



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 1 / 2018 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Алгоритъм за диагностика и лечение на болест на Гоше*

Евгений Хаджиев¹, Маргарита Генова²,
Жанет Грудева-Попова³, Юлиан Райнов⁴, Стефан Горанов⁵,
Лиана Герчева⁶, Валерия Калева⁷

¹Катедра по Вътрешни болести, Медицински факултет,
Медицински университет – София, София; Клиника по Клинична
хематология, УМБАЛ “Александровска”, София

²Лаборатория по хемопатология и имунология, НСБАЛХЗ, София

³Катедра по Клинична онкология, Медицински факултет,
Медицински университет – Пловдив, Пловдив; Клиника по Клинична
хематология, УМБАЛ “Св. Георги”, Пловдив

⁴Клиника по хематология и онкология, ВМА, София
Първа катедра по вътрешни болести, секция по хематология,
Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив,
Пловдив

⁶Катедра по Вътрешни болести, Медицински факултет,
Медицински университет – Варна, Варна; Клиника по Клинична
хематология, УМБАЛ “Св. Марина”, Варна

⁷Катедра по Педиатрия, Медицински факултет, Медицински
университет – Варна, Варна; Детска клиника по Клинична
хематология и онкология, УМБАЛ “Св. Марина”, Варна

Резюме

Болестта на Гоше е рядка генетична болест, част от т.н. болести на натрупването, при които липсата или намалената активност на ензима глюкоцереброзидаза, води до натрупването на неразграден субстрат в лизозомите на клетките. Диагнозата на болестта се поставя на базата на редица клинични, лабораторни, генетични и образни изследвания. Златен стандарт в лечението на болестта на Гоше е ензим-заместващата терапия с Imiglucerase. Нова възможност за лечение представлява субстрат-регуиращата терапия с Eliglustat. Тъй като болестта на Гоше засяга различни органи и системи е необходимо пациентите да бъдат проследявани периодично от мултидисциплинарен екип от специалисти, с опит в наблюдението и терапията на заболяването.

Ключови думи: болест на Гоше, ензим-заместваща терапия, субстрат-регуираща терапия

Algorithm for the diagnosis and treatment of Gaucher disease

Evgueniy Hadjiev¹, Margarita Guenova², Janet Grudeva-Popova³,
Julian Raynov⁴, Stefan Goranov⁵, Liana Gercheva⁶, Valeria Kaleva⁷

¹Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical
University of Sofia, Sofia; Clinic of Clinical Hematology, Alexandrovska
University Hospital, Sofia

²Laboratory of Hematopathology and Immunology, National Specialised
Hospital for Active Treatment of Hematological Diseases, Sofia

³Department of Clinical Oncology, Faculty of Medicine, Medical
University of Plovdiv, Plovdiv; Clinic of Clinical Hematology, St. George
University Hospital, Plovdiv

⁴Clinic of Hematology and Oncology, Military Medical Academy, Sofia

⁵First Department of Internal Diseases, Section of Hematology, Faculty
of Medicine, Medical University of Plovdiv, Plovdiv

⁶Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical
University of Varna, Varna; Clinic of Clinical Hematology, St. Marina
University Hospital, Varna

⁷Department of Pediatrics, Medical University of Varna, Varna; Children's
Clinic of Clinical Hematology and Oncology, St. Marina University
Hospital, Varna

Abstract

Gaucher disease is a rare genetic disease, part of the so-called storage diseases in which the absence or reduced activity of the enzyme glucocerebrosidase, results in the accumulation of undigested substrate in the lysosomes of the cells. Diagnosis of the disease is based on a number of clinical, laboratory, genetic and imaging examinations. The gold standard in the treatment of Gaucher disease is the enzyme-replacement therapy with Imiglucerase. Substrate-reducing therapy with Eliglustat is a new therapeutic option. Since Gaucher disease affects different organs and systems, patients need to be monitored periodically by a multidisciplinary team of specialists, with experience in monitoring and therapy of the disease.

Keywords: Gaucher disease, enzyme replacement therapy, substrate reduction therapy

Кореспонденция:

доц. г-р Евгений Хаджиев, гм
e-mail: e_hadji58@yahoo.com

Correspondence:

Assoc. Prof. Evgueniy Hadjiev, MD, PhD
e-mail: e_hadji58@yahoo.com

Болестта на Гоше е най-честата лизозомна болест на натрупването и се дължи на дефицит на ензима глюкоцереброзидаза, резултат от мутация на определен ген. Това води до натрупване на глюкоцереброзид в тъканните макрофаги - т.н. клетки на Гоше, които могат да бъдат намерени предимно в черния дроб, слезката и костния мозък. Унаследява по автосомно рецесивен път, с популяционна честота около 1:40 000 до 1:100 000.

Съществуват 3 клинични форми:

- Тип 1 или неневропатична форма (най-честа);
- Тип 2 или остра невропатична форма (много рядка и бързо прогресираща форма с ранна смъртност до 2 год. възраст);
- Тип 3 или хронична невропатична форма (с честота да се провери 1:100 000 и бавно прогресиращо неврологично засягане).

Критерии за поставяне на диагнозата:

Задължителни изследвания при поставяне на диагнозата

Анамнеза

Физикално изследване

Лабораторни изследвания:

- ПКК с ДКК
- Биохимия-чернодробна функция
- Суха капка кръв или кръв за изследване на ензимна активност

Образни изследвания

- Ехография на коремни органи-спленомегалия

Допълнителни изследвания при показания:

- ДНК анализ (суха капка кръв)
- MRT
- Костно-мозъчно изследване (клетки на Гоше)

Критерии за поставяне на диагнозата. Диагнозата се поставя на базата на:

Клинико-лабораторни критерии

- намалена активност (обикновено под 30% от нормата) на ензима кисела бета-глюкозидаза (глюкоцереброзидаза) (в левкоцити или суха капка кръв)

Генетични критерии

- ДНК анализ (суха капка кръв)

Биохимични маркери

- хитотриозидаза (в плазма) или Lyso GL-1 (в суха капка кръв)
- Niemann Pick
- Дефицит на сфингомиелиназа

Алгоритъм на лечение (таблица 1)

Линии на лечение:

Първа линия

- Пациенти с болест на Гоше тип 3 и пациенти под 18 години с болест на Гоше тип 1:

Ензим-заместваща терапия (ЕЗТ) с Imiglucerase.

- Пациенти с болест на Гоше тип 1 над 18 години:

Ензим-заместваща или субстрат регулираща терапия според приетия Европейски алгоритъм за лечение (диаграма 1) Imiglucerase – Ензим-заместваща терапия

- златен стандарт в лечението на болест на Гоше
- показан за продължителна ЕЗТ при пациенти с потвърдена диагноза болест на Гоше Тип 1 или Тип 3, които демонстрират клинично значими неврологични прояви на болестта

• дозиране:

- според тежестта на заболяването, посочена в Таблица 1.

- промяна на дозата се препоръчва при пациенти, които не са постигнали оптимален терапевтичен ефект, оценен според приетите критерии за проследяване на пациентите на лечение с ЕЗТ, посочени в Таблица 2.

- честота на инфузии: веднъж на всеки 2 седмици [6-9]

Субстрат-регулируща терапия с Eliglustat

- показан за дългосрочно лечение на възрастни пациенти над 18 години с болест на Гоше тип 1, които са CYP2D6 слаби метаболитатори (poor metabolisers, PMs), междинни метаболитатори (intermediate metabolisers, IMs) или екстензивни метаболитатори (extensive metabolisers EMs)

- преди започване на лечение със Eliglustat пациентите задължително трябва да бъдат генотипирани за CYP2D6, за да се определи статусът на метаболизиране по отношение на CYP2D6

- препоръки за започване на лечение с Eliglustat при нелекувани пациенти с тип 1:

- пациенти над 18 години
- готовност и възможност за придържане към перорална терапия
- CYP2D6 слаби метаболитатори, междинни метаболитатори или екстензивни метаболитатори
- изключване на бременност и кърмене, както и на планирана скорошна бременност
- изключване на сърдечно заболяване (ЕКГ и консултация с кардиолог)
- преценка на съществуващо съпътстващо лечение
- изключване на тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност
- стартиране на терапия при пациенти над 65 годишна възраст трябва да става след внимателна преценка

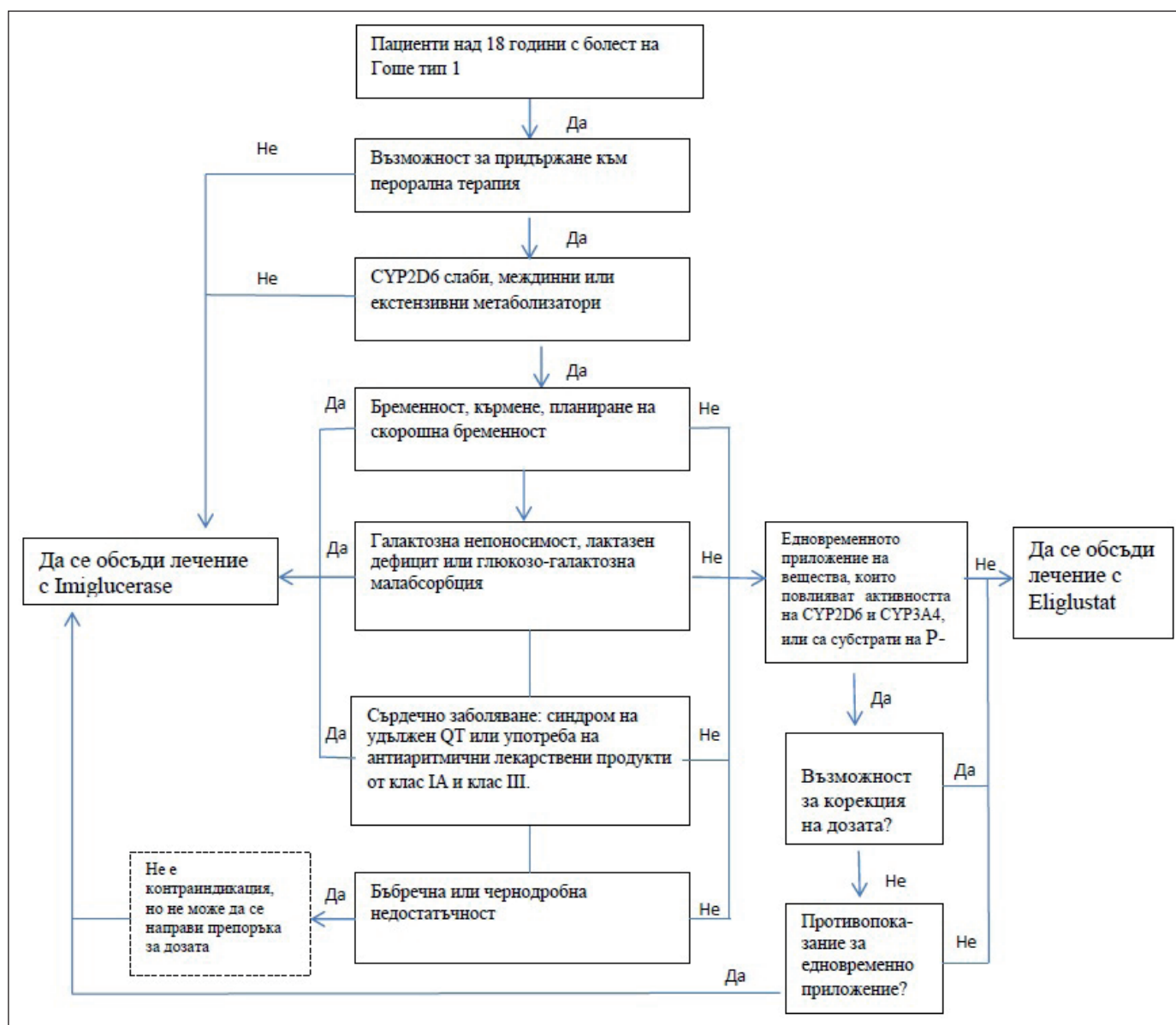
• дозиране:

- определя се според предварително установен чрез генотипиране метаболитен статус по отношение

Таблица 1. Критерии за клинично класифициране и лечение според тежестта

Възрастни с болест на Гоше тип 1: критерии за клинично класифициране			
Тежест	Лека	Средна (поне един от следните, но не тежки критерии)	Тежка (един или повече от следните критерии)
Терапия	Внимателно изчакване	<i>Imiglucerase</i> 30-45 U/kg / 2 седмици i.v.	<i>Imiglucerase</i> 60 U/kg / 2 седмици i.v.
Хемоглобин (g/L)	> 100	80 - 100	< 80
Тромбоцити (x10 ⁹ L)	> 100	60 - 100	< 60
Обем на слезката (ПН*) ехография, волуметричен МРТ или КТ	< 5	5 – 15	> 15
Обем на черен дроб (ПН*) ехография, волуметричен МРТ или КТ	< 1.25	1.25 - 2.5	> 2.5
Костно засягане • МРТ (за предпочитане) • Рентгенография • DEXA	нормален/леко променен сигнален интензитет на T1 и T2 МРТ	тежко променен сигнален интензитет на T1 и T2 МРТ	костни кризи***
	деформитет тип Ерленмайерова колба	асимптоматични зони на аваскуларна некроза	• аваскуларна некроза • патологични фрактури • ставни протези • хронична костна болка**
	Костна плътност BMD: Z-score T score не по-малко от -1,5 SD	Костна плътност BMD: Z-score T score -1,5 до -2,5 SD	Костна плътност BMD: Z-score, T score по-малко от -2,5 SD
Белодробно засягане • ЕКГ • Doppler ехокардиограма (right ventricular systolic pressure) • Рентгенография на гръден кош	липса	липса	данни за клинично значимо и/или прогресивно белодробно засягане, вкл. Хепато-пулмонален синдром, белодробна хипертония
Хитотриозидаза	<15.000	>15.000	
	или <7.500 при носители на хито мутация	или >7.500 при носители на хито мутация	

* ПН, в пъти над нормата; ** Хронична костна болка – варира от тъпа, дълбока и неспецифична до интензивна или локализирана, продължаваща поне 3 месеца; *** Костна криза – остър епизод на много силна болка, неповлияваща се от НСПВС, съпроводена с фебрилитет и левкоцитоза; обикновено се налага имобилизация на засегнатата област и приложение на наркотични аналгетици; костните кризи



Диаграма 1. Алгоритъм за избор на ензим-заместваща или субстрат-регуираща терапия [16]

на CYP2D6

- при CYP2D6 междинни метаболитатори (IMs) и екстензивни метаболитатори (EMs): 84 mg Eliglustat два пъти дневно
- при CYP2D6 слаби метаболитатори (PMs): 84 mg Eliglustat веднъж дневно [10-15]

Втора Линия:

- Eliglustat: при пациенти, достигнали терапевтични цели с ЕЗТ, ако отговарят на следните критерии:
 - Изключване на бременност и кърмене, както и на планирана скорошна бременност.
 - Изключване на застойна сърдечна недостатъчност, наскоро прекаран остър миокарден инфаркт, брадикардия, сърдечен блок, камерна аритмия, синдром на удължен QT, прием на антиаритмични лекарствени продукти от клас IA и клас III

- Преценка на съществуващо съпътстващо лечение
- Изключване на тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност.
- Препоръчва се приема на Eliglustat да започне 2 седмици след последната инфузия на ЕЗТ.
- Пациенти лекувани със субстрат-регуираща терапия, трябва да преминат на ЕЗТ ако:
 - Не са постигнали оптимален терапевтичен ефект, оценен според приетите критерии за проследяване (табл. 2)
 - При бременност и кърмене, както и при планиране на бременност

Таблица 2. Критерии за постигане на терапевтичен ефект [1-5]

Хематологични	Увеличаване на хемоглобина ≥ 120 g/L при мъже и ≥ 110 g/L при жени и деца <i>Пациенти с интактна слезка:</i> При всички пациенти броят на тромбоцитите трябва да увеличи през 1-та година до ниво, достатъчно за предотвратяване на кървене, <ul style="list-style-type: none">• При тежка тромбоцитопения : Увеличаване броя на тромбоцитите 1.5 пъти за 1 год. и 2 пъти след 2 години терапия.• При умерена изходна тромбоцитопения: Увеличаване броя 1.5 -2 пъти за 1 година. Достигане на долна граница на нормата за 2 години. <i>Спленектомирани пациенти:</i> Нормализиране броя на тромбоцитите
Висцерални	<ul style="list-style-type: none">• Намаляване обема на черния дроб между 20% - 40%• Намаляване обема на слезката между 30% - 60%
Скелетни	<ul style="list-style-type: none">• Намаляване или изчезване на костна/ставна болка• Предотвратяване на костни кризи• Предотвратяване остеонекроза и колапс на субхондрална става• Поддържане на нормална или увеличаване до нормалната костна минерална плътност при възрастни• Постигане и поддържане на нормална пикова костна маса при деца
Пулмонални	<ul style="list-style-type: none">• Предотвратяване на пулмонално засягане• Предотвратяване на рязкото влошаване на пулмоналното засягане и на риска от внезапна смърт• Обратимост на хепато-пулмонален синдром и зависимостта от кислород• Подобряване на пулмоналната хипертония
Други	<ul style="list-style-type: none">• Избягване на спленектомия• Намаляване активността на плазмената хитотриозидаза или Lyso-GL1 с $> 15\%$• Подобряване качеството на живот

Group on Gaucher disease, June 2004

*Част от ФАРМАКО-ТЕРАПЕВТИЧНО РЪКОВОДСТВО ПО ХЕМАТОЛОГИЯ издание на



Библиография

1. Хаджиев Е, Търнев И, Тинчева Р, Крулев И, Темелкова Н, Гергелчева В. Болест на Гоше – методически указания за диагноза, проследяване и лечение. Медицински преглед, 2012;48(1):67-74
2. M.J. Abramowicz, D. Cassiman, P. Cras, et al. Gaucher's Disease Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring, The Belgian Working

3. Khan A, Hangartner T, Weinreb NJ, Taylor JS, Mistry PK. Risk factors for fractures and avascular osteonecrosis in type 1 Gaucher disease: a study from the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. J Bone Miner Res. 2012 Aug;27(8):1839-48.
4. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. Semin Hematol. 2004 Oct;41(4 Suppl 5):4-14.
5. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E et al. A reappraisal of Gaucher

- disease—Diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 2011 January ; 86(1): 110–115
6. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease, *Genetics in Medicine*, Feb 2005, Vol. 7 No. 2: 105-110.
 7. Summary of Product Characteristics Cerezyme (2012)
 8. Weinreb N, Goldblatt J, Villalobos J et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inher Metab Dis* (2013) 36:543–553.
 9. Biegstraaten M., Cox T.M., Belmatoug N. et al. /Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease; *Blood Cells, Molecules and Diseases* 68 (2018) 203–208
 10. Cerdelga SPC/11/10/2017
 11. Mistry et al./ Effect of Oral Eliglustat on Splenomegaly in Patients With Gaucher Disease Type 1.The ENGAGE Randomized Clinical Trial/ *JAMA.* 2015;313(7):695-706. doi:10.1001/jama.2015.459
 12. E. Lukina et al., Eliglustat, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1: phase 2 trial results after 4 years of treatment, *Blood Cells Mol. Dis.* 53 (4) (2014) 274–276.
 13. Ravi S. Kamath & Elena Lukina & Nora Watman Skeletal improvement in patients with Gaucher disease type 1: a phase 2 trial of oral eliglustat, *Skeletal Radiol* 43 (10) (2014) 1353–1360.
 14. P.K. Mistry et al., Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naive adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial, *Am. J. Hematol.* 92 (11) (2017) 1170–1176.
 15. T.M. Cox, et al., Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy, *Blood* 129 (17) (2017) 275–2383.
 16. N. Belmatoug et al. /Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe / *European Journal of Internal Medicine* 37 (2017) 25–32

Използвани съкращения:

ЕЗТ-ензим-заместваща терапия

СРТ-субстрат-регулираща терапия

БГ-болест на Гоше