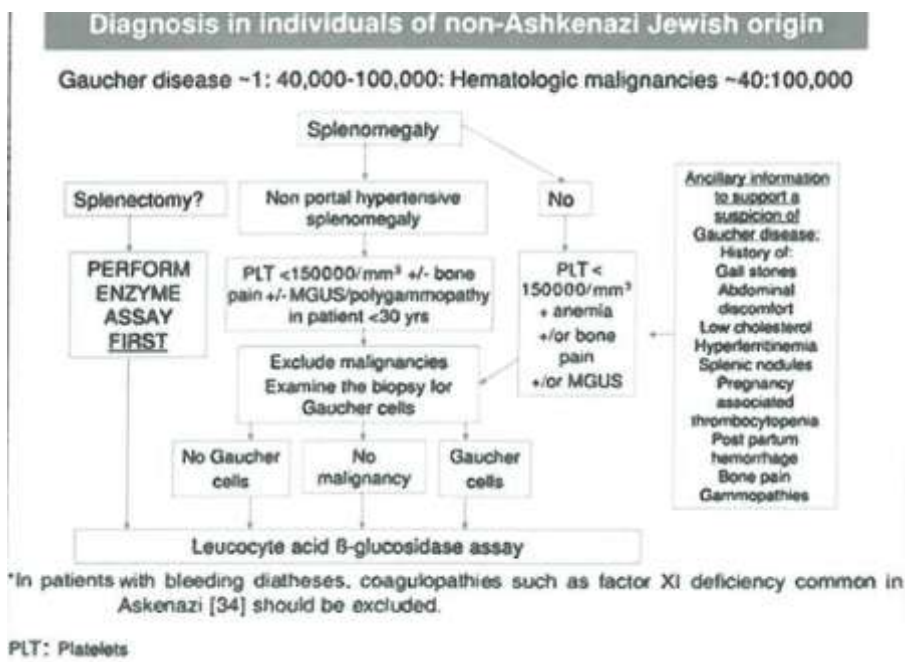
Κεραμίδιο	Ένδεια	Επαγωγή απόπτωσης μέσω κασπασών	Αντοχή στην απόπτωση
Κεραμίδιο	Ένδεια	Καταστολή p38/MAP-κινάσης, αναστολή μεταγραφής IL-6	Προαγωγή φλεγμονώδους και υπερπλαστικής κυτταρικής αντίδρασης

Μοριακοί μεσολαβητές	Status Σε GD	Δράση	Αποτέλεσμα
Κυτταρικοί παράγοντες			
Stress του ενδοπλασματικού δικτύου	Αυξημένο	Ταχύτερη μετακίνηση HLA-DR στην κυτταρική επιφάνεια	Φαινότυπος ανοσολογικής διέγερσης - Μεταβίβαση διέγερσης στα T-λεμφοκύτταρα
Stress του ενδοπλασματικού δικτύου	Αυξημένο	Ταχύτερη μετακίνηση CD1 d στην κυτταρική επιφάνεια	Διέγερση NK-T κυττάρων με έκφραση TCRVa24=>παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών
Σύνθεση και κυκλοφορία IL-6	Αυξημένη	Εγκατάσταση αντίδρασης οξείας φάσεως	Προαγωγή φλεγμονώδους και υπερπλαστικής κυτταρικής αντίδρασης στα B-λεμφοκύτταρα
Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες	IL-1b,IL-1Ra, IL-8, TNFa	Εγκατάσταση χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης	Προαγωγή TH 1 λεμφοκυτταρικής ενεργοποίησης => αυτοανοσία, B-λεμφοϋπερπλασίες
Ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα	Υστέρηση	Ελαττωμένη ανοσολογική επιτήρηση	Διαφυγή από κυτταροτοξικό θάνατο μεταλλαγμένων προνεοπλασματικών/νεοπλασματικών κυττάρων
Δενδριτικά κύτταρα	Ελαττωμένα	Εγκατάσταση ανοσολογικής ανοχής	Μη αναγνώριση νεοπλασματικών αντιγόνων
Μεταγραφική δραστηριότητα περιοχής 1q21	Αυξημένη	Προαγωγή μυελωματικής ανάπτυξης	Άγνωστο - μη εισέτι μελετημένο

GC: Γλυκόζυλ-κεραμίδιο, LPC: Λυσοφωσφατιδυλοχολίνη

Πίνακας 4. (συνέχεια) Σύνοψη των παραγόντων που ευνοούν την ογκογένεση επί ασθενών με νόσο Gaucher, τροποποιημένο από διδακτορική διατριβή Βερονίκης Κομνηνάκα: Μελέτη της οστικής νόσου και του οστικού μεταβολισμού στη νόσο Gaucher. ΕΚΠΑ, 2016[33].

6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ GAUCHER



Εικόνα 12. Τροποποιημένο από Mistry PK, Capalini MD, Lukina E, Ozsan H, Rosenbaum H et al, A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. Am J Hematol.2011;86:110-115 [74].

Η έγκαιρη διάγνωση είναι πολύ σημαντική καθώς κατά τη διάγνωση οι περισσότεροι

ασθενείς έχουν σημαντική σπλαχνική συμμετοχή (τύποι 1 και 3). Το κυριότερο διαγνωστικό στοιχείο είναι η ανίχνευση μειωμένης ενζυματικής δραστηριότητας της β-γλυκοκερεβροσιδάσης. Επιπλέον, γίνεται ανάλυση μεταλλαγών σε επίπεδο DNA, μέσω κυρίως γονιδιακής αλληλούχισης που παρέχει γονοτυπική ταυτοποίηση. Η βιοψία μυελού των οστών δεν πρέπει να γίνεται, γιατί και τραυματική είναι και μη ειδική, οδηγώντας σε πολλές περιπτώσεις σε ψευδώς θετική διάγνωση [1,33].

Το διαγνωστικό κλειδί της νόσου είναι τα χαμηλά επίπεδα της γλυκοκερεβροσιδάσης στα λευκά κατά κύριο λόγο αιμοσφαίρια, αλλά και σε άλλα κύτταρα, όπως τα κύτταρα του αμνιακού υγρού, τούς ινοβλάστες, τα χοριακά κύτταρα. Επιπλέον ο γενετικός έλεγχος αποκαλύπτει τα μεταλλαγμένα αλληλόμορφα του γονιδίου του υπεύθυνου για τη σύνθεση της γλυκοκερεβροσιδάσης [51, 74-75].

Για τη διάγνωση της νόσου απαιτείται η μέτρηση της β-γλυκοσιδάσης στα λευκοκύτταρα ή τους ινοβλάστες. Επιπλέον, μπορεί να πραγματοποιηθεί γενετικός έλεγχος-μοριακή ανάλυση. Οι ασθενείς έχουν υψηλές συγκεντρώσεις χιτοτριωσιδάσης στο πλάσμα, ενζύμου που συντίθεται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα. Επιπλέον, καλό είναι να σημειωθεί ότι η υπολειμματική ενζυματική δραστηριότητα δε σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου. Παρόλα αυτά η χιτοτριωσιδάση είναι ο πιο αξιόπιστος βιοδείκτης που χρησιμοποιείται στην παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας [76].

Στον τύπο 1, η διάγνωση τίθεται από την κλινική εικόνα και τα αντίστοιχα εργαστηριακά ευρήματα, με τα συνοδά στοιχεία από το ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς. Έτσι παρατηρούνται, ηπατοσπληνομεγαλία, τρανσαμινασαιμία, και θρομβοπενία/πανκυττοπενία. Τα κύτταρα Gaucher ανιχνεύονται στους παραπάνω ιστούς. Έχει αναπτυχθεί μια απλούστερη μέθοδος που χρησιμοποιεί αποξηραμένες κηλίδες αίματος και εκτιμά την ενζυμική δραστηριότητα [77]. Επίσης μπορεί να μετρηθεί η χιτοτριωσιδάση (chitotrioidase), (Φ.Τ.:0.15-0.90 nmol/min/mL) για τον έλεγχο της ανταπόκρισης στη θεραπεία και την παρακολούθηση της νόσου [76].

Η διάγνωση τεκμηριώνεται με τη μέτρηση της δραστηριότητας της β-γλυκοκερεβροσιδάσης στα λευκοκύτταρα του περιφερικού αίματος (Φ.Τ.<1mmol/h) ή σε καλλιέργειες ινοβλαστών μετά βιοψία του δέρματος και πρέπει να επιβεβαιώνεται πάντα με μοριακό έλεγχο [33, 78].

Επιπλέον μετρούνται η χυμοκίνη CC (CCL18/PARC). Αυτή η χυμοκίνη αυξάνει 10-40 φορές σε νόσο Gaucher. Είναι δείκτης αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις που η μέτρηση της χιτοτριοσιδάσης δεν είναι αξιόπιστη. Άλλοι δείκτες που μετρούνται είναι: φερριτίνη, ανοσοσφαιρίνη, όξινη φωσφατάση (TRAP), γλυκοσφιγγοσίνη [79] αλλά και η όμοια με τη χιτινάση πρωτεΐνη, μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης (ACE). Τα δραματικά αυξημένα επίπεδα ACE προέχονται από τα ενεργοποιημένα σπληνικά και ηπατικά μακροφάγα. Το «δακτυλικό της αποτύπωμα» σε μικρομοριακό και λειτουργικό επίπεδο διαφέρει από το αντίστοιχο μετατρεπτικό ένζυμο που εκκρίνεται από τα κοκκιώματα της σαρκοειδωσης. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι από το σπλήνα σε νόσο Gaucher δεν παράγεται ο ενδογενής αναστολέας της ACE [80]. Τα επίπεδα προγκρανουλίνης είναι επίσης αυξημένα στον ορό των ασθενών με νόσο Gaucher. Και η προγκρανουλίνη αποτελεί ένα πρόσφατα ταυτοποιηθέντα βιορυθμιστή της γλυκοκερεβροσιδάσης [81].

Η αύξηση των επιπέδων της φερριτίνης δε συνδέεται με συστηματική φλεγμονή ή με τη συγκέντρωση σιδήρου στο αίμα του εξεταζόμενου, αλλά αντικατοπτρίζει την τοπική συσσώρευση σιδήρου στα κύτταρα Gaucher.

Στη νόσο Gaucher, τα επίπεδα φερριτίνης που περιέχεται εντός των κυττάρων Gaucher είναι, όπως και τα επίπεδα της εψιδίνης αυξημένα. (Η εψιδίνη είναι μια πρωτεΐνη που εμποδίζει την απορρόφηση του σιδήρου από το γαστρεντερικό σωλήνα). Συγκεκριμένες κυτοκίνες, όπως η IL-6 και η IL-1Lβ, που επάγονται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, αυξάνουν το ρυθμό μεταγραφής του γονιδίου της εψιδίνης. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα επιπλέον προάγουν τον περιορισμό της ποσότητας σιδήρου που κυκλοφορεί στο αίμα, μέσω ενός αυτοκρινούς μηχανισμού δράσης, ενώ επιπλέον μειώνουν τη ικανότητα γλυκοζυλίωσης της φερριτίνης οδηγώντας σε μείωση της γλυκοζυλιωμένης φερριτίνης. Τελικά, η υπερφερριτιναιμία στη νόσο φαίνεται να σχετίζεται με την ενεργότητα της και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως (μη ειδικός) βιοδείκτης [82-83].

Οι αιματολογικές εξετάσεις που περιλαμβάνουν λευκά αιμοσφαίρια, βιοχημικό έλεγχο ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, έλεγχο διαταραχών πήκτικότητας και σίδηρο ορού είναι απαραίτητες στη διάγνωση και την παρακολούθηση της θεραπείας. Πιθανές επιπλέον ανωμαλίες που παρατηρούνται στη νόσο είναι τα υψηλά επίπεδα ανοσοσφαιρινών, χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης και παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT), στο 30% των ασθενών. Στην Ελλάδα, μετράται τόσο η γλυκοκερεβροσιδάση, όσο και η χιτοτριοσιδάση σε ειδικά

εργαστήρια [21, 33, 84].

Παρακάτω αναφέρονται ενδεικτικές παθολογικές εργαστηριακές τιμές, χαρακτηριστικές για τη νόσο Gaucher.

Ήπια νόσος

-Όγκος ήπατος>1.25 φορές το φυσιολογικό μέγεθος

-Όγκος σπλήνα>5 φορές το φυσιολογικό μέγεθος

-Hb<11g/dl (<10 g/dl για ασθενείς ηλικίας 6-59 μηνών)

-PLTs<100.10⁹/ml

Βαριά νόσος

-Όγκος ήπατος>2.5 φορές η μέση φυσιολογική τιμή

-Όγκος σπλήνα>15 η μέση φυσιολογική τιμή

-Hb<8.0g/dl(<7.0g/dl για τους ασθενείς ηλικίας 6-59 μηνών)

PLTs<50.10⁹/ml

(Ο όγκος του σπλήνα υπολογίζεται 2ml/kg επί το βάρος του ασθενούς. Αντίστοιχα, ο όγκος του ήπατος υπολογίζεται 25 ml/kg επί το βάρος του σώματος) [83].

Η διάγνωση της βαρύτητας της νόσου βασίζεται στον υπολογισμό κάποιων παραμέτρων που αφορούν τα οστά, την αιματολογική και τη σπλαγγική εικόνα της νόσου. Τέτοιο score είναι το DS3 που αναφέρεται παρακάτω.

DISEASE DOMAINS	ASSESSMENTS	DISEASE SEVERITY SCORE										Assessment Score	Average Domain Score	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9			10
BONE (42% of total)	Lytic Lesions, AVN, or Pathologic Fractures	Absent/none*								Present†			8	8.0
	Chronic Bone / Joint Pain	None to very mild pain (0-1)	Mild pain (2)			Moderate pain (3)			Severe pain (4)		Extreme pain (5)	10		
	# Bone Crisis in Past 12 Months	0-1	2-2									2		
	Bone Marrow Infiltration (MRI/IRM Score)	0-4 (nil)							5-8 (moderate)		9-10 (marked to severe)	10		
	Bone Mineral Density (lumbar spine DXA Z-score)	> -1	> -2 to < -1								< -2	10		
HEMATOLOGIC (32% of total)	Thrombocytopenia	≥ 120 x10 ⁹ /mm ³	21-23 x10 ⁹ /mm ³			< 20 x10 ⁹ /mm ³						5	6.0	
	Bleeding	None to mild tendency, bruising			Moderate, no transfusions				Severe, transfusion needed			8		
	Anemia	> 12 g/dL (male), > 11 g/dL (female)		6-12 g/dL (male), 6-11 g/dL (female)			< 6 g/dL					5		
VISCERAL (26% of total)	Splenomegaly [‡] [Volume as MRI]	≤ 5		> 5 to ≤ 15			> 15 or Splenectomy					5	5.0	
	Hepatomegaly [‡] [Volume as MRI]	≤ 2.5		> 2.5								2		
	Gonadal related Pathologic Disease	None							Any			8		
Total Gaucher DS3 Score											19.0			

MRI, Multiples of Normal

*Lytic lesions, AVN, or pathologic fractures should be assessed as "present" if they are new within the past 12 months.

[‡]Splenomegaly and hepatomegaly to be measured by (1) MRI or CT, (2) ultrasound, or (3) physical exam, in this order of preference, depending on technology available.

Εικόνα 13: Τροποποιημένο από: Weinreb NJ, Finegold DN, Feingold E, Zeng Z, Rosenbloom BE, Shankar SP, and Amato D. Evaluation of disease burden and response to treatment in adults with type 1 gaucher disease using a validated disease severity scoring system (DS3). Orphanet j rare Dis 2015;10: 64 [85].

Με βάση τις παραπάνω τιμές, υπολογίζεται το αντίστοιχο score που χαρακτηρίζει και τη βαρύτητα της νόσου, όπως φαίνεται παρακάτω:

- Βαριά νόσος (DS3 9.00-19.00)
- Σοβαρή (DS3 6.00-8.99)
- Μέτρια (DS3 3.00-5.99)
- Ήπια (DS3 < 3.00). [85]

7. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

- ✓ Προσβάλλονται κυρίως η κεφαλή και το σώμα του μηριαίου οστού
- ✓ Κοινό παθογνωμονικό σημείο είναι η διαταραχή δίκην φιάλης που περιγράφηκε από τον Erlennmeyer
- ✓ Μπορεί να προσβάλλονται τα σώματα των σπονδύλων, οι κεφαλές των

βραχιονίων οστών και το ισχίο

- ✓ Τα σώματα των σπονδύλων μπορεί να καθιζάνουν, με συνέπεια σπονδυλική παραμόρφωση και συμπίεση του νωτιαίου μυελού
- ✓ Παρατηρείται αντικατάσταση-διήθηση του φυσιολογικού πληθυσμού αιματολογικών κυττάρων του μυελού των οστών από τα κύτταρα Gaucher
- ✓ Οι λυτικές εστίες μπορεί να προσομοιάζουν με κακοήθειες των οστών και πιθανόν να χρειάζονται βιοψία [38]

Οι σκελετικές εκδηλώσεις της νόσου αποτελούν σοβαρές επιπλοκές με σημαντική θνησιμότητα. Οι απεικονιστικές μέθοδοι για την αξιολόγηση της οστικής νόσου περιλαμβάνουν απλές ακτινογραφίες, μαγνητική τομογραφία, μέτρηση οστικής πυκνότητας με DXA και σπινθηρογράφημα οστών.

Η ακτινογραφία χρησιμοποιείται κύρια για την απεικόνιση του οστικού φλοιού και μπορεί να απεικονίσει λυτικές ή σκληρυντικές εστίες εντός του οστού, καθώς και κατάγματα. Επιπρόσθετα, απεικονίζεται η οστική κοίλανση και η παραμόρφωση τύπου φιάλης Erlenmeyer, δεν μπορούν όμως να ανιχνευτούν οι βλάβες στη μυελική κοιλότητα.

Στη νόσο Gaucher η οστεοπενία είναι γενικευμένη και αντιπροσωπεύει τη μειωμένη οστική πυκνότητα, που πρέπει να μειωθεί σημαντικά πριν η οστεοπενία γίνει διακριτή στην ακτινογραφία. Η κύρια μέθοδος για την ακριβή εκτίμηση της οστεοπενίας είναι η DXA, κατά τη διενέργεια της οποίας πρέπει να αποφεύγονται οι περιοχές με οστεονέκρωση.

Ο μυελός των οστών εκτιμάται καλύτερα με MRI. Ο φυσιολογικός κίτρινος ή λιπώδης μυελός των οστών απεικονίζεται στις ακολουθίες T1-W1 και T2-W1. Υψηλή πρόσληψη εντός του μυελού στην ακολουθία T2 υποδεικνύει οίδημα και την παρουσία ενεργού διαδικασίας όπως επώδυνης οστικής κρίσης ή λοίμωξης. Επιπλέον, σύγχρονες τεχνικές είναι η φασματοσκοπία MRS, το σπινθηρογράφημα οστών με τεχνήτιο 99m και το σπινθηρογράφημα με σημασμένα λευκοκύτταρα, που χρησιμεύουν σε παιδιατρικούς ασθενείς και για την αξιολόγηση καταγμάτων που δε φαίνονται στην ακτινογραφία, καθώς και για τη διαφοροδιάγνωση της οστικής κρίσης από οστεομυελίτιδα. Υπάρχουν διάφορα score για τη σταδιοποίηση της οστικής νόσου, με πιο συχνά χρησιμοποιούμενο το BMB score. Το τελευταίο ενσωματώνει

και την οπτική ερμηνεία του σήματος και τη γεωγραφική κατανομή της νόσου, σύμφωνα με τη συμβατική MRI στην ΟΜΣΣ και τα μηριαία οστά [21,85-86].

8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΝΟΣΟΥ GAUCHER

8-1 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η κλινική ετερογένεια της νόσου, το ποικίλο πρότυπο εξέλιξης και το υψηλό κόστος θεραπείας κάνουν αναγκαία την εξατομικευμένη προσέγγιση της αντιμετώπισης. Για να λάβει αγωγή ο ασθενής με Gaucher θα πρέπει να είναι παρούσες τουλάχιστον 2 από τις ακόλουθες εκδηλώσεις στη μη νευροπαθητική μορφή της νόσου (τύπος 1): Ηπατική, σπληνική, καρδιολογική, πνευμονική ή νεφρική συμμετοχή, αναιμία, αριθμός αιμοπεταλίων κάτω των 120000/ml, άλγος, επώδυνη οστική κρίση, ενεργός οστική νόσος, οστεοπενία, οστικά έμφρακτα, οστεονέκρωση, κάταγμα, λυτική αλλοίωση, καθυστέρηση οστικής ηλικίας στα παιδιά, καθυστέρηση ανάπτυξης, ύψος στο κατώτερο 2,5% για την ηλικία, και ιστορικό της νόσου στην οικογένεια [1, 87-89].

8-2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Οι θεραπευτικοί στόχοι αφορούν όλα τα όργανα που μπορεί να επηρεάσει η νόσος, δηλαδή το αίμα, το ήπαρ και το σπλήνα, αλλά και τα οστά. Τίθενται μακροχρόνιοι στόχοι, η επίτευξη των οποίων καταδεικνύει την επιτυχία της θεραπείας. Πιο αναλυτικά, τα παραπάνω φαίνονται στον πίνακα που ακολουθεί:

Θεραπευτικοί στόχοι	Χρονοδιάγραμμα
Αιματολογικοί	
Αποκατάσταση της αναιμίας χωρίς μεταγγίσεις	
Αύξηση αιμοσφαιρίνης Hb ≥ 12 g/dl (άνδρες), Hb ≥ 11 g/dl (γυναίκες, παιδιά)	1-2 έτη
Βελτίωση της θρομβοπενίας	
Σε βαριά θρομβοπενία, αύξηση αιμοπεταλίων σε τιμές επαρκείς να αποτρέψουν αιμορραγία, συνήθως $\geq 30 \times 10^9/L$	1-2 έτη
Σε μέτρια θρομβοπενία, αύξηση αιμοπεταλίων $\times 1,5-2$ φορές	1 ^ο έτος
Αποκατάσταση φυσιολογικού αριθμού αιμοπεταλίων (σε σπληνεκτομηθέντες ασθενείς)	1 ^ο έτος
Σπλαγγχνικοί	
Μείωση του όγκου ήπατος	
- κατά 20% - 30%	1-2 έτη
- κατά 30% - 40%	3-5 έτη
Μείωση του όγκου σπληνός	
- κατά 30% - 50%	1 ^ο έτος
- κατά 50% - 60%	2-5 έτη
Οστικοί	
Μείωση ή εξάλειψη οστικού πόνου	1-2 έτη
Πρόληψη οστικών κρίσεων, οστεονέκρωσης	1-2 έτη
Βελτίωση της οστικής πυκνότητας (σε ενήλικες)	3-5 έτη
Επίτευξη φυσιολογικής οστικής μάζας (σε παιδιά)	2 ^ο έτος
Αποκατάσταση φυσιολογικής ανάπτυξης (σε παιδιά)	3 ^ο έτος
Επίτευξη φυσιολογικής έναρξης της εφηβείας	

Πίνακας 5. Τροποποιημένο από: Bennet LL, Felner C. Pharmacotherapy of Gaucher Disease: Current and Future options. . P T 2018;43(5):274-280,309 [90].

8-3 ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

Κατηγορία	Στόχοι αντιμετώπισης
Μακροχρόνιες επιπλοκές	<p>Πρώιμη ανίχνευση αιματολογικών κακοηθειών, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται το πολλαπλό μυέλωμα, το λέμφωμα και η αμυλοείδωση (Πηγές: εμπειρίες ασθενών, εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες, βιβλιογραφικές αναφορές)</p> <p>Πρώιμη ανίχνευση συμπαγών όγκων, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος και ο καρκίνος νεφρού (Πηγές: εμπειρίες ασθενών, εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες, βιβλιογραφικές αναφορές)</p> <p>Πρώιμη ανίχνευση νόσου του Parkinson (Πηγές: εμπειρίες ασθενών, εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες, βιβλιογραφικές αναφορές)</p> <p>Πρώιμη ανίχνευση της αντίστασης στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Πηγή: βιβλιογραφικές αναφορές)</p>
Γενικά	<p>Κατάλληλη εκπαίδευση του ασθενή και της οικογένειάς του αναφορικά με τη νόσο και τη θεραπεία (Πηγή: συμφωνία των συμμετεχόντων).</p> <p>Πρώιμη ανίχνευση των σημείων και συμπτωμάτων που υποδεικνύουν νόσο Gaucher τύπου 3, όπως οι διαταραχές στις κινήσεις των οφθαλμών (Πηγή: συμφωνία των συμμετεχόντων).</p>

Πίνακας 6. Τροποποιημένο από Bennet LL, Feller C. Pharmacotherapy of Gaucher disease: current and future options. P.T.2018 May;43(5):274-280.309 [90].

Πριν από το 1990, η θεραπεία της νόσου ήταν συμπτωματική και δεν υπήρχε ειδική θεραπεία. Παρηγορητικοί χειρισμοί περιλάμβαναν μεταγγίσεις, ορθοπεδικές παρεμβάσεις, αντικατάσταση αρθρώσεων, λόγω οστεονέκρωσης ή παθολογικών καταγμάτων και υποστηρικτική θεραπεία. Σπληνεκτομή διενεργούνταν συχνά στα πλαίσια υπερσπληνισμού, αυξάνοντας τον κίνδυνο των λοιμώξεων, της άσηπτης νέκρωσης και της πνευμονικής υπέρτασης [87-88].

Η πρώτη επιτυχής ειδική θεραπεία έγινε με αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών στις αρχές του 1980. Η ενζυμική θεραπεία υποκατάστασης ξεκίνησε το 1991 με την αλγλουσεράση και τρία χρόνια αργότερα τέθηκε στη διάθεση των ιατρών το ανασυνδυασμένο ένζυμο ιμιγλουσεράση. Το 2003 δημοσιεύθηκε ένα σύνολο θεραπευτικών στόχων και κατευθυντήριων οδηγιών από ομάδα ειδικών. Σημαντικό ρόλο σε κάθε περίπτωση έχει η εξατομικευμένη θεραπεία.

Οι τρεις κύριες θεραπείες υποκατάστασης της γλυκοκερεβροσιδάσης, που δημιουργήθηκαν χρησιμοποιώντας όλες τον υποδοχέα μανόζης ως μεταφορέα για την είσοδο του ενζύμου στο κύτταρο είναι:

1. *Ιμιγλουσεράση,*
2. *Βελαγλουσεράση και,*
3. *Ταλιγλουσεράση*

Η ιμιγλουσεράση αντικατέστησε την αρχικά χρησιμοποιούμενη αλγλουσεράση.

Παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα τους, η κύρια παρενέργεια τους που είναι η ανοσογονικότητα εξακολουθεί να παραμένει. Παρακάτω αναφέρονται πιο αναλυτικά κάποια στοιχεία για τις ουσίες αυτές [1].

Η *ιμιγλουσεράση* είναι το ένζυμο γλυκοκερεβροσιδάση, που παράγεται σε γενετικά τροποποιημένα κύτταρα θηλαστικών με τη χρήση τεχνητής ανασυνδυασμένου DNA. Η θεραπεία με ιμιγλουσεράση, χορηγούμενη ενδοφλέβια κάθε 2 εβδομάδες σε δόση 15-60 U/Kg βάρους σε 1-2 ώρες αντιμετωπίζει αποτελεσματικά τη συμπτωματολογία της νόσου τύπου 1. Παρόλα αυτά, δε διορθώνει τις νευρολογικές εκδηλώσεις στον τύπο 3 (δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό), παρά μόνο τις αιματολογικές διαταραχές, την ηπατοσπληνομεγαλία και τις οστικές βλάβες.

Η δοσολογία αλλά και οι ενδείξεις παραμένουν οι ίδιες και για την βελαγλουσεράση και την ταλιγλουσεράση. Νεότερη θεραπευτική προσέγγιση αποτελεί η θεραπεία μείωσης υποστρώματος, μέσω της αναστολής της σύνθεσης του γλυκοκερεβροσιδίου που βοηθά την αποδόμησή του από την υπολειπόμενη δραστηριότητα γλυκοκερεβροσιδάσης. Τέτοιες ουσίες είναι η μιγλουστάτη και ελιγλουστάτη. Τα τελευταία χρόνια, μελετάται η χρήση ουσιών που δρουν μέσω της σταθεροποίησης της λανθασμένης πτύχωσης των λυσοσωμικών πρωτεϊνών, ώστε να μπορούν να εισέλθουν στη συσκευή Golgi και στα λυσοσώματα. Έχει επιπλέον προταθεί και η μεταμόσχευση μυελού των οστών, αλλά και η γονιδιακή θεραπεία, μέσω πειραμάτων μεταφοράς γλυκοκερεβροσιδάσης σε καλλιεργημένους ινοβλάστες και τροποποιημένους λεμφαδένες, χρησιμοποιώντας ως φορέα ρετροϊό.

Σχεδόν 15% των ασθενών που θεραπεύονται με ιμιγλουσεράση αναπτύσσουν αντισώματα (IgG), τον πρώτο χρόνο της θεραπείας. Τα αντισώματα αυτά συνήθως αναπτύσσονται τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής.

Η ιμιγλουσεράση αποτελεί σήμερα τη θεραπεία εκλογής για τη νόσο τύπου 1, αλλά και τη μη νευροπαθητική νόσο τύπου 3, η βελαγλουσεράση χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς, ηλικίας 4-17 ετών και σε ενήλικες ασθενείς με νόσο τύπου 1, καθώς και στη σοβαρή μορφή της νόσου και τέλος η ταλιγλουσεράση χρησιμοποιείται σε ενήλικες και παιδιά με τύπου 1 νόσο [90].

Την τελευταία χρονιά έχουν δημοσιευθεί αρκετές έρευνες που αφορούν νεότερες θεραπείες και ιδιαίτερα τη χρήση *ελιγλουστάτης*. Σύμφωνα με την έρευνα ENGAGE η θεραπεία με ελιγλουστάτη, είχε ως αποτέλεσμα στην αναστροφή της εξέλιξης της νόσου και σημαντική βελτίωση όλων των συμπτωμάτων αλλά και τη εξαιρετικά

σημαντική ελάττωση της συσσώρευσης των γλυκοσφιγγολιπιδίων. Επίσης πολύ σημαντική είναι και η συνεχής παρακολούθηση των ασθενών για μεγάλα χρονικά διαστήματα, ώστε να ελεγχεται η αποτελεσματικότητα της θεραπείας, όσον αφορά κατά κύριο λόγο το νευροπαθητικό πόνο [89].

Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι προτείνεται η λαπαροσκοπική χειρουργική αφαίρεση του σπλήνα σε ασθενείς με τη νόσο, ώστε η επέμβαση να έχει κατά το δυνατόν τις μικρότερες επιπτώσεις στον οργανισμό του ασθενούς. Γενικά η σπληνεκτομή προτείνεται σήμερα μόνο σε περιπτώσεις εκσεσημασμένης σπληνομεγαλίας με πιεστικά φαινόμενα, ρήξη σπληνός ή διαφορετικά σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης στη θεραπεία και σε υποψία ύπαρξης λεμφώματος [91].

Η βασική αρχή των θεραπειών αναστολής υποστρώματος είναι να αποκλείουν τη δράση του ενζύμου UDP-γλυκόζη κεραμιδιο-γλυκοζυλτρανσφεράση, που είναι ο πρώτο ένζυμο στο «μονοπάτι» της γλυκοζυλίωσης των σφιγγολιπιδίων. Με την αναστολή του ενζύμου αναστέλλεται και η συσσώρευση γλυκοζυλκεραμιδίου εντός των μιτοχονδρίων των μονοκύτταρων-μακροφάγων. Σήμερα έχουν εγκριθεί δύο φαρμακευτικές ουσίες αυτής της κατηγορίας, η μιγλουστάτη και η ελιγλουστάτη, το 2003 και το 2014 αντίστοιχα. Η *lucerastat* είναι η τελευταία ουσία αυτής της κατηγορίας που δεν έχει ακόμα λάβει έγκριση από τον FDA. Πάντως καμιά θεραπεία δεν είναι ακόμα αποτελεσματική για τη νευροπαθητική μορφή της νόσου [89, 90]. Αναφέρεται επίσης περίπτωση στη βιβλιογραφία συνδυασμένης θεραπείας με μιγλουστάτη και θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης σε ασθενή με τύπου 1 νόσο με πολύ καλά αποτελέσματα [92].

9. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η παρακολούθηση των ασθενών περιλαμβάνει κλινικοεργαστηριακό έλεγχο κάθε 1-2 έτη. Στον έλεγχο περιλαμβάνονται έλεγχος τιμών αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη και αιμοπεταλίων καθώς και έλεγχος ηπατικής λειτουργίας, φερριτίνης, B12, ασβεστίου, γ-σφαιρινών, χιτοτριουσιδάσης και γλυκοκερεβροσιδάσης. Επιπλέον, συνιστάται αξονική τομογραφία κοιλίας σε ετήσια βάση για τον έλεγχο της ηπατοσπληνομεγαλίας [93].

Στη χώρα μας υπάρχει ο ειδικός σύλλογος ασθενών και φίλων πασχόντων από τη νόσο Gaucher και άλλες λυσοσωμικές διαταραχές «Η Αλληλεγγύη». Στην Ελλάδα η θεραπεία υποκατάστασης χορηγείται δωρεάν [21].

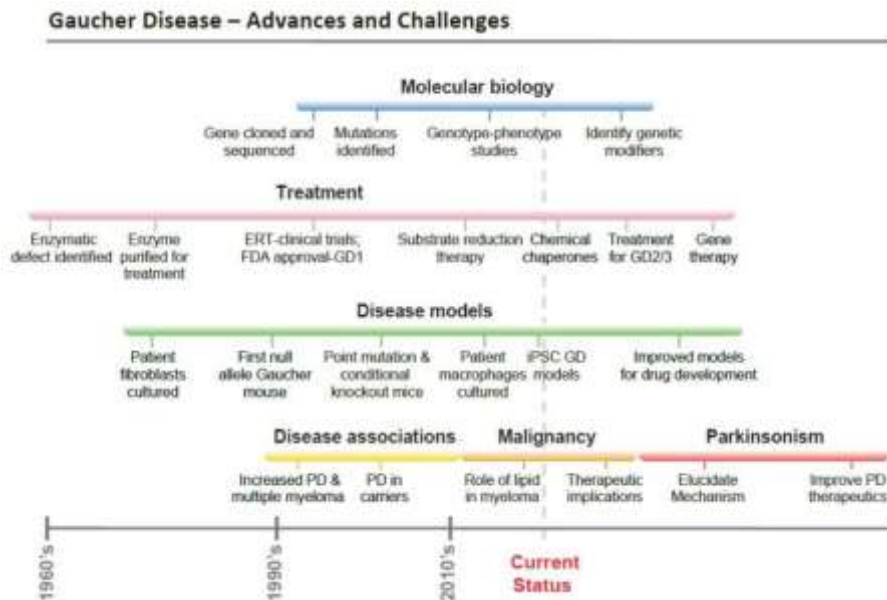
ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ GAUCHER					
	ασθενείς χωρίς θεραπεία		ασθενείς σε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης		
	κάθε 12 μήνες	κάθε 12-24 μήνες	μη επίτευξη ή μη διατήρηση θεραπευτικών στόχων	επίτευξη θεραπευτικών στόχων	σε κάθε αλλαγή δοσολογίας ή σημαντική κλινική επιπλοκή
εργαστηριακός έλεγχος					
αιμοσφαιρίνη	X		X	X	X
αριθμός αιμοπεταλίων	X		X	X	X
βιοχημικοί δείκτες	X		X	X	X
χιτοτρισιδάση					
σπλαχνικός έλεγχος					
όγκος σπληνός		X	X	X	X
όγκος ήπατος	X		X	X	X
οστικός έλεγχος					
MRI	X		X	X	X
DEXA	X		X	X	X
X-ray	X		X	X	X

έλεγχος πνευμονικής υπέρτασης, παρακολούθηση ποιότητας ζωής

ΑΡΧΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ GAUCHER		
αιματολογικός έλεγχος		
αρχικός έλεγχος	επιπρόσθετες εξετάσεις	
αιμοσφαιρίνη	αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων	ασβέστιο
αριθμός αιμοπεταλίων	ALT & AST	φώσφορος
βιοχημικοί δείκτες	αλκαλική φωσφατάση	σίδηρος ορού
χιτοτρισιδάση	χολερυθρίνη	TIBC
ενεργότητα γλυκο/δάσης	δείκτες ηπατίτιδας	B12
μοριακή ανάλυση	λευκώματα / αλβουμίνη	PT
αντισώματα	ανοσοηλεκτροφόρηση	PTT
σπλαχνικός έλεγχος		
όγκος ήπατος (MRI ή CT)		
όγκος σπληνός (MRI ή CT)		
οστικός έλεγχος		
ακτινογραφίες (μηριαίο/ΟΜΣΣ)		
MRI (μηριαίο/ΟΜΣΣ)		
DEXA (ΟΜΣΣ/αυχένα μηριαίου)		
κάρδιο-πνευμονολογικός έλεγχος		
ΗΚΓ, α/φία θώρακος, υπ/μα καρδιάς		

Πίνακας 7. Τροποποιημένος από Casinerio E, Graziadel G, Poggiali E. Gaucher disease: A diagnostic challenge for internists. European Journal of Internal Medicine 2014;25:117-124 [93].

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ-ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ



Πίνακας 8. Τροποποιημένο από K.Mistry et al. Gaucher Disease: Progress and Ongoing Challenges. *Molecular genetics and metabolism* 2017;120:8-21 [94].

Είναι πολλά και σημαντικά τα θέματα και οι προκλήσεις σχετικά με τη νόσο στο εγγύς μέλλον. Παρακάτω παρατίθενται τα πιο σημαντικά από αυτά:

1. Η εξήγηση της φαινοτυπικής ετερογένειας σε μια μόνο γονιδιακή ανωμαλία. Το παραπάνω έχει ιδιαίτερη σημασία για τον προγεννητικό έλεγχο και κυρίως για τους τύπους 1 και 3.
2. Η κατανόηση της πολυοργανικής συμμετοχής της νόσου όπου μένουν να απαντηθούν σημαντικά ερωτήματα, όπως όσον αφορά τα έμφρακτα και τις νεκρώσεις στα οστά, καθώς και να δοθεί εξήγηση, γιατί αυτές οι επιπλοκές παραμένουν παρά τη θεραπεία
3. Η πλήρης κατανόηση της επίδρασης της νόσου στα μακροφάγα κύτταρα. Επιπλέον, μένει να διερευνηθεί ο ρόλος των αιμοπεταλίων, αλλά και των ενδοθηλιακών κυττάρων στις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου
4. Η διευκρίνιση της σχετικής αποτελεσματικότητας των διάφορων φαρμακευτικών αγωγών

5. Η εύρεση καινούριων βιοδεικτών για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.
6. Η μείωση του κόστους θεραπείας
7. Ο επακριβής προσδιορισμός του μηχανισμού συσχέτισης της νόσου με τη νόσο Parkinson. Για ποιο λόγο για παράδειγμα, οι φορείς μιας μοναδικής μετάλλαξης στο GBA1γονίδιο βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη παρκινσονισμού;
8. Η εξακρίβωση των μηχανισμών που οδηγούν στη νευροπαθητική μορφή της νόσου. Πως μπορούμε να εξηγήσουμε τη μεγάλη πολυπλοκότητα των σχετικών φαινοτύπων;
9. Η εφαρμογή αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων για τη νευροπαθητική μορφή της νόσου
10. Η κατανόηση των εκδηλώσεων της νόσου σε άλλες περιοχές του πλανήτη π.χ. Ασία και Αφρική, για τις οποίες δεν υπάρχουν έρευνες σχετικά με τη νόσο
11. Η εκπαίδευση των νέων ιατρών και ερευνητών πάνω στη νόσο [94].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ferreira CR. Lysosomal storage diseases: Review Article. *Translational Science of Rare Diseases* 2017 2:1–71, DOI 10.3233/TRD-160005.
2. Γ Λυρίτης. *Μεταβολικά νοσήματα των οστών και διαταραχές των μετάλλων και του μεταβολισμού*. 3η έκδοση. Αθήνα 2003.
3. Mucci JM, Scian R, de Francesco PN, García FS, Ceci R, Fossati CA, Delpino MV, Rozenfeld PA. Induction of osteoclastogenesis in an in vitro model of Gaucher Disease is mediated by T cells via TNF- α . *Gene* 2012;509 DOI: [10.1016/j.gene.2012.07.071](https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.07.071).
4. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, Levade T, Astudillo L, Serratrice J, Brassier A, Rose C, Billette de Villemeur T, and Berger MG. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2). DOI: [10.3390/ijms18020441](https://doi.org/10.3390/ijms18020441).
5. Human gene database <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
6. Huang Y, Deng L, Zhong Y, Yi M. The association between E326K of GBA and the risk of Parkinson's disease. *Parkinson's Dis.* 2018, DOI: 10.1155/2018/1048084. eCollection 2018
7. Nagral A. Gaucher Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2014;4(1):37-50. DOI:10.1016/j.jseh.2014.02.005.
8. Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny C, Beaudl A. et al. Gaucher Disease. The metabolic and molecular basis of inherited diseases. NY: Mc GrawHill; 2001.
9. Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher Disease: a comprehensive review. *Crit Rev Oncol* 2-175.
10. Mucci JM, Rozenfeld P, J. Pathogenesis of bone alterations in Gaucher Disease: the role of immune system. *J Immunol Res* 2015:192761. DOI:10.1155/2015/192761.
11. Kuech EM, Brogden G, Naim HY. Alterations in membrane trafficking and pathophysiological implications in lysosomal storage diseases. *Biochimie* 2016,130:152-162.
12. Jian J, Zhao S, Tian QY, liu h, Zhao Y, Chen WC, et al. Association between progranulin and Gaucher disease. *EBioMedicine* 2016;11:127-137.
13. Yildiz , Hoffmann P, Vom Dahl S, Breiden B, Sandhoff R, Niederau C et al. Functional and genetic characterization of the non-lysosomal glucoceramidase 2 as a

modifier for Gaucher Disease. Orphanet journal of rare disease 2013,8:151 DOI: 10.1186/1750-1172-8-151.

1. Giraldo P, Poovi M, Peez Calvo J, Rubio Felix D, Giralt M. Report of the Spanish Gaucher's Disease registry: clinical and genetic characteristics. *Haematologica* 2000,85:792-797.

15. Gonzalez A, Valeiras M, Sidransky E, Tayebi N. Lysosomal integral membrane protein-2: a new player in lysosome-related pathology. *Mol Genet Metab* 2014;111(2):84-91.

16. Dasari SK, Schejter E, Bialik S, Shkedy A, Levin-Salomon V, Levin-Zaidman S, Kimchi A. Death by over-eating: The Gaucher Disease associated gene GBA1, identified in a screen for mediators of autophagic cell death, is necessary for developmental cell death in *Drosophila* midgut. *Cell Cycle* 2017;16(21):2003-2010. DOI: 10.1080/15384101.2017.1380134. Epub 2017 Oct 9.

17. Pandey MK, Burrow TA, Rani R, Martin LI, Witte D, Setchell KD et al, Complement drives glucoceramide accumulation and tissue inflammation in Gaucher Disease. *Nature* 2017 Mar;543(7643):108-112.

18. Pandey MK, Grabowski GA, Kohl J. An unexpected player in Gaucher Disease: the multiple roles of complement in disease development., *Semin Immunol* 2018;37:30-42. DOI 10.1016/j.smim.2018.02.006.

19. Panicker LM, Miller D, Awad O, Bose V, Lun Y, Park TS, Zambidis ET et al. Gaucher iPSC-Derived macrophages produce elevated levels of inflammatory mediators and serve as a new platform for therapeutic development. *Stem Cells* 2014,32:2338-2349.

20. Mikuzami H, MI Y, Warda R, Kono M, Yamashita T, Liu Y. Systemic inflammation in glucocerebrosidase-deficient mice with minimal glucoceramide storage. *J Clin Invest* 2002,109:1215-1221.

21. Ζαφειρίου Δ, Μαρινάκης Θ, Συμεωνίδη, Ρέππα ΚΑ. Νόσος GAUCHER: Κλινική, παθοφυσιολογική και θεραπευτική προσέγγιση. 43ο πανελλήνιο ιατρικό συνέδριο, 2017 Μάιος 10-13, Αθήνα Ελλάδα.

22. Jing Q, Xin SM, Zhang WB, Wang P, Qin YW, Pei G. Lysosphosphatidylcholine activates p38 and p42/44 mitogen-activated protein kinase in monocytic THP-1 cells, but only p38 activation is involved in its stimulated chemotaxis. *Circ Res* 2000;87::52-59.

23. Mikuzami H, MI Y, Warda R, Kono M, Yamashita T, Liu Y. Systemic inflammation

in glucocerebrosidase-deficient mice with minimal glucoceramide storage. *J Clin Invest* 2002;109:1215-1221.

24. Trajkovic-Bodenec S et al. Phosphatidylcholine metabolism is altered in a monocyte-derived macrophage model of Gaucher Disease but not in lymphocytes. *Blood Cells Molec Dis* 2004;33:77-82.

25. Aflaki E, Stubblefield BK, Maniwang E, Lopez G, Moaven N, Goldin E. Macrophage models of Gaucher Disease for evaluating disease pathogenesis and candidate drugs. *Sci Transl Med* 240;6(240):ra073. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008659.

26. Kabarowski JHS, Zhu K, Le LQ, Witte QN, Yan Xu. Lysophosphatidylcholine as a ligand for the immunoregulatory receptor G2A, *Science* 2001; 293:702-705.

27. Balreira A, Lacerda L, Sa Miranda C, Arosa FA. Evidence of a link between sphingolipid metabolism and expression of CD1d and MHC-CLASS II: monocytes from Gaucher Disease patients as a model. *Brit J Hematol* 2005;129:667-676.

28. Sotiropoulos C, Theodorou G, Repa C, Marinakis T, Verigou E, Solomou E. Severe impairment of regulatory T cells and TH1 lymphocyte polarization with Gaucher Disease. *J Inher Metab Dis* 2015;18:107-115.

29. Nair S, Boddupalli CS, Verma R, Liu J, Yang R, Pastores GM, Mistry PK, Dhodapkar MV. Type II NKT-TFH cells against Gaucher lipids regulate B cell immunity and inflammation. *Blood* 2015;125(8):1256-1271.

30. Liu J, Halene S, Yang M, Iqbal J, Yang R, Mehai WZ, Chuang WL et al. Gaucher Disease gene GBA functions in immune regulation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(25):10018-23.

31. Mucci JM, Cuello MF, Kisinovski I, Larroude M, Delpino MV, Rozenfeld PA. Proinflammatory and proosteoclastogenic potential of peripheral blood mononuclear cells from Gaucher patients, implication for bone pathology. *Blood Cells Mol Dis*. 2015;55(2):134-143.

32. Liu j, Halene S, Yang M, Iqbal J, Yang R, Mehai WZ, Chuang WL et al. Gaucher Disease gene GBA functions in immune regulation, *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(25):10018-23.

33. Βερονίκη Κομνηνάκα Διδακτορική διατριβή “Μελέτη της οστικής νόσου και του οστικού μεταβολισμού στη νόσο Gaucher. Επίδραση της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης. [Σελ. P24,30-42]. ΕΚΠΑ 2016. <http://hdl.handle.net/10442/hedi/38069>.

34. Linari S. and Castaman G. Clinical manifestations and management of Gaucher Disease. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12(2):157-164.
35. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry PK, Pastores G et al. The gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher Disease. *Arch intern med* 2000;160:2835-2843.
36. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher Disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:603-608).
37. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher Disease: A review. *Br Jour Radiol.* 2002;75(suppl):A2-A12.
38. Elstein D, Itzhaki M, Mankin HJ. Skeletal pathology of Gaucher Disease and the treatment. *Baillière's Clinical Haematology*, 1997;10: 793-816
[https://doi.org/10.1016/S0950-3536\(97\)80041-8](https://doi.org/10.1016/S0950-3536(97)80041-8).
39. Bondar C, Mucci J, Crivaro A, Ormazabal M, Ceci R, Oliveri B, González D, Rozenfeld P. In vitro osteoclastogenesis from Gaucher patients' cells correlates with bone mineral density but not with Chitotriosidase. *Bone* 2017;103:262-269. doi: 10.1016/j.bone.2017.07.020. Epub 2017 Jul 20.
40. Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher Disease. *Wien Med Wochenschr.* 2010;160(23-24):609-24. DOI: 10.1007/s10354-010-0841-y.
41. Boyce B.F, Xao Z, Xing L. Osteoclasts have multiple roles in bone in addition to bone resorption. *Crit Rev Eukaryotic gene expr* 2009;19:171-180.
42. Allen MJ, Myer BJ, Khokher A.M, Rushton N, Cox T.N. Proinflammatory cytokines and the pathogenesis of interleukin-6 and interleukin-10. *QJM* 1997;90(1):19-25.
43. Van Breemen MJ, De fost M, Voerman JS, Laman JD, Boot RG, Mans M et al. Increased plasma macrophage inflammation protein (MIP)-1 alpha and (MIP)-1 beta levels in type 1 Gaucher Disease. *Biochim Biophys Acta* 2009;1772:788-796.
44. Souza PPC, Lerner UH. The role of cytokines in inflammatory bone loss. *Immunol Invest* 2013;42:555-622.
45. Mucci JM, Scian R, De Francesco PN, García FS, Ceci R, Fossati CA, Delpino MV, Rozenfeld PA. Induction of osteoclastogenesis in an in vitro model of Gaucher disease is mediated by T cells via TNF- α . *Gene.* 2012;509(1):51-9 DOI: 10.1016/j.gene.2012.07.071.
46. Clarke LA, Hollak CEM. The clinical spectrum and pathophysiology of skeletal

complications in lysosomal storage disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29(2):219-235.

47. Zhang Q, Chen B, Yan F, Guo J, Zhu X, Ma S. Interleukin-10 inhibits bone resorption: a potential therapeutic strategy in periodontitis and other bone diseases. *Biomed Res Int* 2014;284836. DOI: 10.1155/2014/284836

48. Hayman AR. Tartate-resistant acid phosphatase TRAP and the osteoclast/immune cell dichotomy. *Autoimmunity* 2008;41:218-223.

49. Lotinun S, Kiviranta R, Matsubara T, Alzate JA, Neff L, Luth A. Osteoclast specific cathepsin k deletion stimulates S1P-dependent bone formation. *J Clin Invest* 2013;123:666-681.

50. Mistry PK, Liu J, Sun L, et al. Glucocerebrosidase 2 gene deletion rescues type 1 Gaucher Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(13):4934-4939. DOI:10.1073/pnas.1400768111.

51. Stone WL, Master SR. Gaucher Disease. *Treasure island (FL);, StatPearls [internet]. Statpearls* 2018 Oct 6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448080/>

52. Mankin HJ. Gaucher's Disease: a novel treatment and an important breakthrough. *J Bone Joint Surg Br* 1993;75(1):2-3.

53. Mistry PK, Weinreb NJ, Kaplan P, Cole JA, Gwosdow AR. Osteopenia in Gaucher Disease develops early in life: Response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis* 2011;46(1): 66–72. DOI [10.1016/j.bcmd.2010.10.011](https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2010.10.011)

54. Bell RS, Mankin HJ, Doppelt SH. Osteomyelitis in Gaucher Disease. *J BONE JOINT SURG AM* 1986;68:1380-1388

55. Katz K, Cohen IJ, Ziv N, Grunebaum M, Zaizov R, Yosipovitch Z. Fractures in children who have Gaucher Disease. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69(9):1361-70.

56. Kauli R, Zaizov R, Lazar L. Delayed growth and puberty in patients with Gaucher Disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. *Isr Med Assoc J* 2000;2:158-163.

57. Kaplan P, Mazur A, Manor O. Acceleration of retarded growth in children with Gaucher Disease after treatment with aliglucerase. *J Pediatr* 1996;129:149-153.

58. Freund MR, Reissman P, Zimran A, Alberton J. Splenectomy in Gaucher Disease: A Call for Minimally Invasive Surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2018 (2):86-89. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000518.

59. Saranjam HR, Sidransky E, Levine WZ, Zimran A, EO Deboah Elsten.

Mandibular and dental manifestations of Gaucher Disease. *Oral Dis.*2012;18(5):421-429.

60. Bender IB. Dental observations in Gaucher Disease. *J Dent Res* 1938;359-369.

61. Horwitz J, Hirsh I, Machtei EE. Oral aspects of Gaucher Disease: a literature review and case report. *J Periodontol* 2007;78(4):783-788.

62. Nobre RM, Ribeiro ALR, Alves SV Junior, Tuji FM, Pinheiro GR, Pinheiro L, Pinheiro JJV. Dentomaxillofacial manifestations of Gaucher Disease: preliminary clinical and radiographic findings. *Dentomaxillofac Radiol* 2012;41(7):541-547.

63. Brisca G, Di Rocco G, Picco P, Damasio MB, Martini A. Coxarthrosis as the presenting symptom of Gaucher Disease type 1. *Arthritis* 2011;2011:361279. DOI: 10.1155/2011/361279.

64. Lachman RH, Wight DGD, Lomas DJ, Fisher NS, Schofield JP, Elias E. Massive hepatic fibrosis in Gaucher Disease: clinicopathological and radiological features. *OJM* 2000;237-244.

65. Mistry PK, Sirrs S, Chan A, Pritzker MR, Duffy TP, Grace ME. Pulmonary hypertension in type I Gaucher Disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Gen et Metabol* 2002;77-91-98.

66. Bultron G, Kacena K, Pearson D, Boxer M, Yang R, Sathe S. The risk of parkinsonism in type 1 Gaucher Disease. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:167-173.

67. Xu YH, Jia L, Quinn B, Zamzaw W, Stringer K, Aronow B et al. Global gene expression profile progression in Gaucher Disease mouse models, *BMC Genomics* 2011;12-20

68. Noya Ms, Andrade-Campos M, Irun P, López de Frutos L, López-Fernandez Mf, Giraldo P. Gaucher Disease and chronic myeloid leukemia: first reported patient receiving enzyme replacement and tyrosine kinase inhibitor therapies simultaneously. *Clinical Case Reports.* 2018;6(5):887-892. doi:10.1002/ccr3.1460.

69. Madeo A, Garaventa A, Sementa AR, Suffia C, Di Rocco M. The unusual association between Neuroblastoma and Gaucher Disease: Case report and review of the literature. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;68:106-108. DOI 10.1016/j.bcmd.2016.11.011. Epub 2016 Nov 23

70. Alaei MR, Jafari N, Rohani F, Ahmadahadi F, Azadi R. Are There Neurological Symptoms in Type 1 of Gaucher Disease? *Iran J Child Neurol.* 2018; 12(2): 99-106.

71. Mistry PK, Taddei T, von Dahl S, Rosenbloom BE. Gaucher Disease and malignancy: a model of cancer pathogenesis in an inborn error of metabolism. *Crit*

Rev Oncol 2013;18(3):235-46

72. Taddei TH, Kacena KA, Yang M, Yang R, Malhotra A, Boxer M, Aleck KA, Rennert G, Pastores GM, Mistry PK. The unrecognized progressive nature of N370S Gaucher Disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *Am J Hematol* 2009;84(4):208-14. DOI: 10.1002/ajh.21362.

73. Mistry PK, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang M. Consequencies 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 Aug;82(8):697-701.

74. Mistry PK, Capalini MD, Lukina E, Ozsan H, Rosenbaum H et al. A reappraisal of Gaucher Disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol*.2011;86:110-115.

75. Ginns EI, Brady RO, Pirruccello S, Moore C, Sorrell S, Furbish FS, Murray GJ, Tager J, Barranger JA. Mutations of glucocerebrosidase: discrimination of neurologic and non-neurologic phenotypes of Gaucher Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1982;79:5607–5610.

76. Sheth JJ, Sheth FJ, Oza NJ, Gambhir PS, Dave UP, Shah RC. Plasma chitotriosidase activity in children with lysosomal storage disorders. *Indian J Pediatr*.2010;77(2):20

77. Lei K, Zhao Y, Sun L, Liang H, Luo R, Sun X, Tao Y, Chen L, Zhang L, Li A, Li F, Ding H. A pilot screening of high-risk Gaucher Disease children using dried blood spot methods in Shandong province of China. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 ;13(1):48. DOI: 10.1186/s13023-018-0782-x

78. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher Disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA) Human Mutation. 2008;29:567–583.

79. Le Peillet D, Prendki V, Trombert V, Laffitte E, Assal F, Reny JL, Serratrice C. Type I Gaucher Disease with bullous pemphigoid and Parkinson disease: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(13):e0188. DOI: 10.1097/MD.00000000000010188.

80. Murugesan V, Chuang WL, Liu J, Lischuk A, Kacena K, Lin H, Pastores G, Yang R, Keutzer J, Zhang K, and Mistry PK. Glucosylsphingosine is a key Biomarker of Gaucher Disease. *Parkinsons Dis*. 2018 Apr 1;2018:1048084. DOI: 10.1155/2018/1048084. eCollection 2018

- 81.** Danilov SM, Tikhomirova VE, Metzger R, Naperova IA, Bukina TM, Goker-Alpan O, Tayebi N, Gayfullin NM, Schwartz DE, Samokhodskaya LM, Kost OA, Sidransky E. ACE phenotyping in Gaucher Disease. *Mol Genet Metab.* 2018;123(4):501-510. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.02.007. Epub 2018 Feb 17.
- 82.** Jinlong Jian, Yuehong Chen, Rossella Liberti, Wenyu Fu, Wenhao Hu, Rachel Saunders-Pullman, Gregory M. Pastores, Ying Chen, Ying Sun, Gregory A. Grabowski, and Chuan-ju Liu. 24b Chitinase-3-like Protein 1: A Progranulin Downstream Molecule and Potential Biomarker for Gaucher Disease. *EBioMedicine.* 2018;28: 251–260. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.01.022
- 83.** Thibaud Lefebvre, Niloofar Reihani, Raed Daher, Thierry Billette de Villemeur, Nadia Belmatoug, Christian Rose, Yves Colin-Aronovicz, Hervé Puy, Caroline Le Van Kim, Mélanie Franco, and Zoubida Karim. Involvement of hepcidin in iron metabolism dysregulation in Gaucher Disease. *Nature.* 2017;543(7643):108-112. doi:10.1038/nature21368.
- 84.** Raskovalova T, Deegan PB, Yang R, et al. Plasma chitotriosidase activity versus CCL18 level for assessing type I Gaucher Disease severity: protocol for a systematic review with meta-analysis of individual participant data. *Systematic Reviews.* 2017;6:87. doi:10.1186/s13643-017-0483-x.
- 85.** Weinreb NJ, Finegold DN, Feingold E, Zeng Z, Rosenbloom BE, Shankar SP, and Amato D. Evaluation of disease burden and response to treatment in adults with type 1 gaucher disease using a validated disease severity scoring system (DS3). *Orphanet J Rare Dis* 2015;10: 64.
- 86.** Rosenthal DI, Scot JA, Barager J. Evaluation of Gaucher Disease using magnetic resonance imaging. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68:802-808
- 87.** Bennett LL, Fellner C. Pharmacotherapy of Gaucher Disease: Current and Future Options. *Pharmacy and Therapeutics.* 2018;43(5):274-309.
- 88.** Mistry PK, Balwani M, Baris HN, Turkia HB, Burrow TA, Charrow J, Cox GF et al. Safety, efficacy and authorization of eliglustat as a first-line therapy in Gaucher Disease type. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;71:71-74
- 89.** Misty PK, Lukina E, Ben Turkia H, Shankar SP, Baris H, Ghosn M, Mehta A et al. Outcomes after 18 months of eliglustat in treatment naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial. *Am j Hematol* 2017;92(11):1170-1176
- 90.** Bennett LL, Fellner C. Pharmacotherapy of Gaucher Disease: Current and Future Options. *P.T.* 2018;43(5): 274-280, 309.

- 91.** Hughes D, Cappelini MD, Berger M, Van Droogenberg J, de Fost M, Janic D, Marinakis T. Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher Disease .Br j haematol 2007;138:676-686
- 92.** Amato D, Patterson MA. Combined miglustat and enzyme replacement therapy in two patients with type 1 Gaucher disease: two case reports. J Med Case Rep. 2018;12(1):19. DOI: 10.1186/s13256-017-1541-7.
- 93.** Casinerio E, Graziadel G, Poggiali E. Gaucher disease:A diagnostic challenge for internists. European Journal of Internal Medicine 2014;25:117-124
- 94.** Mistry PK, Lopez G, Schiffmann R, Barton NW, Weinreb NJ, Sidransky E. Gaucher Disease: Progress and Ongoing Challenges. Molecular genetics and metabolism. 2017;120(1-2):8-21. DOI:10.1016/j.ymgme.2016.11.006.