

**КОНСЕНСУС
CONSENSUS****БОЛЕСТ НА ГОШЕ – МЕТОДИЧЕСКИ УКАЗАНИЯ
ЗА ДИАГНОЗА, ПРОСЛЕДЯВАНЕ И ЛЕЧЕНИЕ**

**МЕТОДИЧЕСКОТО УКАЗАНИЕ Е ИЗРАБОТЕНО НА РАБОТНА СРЕЩА НА ГРУПАТА СПЕЦИАЛИСТИ
В ДИАГНОСТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО НА БОЛЕСТТА НА ГОШЕ, ПРОВЕДЕНА НА 08.10.2011**

Работна група

Доц. д-р Евгений Хаджиев, д.м.н.
Клиника по хематология на УМБАЛ „Александровска”

Проф. д-р Ивайло Търнев, д.м.н.
Клиника по неврология на УМБАЛ „Александровска”

Доц. д-р Радка Тинчева, д.м.н.
Сектор Клинична генетика в Клиника по ендокринология, диабет и генетика на УСБАЛ Педиатрия

Д-р Мартин Крупев
Клиника по образна диагностика на УМБАЛ „Александровска”

Д-р Наталия Темелкова
Остеометрия; Ендокринолог в УМБАЛ „Александровска”

Д-р Велина Гергелчева, д.м.н.
Клиника по неврология на УМБАЛ „Александровска”

1. Епидемиология, унаследяване

Болезтта 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.нар. клетки на Гоше, които могат да бъдат намерени предимно в черния дроб, слезката и костния мозък. Болестта на Гоше е панетническо заболяване и се унаследява по автозомно-рецесивен път, с популационна честота около 1:40 000.

Активността на глюкоцереброзидазата е намалена в различна степен, което определя хетерогенната клинична картина. Заболяването протича по-тежко, когато началото е в детска възраст. Болестта на Гоше може да се изяви в три клинични форми: тип 1, или неневронопатична форма (най-честа); тип 2, или остра невронопатична форма (много рядка и бързо прогресираща форма с ранна смъртност до 2-годишна възраст); тип 3, или хронична невронопатична форма (с честота 1:100 000 и с бавно прогресиращо неврологично засягане).

2. Клинично протичане

Болезтта на Гоше е изключително хетерогенна по отношение на **клиничната симптоматика**.

Основни симптоми:**– Висцерални органи**

- Спленомегалия – ексцесивна в детската възраст. Инфаркти и фиброза при прогресиране
- Хепатомегалия (хепатоцелуларен карцином, хроничен хепатит, холелитиаза).

– Хематологични

- анемия: бледост, лесна уморяемост, задух при натоварване, палпитации,
- тромбоцитопения: спонтанно кървене (най-често епистаксис) или проблеми с кръвосъсирването след травма, операция, раждане, продължителни и обилни менструални кръвотечения
- левкопения и повишен риск от инфекции.

– Костна система

- костномозъчно инфилтриране – деформации на дългите кости тип ерленмайерови колби)
- остеопороза
- остеонекроза, остеолиза, остеосклероза
- хронична костна болка
- “костни кризи” (с висока температура, втрисане, левкоцитоза, ускорена утайка)
- костни фрактури – спонтанни или при минимална травма
- изоставане в растежа.

– Белодробни – чести при тип 3

- интерстициално/рестриктивно белодробно заболяване с аномалии във функционалните белодробни изследвания
- (при натоварване) задух, тахипнея, кашлица, рекурентни дихателни инфекции
- белодробна хипертония със задух при натоварване или в покой, синкоп, цианоза
- хепатопулмонален синдром.

– ЦНС – при болест на Гоше тип 2 и 3

- пирамидна симптоматика
- окуло-моторна апраксия
- гърчове, миоклонуси
- изоставане в нервно-психичното развитие.

– Злокачествени заболявания

- повишен риск от малигнени хематологични заболявания.

3. Диагностика**– Клинична**

- анемия и тромбоцитопения
- спленохепатомегалия.

– Лабораторна

- клетки на Гоше
- определяне активността на глюкоцереброзидазата в периферни левкоцити или фибробласти.

– ДНК анализ

Наличието на поне един N370S алел се свързва с болест на Гоше тип 1 и изключва невронопатично засягане, а хомозиготност за L444P обикновено е прогностична за болест на Гоше тип 3.

– Биохимични маркери

хитотриозидаза и CCL18/ PARC.

Първоначален преглед

А. История на заболяването – с акцент върху следното:

- бледост
- спленохепатомегалия или спленектомия в детството
- спонтанно кървене, епистаксис
- кръвонасядания
- костни болки
- фрактури
- чести инфекции
- забавен растеж.

Б. Клиничен преглед – рутинно клинично изследване трябва да се проведе с основен акцент върху:

- ръст, тегло, обиколка на главата
- размер на черния дроб и слезката
- бледност
- петехии
- деформации на гръбначния стълб
- неврологични симптоми – окуломоторна апраксия
- сърдечен статус, вкл. ехокардиография
- пубертетно развитие
- невро-психично развитие.

В. Лабораторно изследване

Хематология

- ПКК
- фактори на кръвосъсирване
- серумно желязо.

Биохимия

- урея и електролити
- чернодробни ензими
- АСЕ
- хитотриозидаза.

Молекулярна генетика

- ДНК анализ за чести мутации.

Г. Образна диагностика

Рентгенография

- бял дроб и сърце, фемур, гръбначни прешлени
- костна възраст (при деца).

ЯМР

- гръбначен стълб
- фемур
- коремни органи.

DEXA

- прешлени, бедрена шийка при възрастни
- прешлени и цяло тяло при деца.

Ехография

- на черния дроб
- триизмерен образ на слезка
- доплер ехография на порталната вена за наличие на варици
- бъбреци.

Д. Други тестове

- очни движения
- ехокардиография
- евокирани потенциали какви – при тип 3
- ЕЕГ – при тип 3
- невропсихометрия – при тип 3.

4. Проследяване

	Пациенти без ЕЗТ*		Пациенти на ЕЗТ*				При промяна на дозата или значително клинично влошаване
			Терапевтични цели – недостигнати		Терапевтични цели – достигнати		
	на всеки 12 мес.	на всеки 12-24 мес.	на всеки 3 мес.	на всеки 12 мес.	на всеки 12-24 мес.		
Кръвни тестове							
Хемоглобин	X		X		X	X	
Тромбоцити	X		X		X	X	
Хитотриозидаза	X		X		X	X	
Висцерални							
Размер на слезка		X		X	X	X	
Размер на черен дроб		X		X	X	X	
Скелетни							
ЯМР		X		X	X	X	
DEXA		X		X	X	X	
Рентген					X	X	
Изследване на бял дроб	На всеки 12-24 мес. само при пациенти с предходно засягане на белодробната функция						

*ЕЗТ – ензим-заместителна терапия

5. Критерии за клинично класифициране

Възрастни с болест на Гоше тип I – критерии за клинично класифициране			
Тежест	Лека	Средна Поне един от следните, но не и тежки, критерии	Тежка Един или повече от следните критерии
Терапия	Внимателно изчакване	30-45 U/kg т.т./2 седмици i.v.	60 U/kg т.т./2 седмици i.v.
Хемоглобин (g/l)	> 100	80-100	< 80
Тромбоцити (/mm ³)	> 100.000	60 000-100 000	< 60 000
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
Ангажиране на ЦНС	липса	липса	налично
Костно засягане • МРТ (за предпочитане)	• Нормален/леко променен сигнална интензитет на T1 и T2 МРТ	• Тежко променен сигнална интензитет на T1 и T2 МРТ	• Костни кризи*
Рентгенография • DEXA	Деформация на Ерленмайер • Костна плътност BMD: Z-score не по-малко от -1,5 SD	Асимптомни зони на аваскуларна некроза • Костна плътност BMD: Z-score от -1,5 до -2,5 SD	• Аваскуларна некроза • Патологични фрактури • Ставни протези • Костна плътност BMD: Z-score < -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. хепатопулмонален синдром, белодробна хипертония
Хитотриозидаза	< 15 000	>15 000	
	или < 7500 при носители на хитомутация)	или > 7500 при носители на хитомутация)	

**ПН, в пъти над нормата

* Костни кризи – силна болка, неповлияваща се от НСПВС, съпроводена с фебрилитет

Дозата не трябва да се намалява през първите 6 месеца от лечението. Всяка промяна в дозировката трябва да бъде съобразена със следното:

- Клиничен отговор (вкл. ръст, тегло, настъпване на пубертет)
- Хематологичен и биохимичен отговор

- Промени, наблюдавани чрез образна диагностика (висцерален и скелетен отговор)
- Наличие/липса на клинични критерии за тежест на заболяването.

Клинични критерии за тежест на заболяването

Органомегалия:

- хепатомегалия – ≥ 2.5 пъти нормата, инфаркти, портална хипертония, цироза
- спленомегалия – ≥ 15 пъти нормата, инфаркти

Хематологични:

- Хемоглобин – ≤ 8.0 g/dl
- Брой на тромбоцитите – $\leq 60\,000$ mm^3
- Трансфузионна зависимост.

Костни прояви:

- умерена до тежка остеопения
- аваскуларна некроза
- спонтанни фрактури
- костни кризи.

Кардиопулмонални усложнения, вкл. пулмонална хипертония

Бъбречно заболяване

Всяко съпътстващо заболяване, което предизвиква влошаване на болестта на Гоше.

6. Лечение

Стандартна терапия за болест на Гоше тип 1 и тип 3 е ензимозаместителната терапия (ЕЗТ) с Imiglucerase, която е аналог на човешкия ензим β -глюкоцереброзидаза, получен с рекомбинантна ДНК технология. Лечението с Imiglucerase е безопасно и ефективно, с обратно развитие на редица от проявите и симптомите на болестта на Гоше и предотвратяване на тежките костни прояви.

Лекарственият продукт Imiglucerase е показан за продължителна ензимозаместваща терапия при пациенти с потвърдена диагноза на неневронопатична (тип 1) или хронична невронопатична (тип 3) болест на Гоше, които демонстрират клинично значими неневрологични прояви на болестта. Ензимозаместителната терапия с Imiglucerase е първо средство на избор за лечение на възрастни и деца с болест на Гоше тип 1 и 3.

Субстрат-редуциращата терапия с Miglustat е показана за перорално лечение на възрастни пациенти с лек до умерен тип 1 на болестта на Gaucher. Miglustat може да се използва единствено и само за лечението на пациенти, при които ензим-заместващата терапия е неподходяща:

- в редки случаи на алергия или хиперсензитивност към Imiglucerase, които не могат да бъдат медикаментозно контролирани;
- при пациенти, при които не може да се осигури венозен достъп, включително и постоянен венозен път;
- клиничното решение за предписване на Miglustat не трябва да се базира на качество на живот и удобство за пациента, тъй като употребата на Miglustat носи рискове от нежелани лекарствени реакции и необратими последици за пациента.

Miglustat не е показан за лечение на деца (< 18 год.) и възрастни над 65 години.

Лечението на заболяването трябва да се провежда от лекари с познания и опит в лечението на болестта на Гоше.

Дозировка

Възрастни пациенти

Клиничните прояви на болестта на Гоше са хетерогенни. Поради това дозите трябва да се съставят индивидуално за всеки пациент въз основа на оценка на всички клинични прояви на болестта. При високорисковите възрастни пациенти с тежка форма на болестта и всички деца минималната препоръчителна доза за продължителна поддържаща терапия е 30 U/kg т.т. на всеки 2 седмици.

Дозата не трябва да се намалява през първите 6 месеца от лечението. Всяка промяна в дозировката трябва да бъде съобразена със следното:

- Клиничен отговор (вкл. ръст, тегло, настъпване на пубертет)
- Хематологичен и биохимичен отговор
- Промени, наблюдавани чрез образна диагностика (висцерален и скелетен отговор)
- Наличие/липса на клинични критерии за тежест на заболяването.

Болест на Гоше тип 3

- Препоръчителната начална доза е 120 U/kg т.т. на всеки 2 седмици
- Ако има съмнение за влошаване на неврологичните прояви, може да бъде обсъдена костномозъчна трансплантация
- Бифосфонатите могат да се прилагат за лечение на скелетните усложнения само след консултация със специалист.

7. Бременност и кърмене

Ензим-заместващата терапия се прилага при пациентки с болестта на Гоше по време на бременност и кърмене.

8. Терапевтични цели

а) Хематологични

- Увеличаване на хемоглобина ≥ 12.0 g/dL (7.4 mmol/l) при мъже и ≥ 11.0 g/dL (6.8 mmol/l) при жени и деца

Време

1-2 год.

Пациенти с интактна слезка:

- При тежка тромбоцитопения – увеличаване броя на тромбоцитите до ниво, достатъчно за предотвратяване на кървене, обикновено $\geq 30 \times 10^9/L$
- При умерена изходна тромбоцитопения – увеличаване броя 1.5-2 пъти.

1 год.

1 год.

Спленектомирани пациенти:

- Нормализиране броя на тромбоцитите

1 год.

б) Висцерални

- Намаляване обема на черния дроб
 - между 20 и 30%
 - между 30 и 40%
- Намаляване обема на слезката
 - между 30 и 50%
 - между 50 и 60%

1-2 год.

3-5 год.

1 год.

2-5 год.

в) Скелетни

- Намаляване или изчезване на костна/ставна болка

1-2 год.

- Предотвратяване на костни кризи 1-2 год.
- Предотвратяване остеонекроза и колапс на субхондрална става 1-2 год.
- Постигане и поддържане на нормална пикова костна маса при деца 2 год.
- Поддържане на нормална или увеличаване до нормалната костна минерална плътност при възрастни 3-5 год.

г) Педиатрични пациенти

- Нормализиране на растежа 3 год.
- Постигане нормално начало на пубертета.

д) Други

- Избягване на спленектомия
- Намаляване активността на плазмената хитотриозидаза с > 15%
- Предотвратяване на кардио-пулмонално засягане
- Подобряване на качеството на живот.

Литература

1. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study, Clin Genet 2008; 73: 430-440.
2. Beutler and Grabowski (2001) Gaucher disease. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York: Mc Graw-Hill, 3635-3668.
3. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations, Charow et al. The Journal of Pediatrics _ January 2004.
4. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease, Genetics in Medicine, Feb 2005, Andersson et al, Vol. 7 No. 2.
5. Guidelines for the Management of Paediatric Gaucher Disease in the United Kingdom, Working group.
6. Weinreb et al (2002) Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type I Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment : a report from the Gaucher Registry. Am J Med 113:112-119.
7. Summary of Product Characteristics Cerezyme (2010).
8. The Advisory Council to the European Working Group on Gaucher Disease (EWGGD) (2003). The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (Miglustat) in the management of the type I (non-neuronopathic) Gaucher disease: A position statement. J. Inher. Metab. Dis. 26 (2003) 513-526.
9. Vellodi et al (2001). Management of neuronopathic Gaucher disease: A Europea consensus. J. Inherit. Metab. Dis. 24 (2001) 319-327.

Центрове за диагностика и лечение на пациенти с болестта на Гоше– за деца –

Доц. Р. Тинчева

Клиника по ендокринология, диабет и генетика

Университетска детска болница

бул. ”Акад. Иван Гешов” № 11, София

тел. 02 8154 341

– за възрастни –

Проф. Е. Хаджиев

Клиника по хематология

УМБАЛ „Александровска”

Проф. И. Търнев

Клиника по неврология

УМБАЛ „Александровска”