

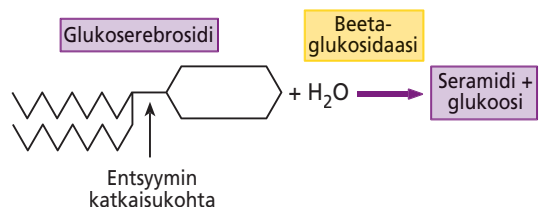
## Gaucherin tauti

Gaucherin taudissa beetaglukosidaasin perinnöllinen puute panee monosyytit ja makrofagit varastoimaan liikaa glukoserebrosidia lysosomeihin. Näin syntyvät Gaucherin solut kertyvät elimiin ja aiheuttavat monielinvaurion. Tavallisimmat oireet ovat verenvuoto taipumus, luusto- ja pernakivut sekä sairauden harvinaisemmissa alatyypeissä neurologiset oireet. Diagnoosi perustuu entsyymipuutoksen toteamiseen. Taudinkulkua voidaan seurata verenkuvan ja kitotriosidaasientsyymien määrityksillä sekä ylävatsan kaikukuvauksella ja luuston magneettitutkimuksilla. Sairauteen saattaa liittyä lisääntynyt lymfoproliferatiivisten sairauksien riski ja hoitamattomana korjaantumattomat luustomuutokset. Sairauteen on olemassa spesifinen entsyymikorvaushoito ja substraattia vähentävä hoito, minkä takia diagnostiikkaan kannattaa panostaa. Tauti on Suomessa alidiagnosoitu. Kun sitä ei tunneta, vaarana on väärä diagnoosi, kuten potilastapauksemme osoittaa.

Gaucherin tauti on vanhin tunnettu ja yleisin lipidikertymäsairaus. Sen kuvasi ensimmäisenä Philippe Gaucher v. 1882 (Beutler ja Grabowski 2001). Taudissa glykolipidien hajottamiseen tarvittavan lysosomaalisen entsyymien glukoserebrosidaasin (beetaglukosidaasin) aktiivisuuden perinnöllinen väheneminen aiheuttaa glukosyyliceramidien (glukoserebrosidien) kertymistä lysosomaalisiin solukalvoihin (Brady ym. 1965) (kuva 1). Makrofagit fagositivat näitä, jolloin muodostuu Gaucherin soluja (Parkin ja Brunning 1982) (kuva 2). Gaucherin solujen kertyminen luuytimeen aiheuttaa anemiamia, leukopeniamia ja trombosytopeniamia. Maksa- ja pernaifiltraatit saavat aikaan näiden elinten suurenemista, hypersplenismia ja fibroosia. Luustomuutokset johtuvat Gaucherin solujen hakeutumisesta luuytimeen ja paikallisesti tai diffuusisti trabekulaariseen luuhun. Tästä seuraa luustokipuja, luunmurtumia ja kasvun pysähtymistä. Keskushermostovaurio saattaa aiheuttaa ataksiamia, spastisuutta, kouristuksia ja bulbaarioireina nielemisvaivoja, jotka voivat johtaa aspiraatioon ja varhaiseen kuolemaan.

Gaucherin tauti periytyy autosomissa peittyvästi. Beetaglukosidaasigeenistä, joka sijaitsee kromosomissa alueella 1q21 (Barneweld ym. 1983), on löydetty yli 300 erilaista mutaatiota (Koprivica ym. 2000).

Sairaus jaetaan neurologisten oireiden ja taudin etenemisen perusteella kolmeen päätyyppiin (Cox ja Schofield 1997) (taulukko 1). Tyypityksen tarkoituksena on helpottaa kliinistä työskentelyä. Tyyppeihin 1 kuuluu yli 90 % tapauksista. Neurologisia oireita ei siinä esiinny. Taudin oireet, löydökset ja kulku vaihtelevat hyvin paljon



**KUVA 1.** Beetaglukosidaasi katalysoi glukoserebrosidien hajoamista, ja Gaucherin taudissa tämän entsyymien puutos johtaa glukosyyliceramidien kertymiseen.

yksilöstä toiseen ja samassakin perheessä. Tyypin 2 on tautimuodoista harvinaisin. Se on akuutti keskushermoston sairaus, joka johtaa varhaiseen kuolemaan. Ensioireet puhkeavat yleensä kolmen kuukauden ikään mennessä ja neurologiset oireet, kuten leukalukko, karsastus ja spastisuus, kuuden kuukauden ikään mennessä. Tyypin 3 tauti on subakuutti keskushermoston sairaus. Se on maailmanlaajuisesti harvainen, mutta Ruotsin Norrbottenista on kuvattu yli 60 potilaan kertymä (Erikson 1986). Taudinkulku on hidaskas ja heterogeeninen. Puolet potilaista kuolee alle 12-vuotiaana. Löydöksiä tavataan horisontaalista katsepareesia, karsastusta, ataksiaa, spastisuutta, epilepsiaa ja tylsistymistä.

Gaucherin taudin kansainvälinen asiantuntijaryhmä on asettanut konsensuskokouksessaan hoidon tavoitteet anemian, trombosytopenian, hepatosplenomegalian, luustopatologian, kasvun, elämänlaadun ja biomarkkerien suhteen (Pastores ym. 2004). Tämän lisäksi Gaucherin taudin potilasrekisteri, jossa on tietoja yli 3 000

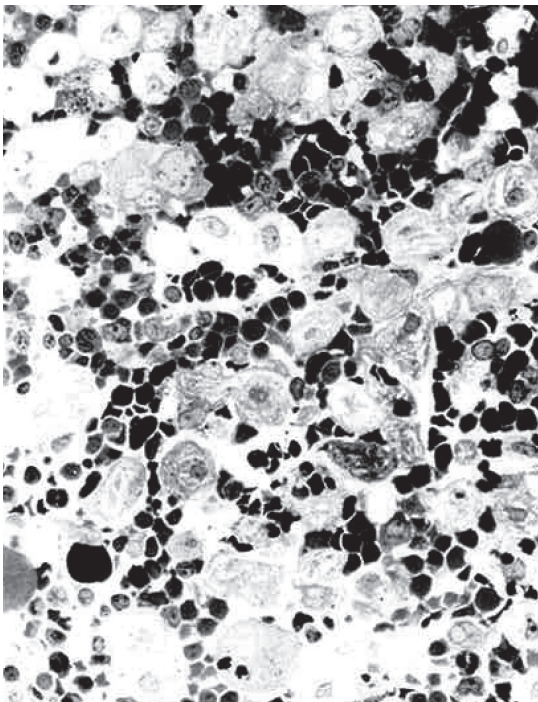
potilaasta, on auttanut seuraamaan hoidon edistymistä sekä yksittäisten potilaiden osalta että yleisesti (Gaucher Registry 2004). On odotettavissa, että tämän taudin tunnettuus lisääntyy ja maastamme uusia tapauksia löytyy entistä enemmän. Tällöin meidän on huolehdittava siitä, että potilaiden seuranta ja hoitomahdollisuudet yltyvät EU-maiden kärkitasolle. Ongelman ratkaisu edellyttää valtakunnallista konsensusta.

Diagnoosiin pääsy Gaucherin taudissa voi olla vaikea sairauden harvinaisuuden sekä oireiden epäspesifisyyden, niukkuuden tai puuttumisen takia. Diagnoosi perustuu vähentyneen beetaglukosidaasiaktiivisuuden osoittamiseen. Kuvaamme OYS:ssa yli kymmenen vuotta sitten entsyymimäärityksen perusteella diagnosoidun ensimmäisen potilaamme ja hoidossamme olevat neljä muuta potilasta, joilla on tyypin 1 Gaucherin tauti. On toivottavaa, että tauti tulisi laajemmin tunnetuksi, koska siihen on olemassa spesifinen entsyymikorvaushoito ja substraattia vähentävä hoito.

## Ei-neurologiset oireet ja löydökset

Gaucherin taudin alkuoireina voivat olla väsymys, verenvuototaipumus, kasvun hidastuminen, luusto- ja nivelkiput ja spontaanit murtumat. Tyypin 1 taudin oireet saattavat tulla esille varhaislapsuudessa tai vasta myöhäsiässä erityisesti N370S-mutaation yhteydessä. Vuototaipumus voi ilmetä esimerkiksi tavallisesta poikkeavina verenvuotoina nenästä, pikkutraumoina tai hampaanpoiston yhteydessä. Lääkäri saattaa tutkituttaa tällöin aluksi veren kuvan ja hyytymistekijät hematologisen syövän ja verenvuototaudin osoittamiseksi tai pois sulkemiseksi. Keuhkosairaus on harvainen, mutta voi ilmetä missä iässä tahansa pulmonaalihypertension, interstitiaalifibroosina tai hepatopulmonaalisyndroomana. Potilaan iho voi olla kalpea, pigmentoitunut ja mustelmainen. Vatsa saattaa turvota pernan ja maksan suurenemisen vuoksi. Splenomegalia on alussa oireeton, mutta perinaifarktiti aiheuttavat ylivatsakipukohtauksia.

*Luusto-oireita ja -löydöksiä* esiintyy tyypin 1 taudissa jopa 80 %:lla potilaista, ja niitä tavataan myös tyypissä 3 (Erikson 1986). Muutok-



**KUVA 2.** Gaucherin soluja luuydinbiopsiassa. Solut ovat kookkaita, ja niissä on eksentrisen tuma ja rypistynyttä silkkipaperia muistuttava runsas vaalea sytoplasma.

**TAULUKKO 1.** Gaucherin taudin luokittelu.

Ominaisuus	Tyyppi 1	Tyyppi 2	Tyyppi 3
Esiintyvyys	1/60 000–200 000	alle 1 : 100 000	alle 1 : 50 000–100 000
Alkamisikä (v)	yli 1	alle 1	2–20
Hepatosplenomegalia	+ → +++	±	+ → +++
Luustotauti	- → +++	-	- → +++
Keskushermostotauti	-	+++	+ → ++
Keuhkosairaus	- → +++	+++	+ → +++
Odotettu elinaika (v)	normaali	alle 3	alle 20–30

- = negatiivinen tai puuttuu, + = lievä, ++ = kohtalainen, +++ = voimakas tai vaikea

set alkavat usein lannerangasta ja leviävät alaraajoihin useammin kuin yläraajoihin ja proksimaaliosiin aikaisemmin kuin distaaliosiin. Radiologisesti todettavista luustomuutoksista huolimatta osa potilaista on oireettomia; osalle taas tulee kovia luustokipuja ja murtumia ja kasvu saattaa pysähtyä. Luukriisillä tarkoitetaan akuuttia kovaa luukipua, jonka yhteydessä luukalvon alle kertyy nestettä. Tämä näkyy luukalvon kohoamisena röntgenkuvassa, laskon suurenemisena ja leukosytoosina. Luukriisi muistuttaa osteomyeliittiä ilman toksemiaa ja positiivisia veriviljelylöydöksiä.

Tavallisen luukuvauksen herkkyys löytää muutoksen on vain 30–40 %. Natiivikuvissa varhainen tyypillinen muutos näkyy erlenmeyerpullon muotoisena epämuodostumana reisiluun distaalipäässä, joka laajenee samalla, kun reisiluun keskiosa kapenee (kuva 3). Alussa voi tulla esiin osteopeniaa ja paikallisia kirkastumia, myöhemmin erittäin kivuliasta osteonekroosia reisi- ja olkaluiden päissä ja nikamissa sekä osteoskleroosia ytimessä ja nivelten lähellä (Wenstrup ym. 2002).

Magneettikuvaus on herkin kuvantamismenetelmä. Gaucherin solujen luuydininfraatille on tyypillistä signaali-intensiteetin heikkeneminen T1- ja T2-painotteisissa kuvissa (kuva 4). Luuytimen rasvan kvantitatiivista määrittämistä magneettitutkimuksella voidaan käyttää hyväksi hoidon aloittamisessa ja hoitotulosten seurannassa (Maas 2002).

**Hematologiset muutokset** johtuvat Gaucherin solujen luuydininfraatiosta ja hypersplenismistä. Potilaille kehittyy normokrominen normo-

syyttinen anemia, leukopenia, trombosytopenia tai näiden yhdistelmä. Myös koagulopatiaa, mm. tekijöiden VIII, IX, XI ja von Willebrandin tekijän puutetta on kuvattu (Hollak ym. 1997, Charrow ym. 2000). Aikuisilla tyyppin 1 tautia sairastavilla on todettu tavallista useammin hypergammaglobulinemiaa ja monoklonaalista gammapatiaa. Niiden otaksutaan johtuvan Gaucherin solujen aiheuttamasta immuunijärjes-



**KUVA 3.** Reisiluun alaosa on paksuuntunut erlenmeyerpullon muotoiseksi.



**KUVA 4.** Reiden patologinen luuydin näkyy tavallista tummempänä T1-painotteisessa magneettikuvassa.

telmän kroonisesta stimulaatiosta (Cox ja Schofield 1997). Monoklonaaliseen gammapatiaan on liittynyt lisääntynyt lymfoproliferatiivisten sairauksien, amyloidoosin ja hepatooman riski (Hollak 2003).

## Diagnostiikka

Leukosyyttien beeta-glukosidaasiaktiivisuuden vähenemistä 30 %:iin normaalista pidetään Gaucherin taudin tärkeimpänä diagnostisena löydöksenä (Beutler ja Kuhl 1970, Beutler ja Saven 1990). Diagnoosi voidaan tehdä myös ihobiopsianäytteen fibroblastiviljelystä tai lapsiveden soluviljelystä sikiöaikana. Koska sairauden ilmiasu vaihtelee samassakin perheessä, entsyymimääritys kannattaa tehdä potilaan sisaruksille riippumatta siitä, onko heillä oireita vai ei. Vaikka entsyymiaktiivisuus on kantajilla yleensä puolet normaalista, se ei kuitenkaan osoita luotettavasti kantajuutta. Potilaan entsyymiaktiivisuuden perusteella ei myöskään ole mahdollista määrittää sairauden ennustetta.

Gaucherin solut ovat tunnistettavissa valomikroskopiolla luuydinaspiraattista tai biopsianäytteestä ja tarvittaessa löydös voidaan varmistaa elektronimikroskopiolla. Soluja saattaa olla suhteellisen vähän, minkä takia ne voivat jäädä havaitsematta, ellei näyte ole edustava tai sitä ei tutkita huolellisesti. Heterotsygoottisilla kantajilla Gaucherin soluja ei ole. Ongelmia saattavat tuottaa valomikroskopiassa myös pseudo-Gaucherin-solut. Niitä voidaan todeta silloin, kun globosidien suuri määrä fagosytoivissa soluissa ylittää niiden normaalin kyvyn hydrolysoida tätä glykolipidiä, kuten esimerkiksi kroonisessa myelooisessa leukemiassa, lymfoomissa ja myeloomassa (Beutler ja Saven 1990).

Viskeraalisten muutosten diagnostiikkaan suositellaan pernan ja maksan volymetrasta magneettitutkimusta tai tietokonetomografiaa. Luustomuutokset todetaan kuvantamalla selkäranka, reidet ja oireiset luut natiiviröntgenkuvauksella ja magneettitutkimuksella. Luuston tiheysmittauksesta on hyötyä. Aikuispotilaille kannattaa teettää diagnoosivaiheessa pulmonaalihypertension osoittamiseksi tai pois sulkemiseksi sydämen kaikututkimus, EKG-rekisteröinti ja thorax-röntgenkuvaus.

DNA-analyysiä käytetään potilaan mutaatioiden selvittämiseksi (Koprivica ym. 2000). Genotyypitys antaa varman diagnoosin mutta ei ehkä paljasta sairauden vaikeutta eikä etenemistä eikä korreloi fenotyyppiin. Neurologisesti oireettomille potilaille genotyypityksestä on kuitenkin hyötyä myöhemmin ilmaantuvien neurologisten löydösten ennustajana: N370S on yleisin mutaatio, ja jos se esiintyy toisessa tautialleelissa, kysymyksessä on tyyppin 1 tauti, jossa neurologiset komplikaatiot ovat epätodennäköisiä. Toisaalta kaikille L444P-mutaation suhteen homotsygoottisille potilaille kehittyä neurologisia oireita ja löydöksiä (Beutler ja Grabowski 2001). Lisäksi tiedetään, että kaksi kolmasosaa N370S-mutaation suhteen homotsygooteista on oireettomia, joten he eivät ehkä koskaan päädy lääkärin seurantaan. Mutaatiotutkimusta suositellaan potilaan vanhemmille ja sisaruksille, jotta oireettomat potilaat ja kantajat löytyisivät ja jotta voitaisiin arvioida lasten sairastumisriskiä.

## Seuranta

Gaucherin soluista on eristetty hydrolaasient-syymi kitotriosidaasi (Boot ym. 1995). Seerumin kitotriosidaasiaktiivisuudet todettiin Aertsin ja Hollakin (1997) tutkimuksessa oireisilla Gaucher-potilailla 600 kertaa suuremmiksi kuin verrokeilla. Seerumin kitotriosidaasiaktiivisuuden katsotaan korreloivan Gaucherin solujen kokonaismäärään elimistössä, minkä takia tämän entsyymin määrittystä on alettu käyttää lisäkriteerinä hoidon aloitusta harkittaessa sekä taudinkulun ja hoitovasteen seurannassa (Hollak ym. 2001). Kyseisen entsyymin suurentunut aktiivisuus ei ole Gaucherin taudille spesifinen, vaan sitä todetaan mm. useissa kertymäsaairauksissa, minkä takia sitä käytetään näiden sairauksien seulontaan. On huomioitava, että kitotriosidaasigeenissä on todettu mutaatio 6 %:lla väestöstä, ja niissä tapauksissa entsyymiaktiivisuus ei ole mitattavissa. Merkkiainetta CCL 18 esiintyy kaikilla Gaucher-potilailla, ja se korreloi elinten viskeraaliseen tilavuuteen ja muihin biomarkkereihin (Boot ym. 2004). Uusien merkkiaineiden löytämistä erityisesti luunekroosien enustamiseksi ja luustotaudin seuraamiseksi pidetään tärkeänä. Lymfoproliferatiivisten tautien ja amyloidoosin riskiä ajatellen suositellaan myös seerumin ja virtsan immunofiksaatiota. Seurannassa käytetään samoja kuvantamismenetelmiä kuin diagnostiikassa.

Gaucher-potilasrekisterin kansainvälinen koordinaattoriryhmä julkaisi äskettäin yksityiskohtaiset suositukset aikuisten taudin arvioinnista ja seurannasta (Weinreb ym. 2004). Vastaavat suositukset lasten tyyppin 1 osalta julkaisiin myös viime vuonna (Baldellou ym. 2004, Grabowski ym. 2004).

## Taudin luonnollinen kulku, hoidon aloittamisen aiheet ja ennuste

Koska tyyppien 1 ja 3 tautien luonnollista kulua ei tunneta ja joillakin henkilöillä esiintyy beetaglukosidaasin puutosta ilman oireita ja vähäisin löydöksin, ei ole muodostunut konsensusista hoidon aloittamisen kriteereistä. Oireista

luustotautia, oireista splenomegaliaa, anemiaa ja trombosytopeniasta johtuvia verenvuotoja on pidetty hoidon aiheina (Mistry ja Abrahamov 1997). Hollantilaiset ovat lisänneet aloitusindikaatioiksi magneettitutkimuksessa todettavan luuytimen rasvafraktion pienenemisen alle puoleen ja kitotriosidaasiarvon yli 15 000 nmol/ml/h (Aerts ja Hollak, henkilökohtainen tiedonanto). Potilaat voivat kuolla ennen aikaansa luusto- tai verenvuototaudin komplikaatioihin, infektoihin tai pulmonaalihypertensioon (Maaswinkel-Mooij ym. 2000).

## Hoito

Entsyymikorvaushoito on mullistanut tyyppin 1 tautia sairastavien ennusteen. Vuodesta 1990 lähtien potilaita hoidettiin istukkaperäisellä algluseraasilla. Vuonna 1994 saatiin käyttöön rekombinaatiotekniikalla valmistettu beetaglukosidaasi imigluseraasi. Suoneen annettu entsyymi ei läpäise veri-aivoestettä eikä paranna neurologisia oireita. Toisaalta potilaiden vaste hoitoon vaihtelee: toiset reagoivat nopeasti, toisille vaste tulee hitaasti. Hoitoannoksen suuruus ja antotaajuus vaihtelevat suuresti (Beutler ja Grabowski 2001). Yleensä hoito annetaan kahden viikon välein, mutta annos tulisi räätälöidä säännöllisin välein hoitovasteen mukaan yksilöllisesti. Gaucher-rekisterin yli 1 000 potilaan aineiston mukaan entsyymikorvaushoidolla hemoglobiini-pitoisuus on suurentunut normaaliksi kahdessa vuodessa ja trombosyyttimäärä lisääntynyt kuudessa kuukaudessa, osalla aina viiteen vuoteen asti, samalla kun maksa ja perna ovat pienentyneet 20–30 % 1–2 vuodessa. Entsyymikorvaushoito vähensi luustokipua Pollin ym. (2002) aineistossa puolella potilaista toisena hoitovuonna ja esti luustokriisin uusiutumisen lähes kaikilla (Weinreb ym. 2002). Luuntiheyden kasvu vaati 3–4 vuoden hoidon (Poll ym. 2002). Toisaalta muodostuneet luustokomplikaatiot voivat jäädä pysyviksi. Hoidon haittavaikutuksena saattaa ilmetä allergisia oireita. Entsyymihoito on ainakin teoriassa elinikäinen ja erittäin kallista, mikä on estänyt sen profylaktista käyttöä.

Utenua hoitomuotona on äskettäin tullut käyttöön substraattia vähentävä hoito. Se es-

tää glukosyyliTRANSFERAASIA, joka katalysoi glukoserebrosidien muodostumista. Tällöin potilaan jäljellä oleva beetaglukosidaasiaktiivisuus voisi riittää hajottamaan substraatin (Cox ym. 2000). Miglustaatti on oraalisesti aktiivinen iminosokeri, joka vähentää substraattia ja läpäisee veri-aivoesteen. Sen käyttöaiheeksi on hyväksytty aikuisilla lievä tai keskivaikea tyypin 1 tauti, johon entsyymihoido ei sovi tai ei auta maksimiannoksillakaan. Tämä hoito on parantanut veriarvoja ja vähentänyt hepatosplenomegaliaa merkittävästi kolmen vuoden seurannassa (EWGGD 2003). Muutokset tulevat yleensä hitaammin kuin entsyymihoidossa. Hoidon haittavaikutuksina voi esiintyä ripulia, laihtumista, vapinaa ja perifeeristä neuropatiaa. Hoidon aikana on käytettävä raskaudenehkäisyä.

Luuytimensiirtoja on käytetty tyyppien 1 ja 3 taudin hoitoon (Ringden ym. 1995). HLA-identtiseltä sisarusluovuttajalta suoritettuun siirtoon liittyy kuitenkin noin 10 %:n kuolleisuus, ja se saattaa lisääntyä 2–3-kertaiseksi, jos kysymyksessä on rekisteriluovuttaja. Tämän sekä siirtoon mahdollisesti liittyvien käänneishyljintäongelmien ja entsyymikorvaushoidon takia siirtojen asema on kiistanalainen. Kantasolusiirtoon voitaneen ryhtyä, jos tilanne on henkeä uhkaava.

Geeniterapiassa hematopoiettiseen kantasoluun siirretään glukosidaasigeeni, minkä jälkeen kantasolut siirretään takaisin potilaaseen. Yhdysvalloissa geeniterapiaan perustuvia tutkimus- ja hoito-ohjelmia on jo meneillään. Niillä voidaan palauttaa pienentyneet entsyymiaktiivisuus, ja sairauden oireet ja löydökset vähenevät, jos hoito aloitetaan aikaisin (Sands 2004). Tulevaisuuden tavoite on pysyvä paraneminen.

Oireenmukaisena hoitona potilaita on nesteytetty ja perna- ja luustokipujen yhteydessä heidät on immobilisoitu ja heille on annettu kipulääkitystä. Yksittäiset potilaat ovat hyötäneet bisfosfonaateista (Wenstrup ym. 2004), ja niiden

käytöstä on meneillään lumekontrolloituja tutkimuksia.

Potilaan oireet ja löydökset kirjataan sairauskertomukseen ja kansainväliseen tiedostoon diagnoosivaiheessa ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin hoidon jatkuessa. Koska kyse on harvinaisen sairauden erittäin kalliista ja mahdollisesti elinikäisestä hoidosta, joka vaatii monipuolista ja syvällistä asiantuntemusta, päätös hoidon aloittamisesta ja ohjeistuksesta on syytä keskittää yhteen yliopistolliseen keskussairaalaan aikaisemmin mainittujen kriteerien mukaan. Lysosomitautia hoitavien yliopistosairaalalääkäreiden neuvottelussa helmikuussa 2005 sovittiin yksimielisesti, että kokemukset Gaucherin taudin hoidosta kerätään OYS:aan, koska Suomen tiedossa olevista yhdeksästä Gaucher-potilaasta neljä on jo vuosien ajan ollut siellä hematologioidossa. OYS:ssa toimii professori Markku Savolaisen johtama tämän taudin asiantuntijaryhmä. Hoidon tulokset arvioidaan vuosittain valtakunnallisesti, ja samalla päätetään hoidon jatkamisesta. Yksittäisten potilaiden hoito on syytä keskittää edellä mainituilla perusteilla toistaiseksi yliopistollisiin ja keskussairaaloihin.

## YDINASIA T

- **Beetaglukosidaasin perinnöllinen puute panee monosyytit ja makrofagit varastoimaan glukoserebrosidia Gaucherin soluina, jotka aiheuttavat kertyessään monielinvaurion.**
- **Oireet johtuvat anemiasta, verenvuototaipumuksista sekä luusto- ja pernakivuista ja ovat harvinaisissa alatyypeissä myös keskushermostoperäisiä.**
- **Diagnoosi perustuu beetaglukosidaasin aktiivisuuden määrittämiseen.**
- **Tautiin on spesifinen entsyymikorvaushoito ja substraattia vähentävä hoito.**

**TAULUKKO 2.** Omien potilaidemme piirteitä.

Ominaisuus	Potilas				
	1	2	3	4	5
Diagnosointi-ikä (v)	18	32	21	6	4
Sukupuoli	nainen	nainen	nainen	tyttö	poika
Hemoglobiini (g/l)	117	128	117	90	100
Trombosyytit ( $\times 10^9/l$ )	70	100	28	110	125
Pernan pituus (cm)	18	14	25	14	12
Vuototaipumus	B-TromAb <sup>1</sup>		B-TromAb <sup>1</sup>	vWF, Rco:n <sup>2</sup> ja F V:n <sup>3</sup> arvot pienentyneet	vWF, Rco:n <sup>2</sup> arvo pienentynyt
Luusto-oireet ja -löydökset					
kipu	+	+	-	+	+
natiiviröntgen	+	-	-	+	-
magneetti	+	+	+	+	+
Aika tutkimuksiin tulosta diagnosoisiin (kk)	1	3	117	57	17
Entsyymihoito	-	-	+	+	+

<sup>1</sup> Trombosyyttien autovasta-aineet<sup>2</sup> Von Willebrandin tekijän ristoseitiinikofaktorin määrittystulos positiivinen<sup>3</sup> Hyytymistekijä VViitealueet: hemoglobiinipitoisuus 117–155 g/l (aikuiset naiset), 110–139 g/l (kuusivuotiaat), 106–136 g/l (nelivuotiaat); trombosyyttimäärä 150–360  $\times 10^9/l$ 

## Omat potilaat

Hoidossamme olevista viidestä potilaasta (taulukko 2) kolme on aikuisia ja kaksi lapsia. Kaikkien beetaglukosidaasiaktiivisuus on ollut vähäinen. Heiltä on tutkittu vain yleisimmän N370S-mutaation esiintyminen. Tämä mutaatio todettiin kaikilla. Koko geenii ei sekvensoitu, joten toinen tautialleeli jäi tuntemattomaksi. Kuvaamme seuraavassa yhden aikuispotilaan (potilas 1) ja yhden lapsipotilaan (potilas 4).

Potilas 1. Kahdeksantoistavuotias kioskimyyjä, jolla oli esiintynyt kouluaikana spontaania mustelmataipumusta, lähetettiin huhtikuussa 1994 OYS:n sisätautiklinikkaan trombosytopenian ( $70 \times 10^9/l$ ) ja hampaita harjatta ilmaantuneen verenvuodon takia. Tulovaiheessa hemoglobiinipitoisuus oli 117 g/l. Perusverokuva ja erityylaskennan tulos olivat normaalit, samoin maksa- ja munuaisfunktio tutkimusten tulokset, lasko ja CRP-pitoisuus. Trombosyyttien pinnalla havaittiin IgG-vasta-aineita. Pernan pituus oli kaikututkimuksen mukaan 18 cm. Luuytimen aspiraatio- ja biopsianäytteessä havaittiin selvä suurikokoisten solujen infiltraatio, joka muistutti Gaucherin soluja. Näiden vaalea sytoplasma muistutti rutistettua silkkipaperia. Elektronimikroskopialöydös tuki käsitystä. Leukosyyttien beetaglukosidaasin aktiivisuus oli 4 %, lymfosyyttien 10 % ja fibroblastien 28 % normaalista. Tämä varmisti Gaucherin taudin diagnoosin. DNA-analysissä todettiin tyyppiin 1 liittyvä mutaatio N370S, minkä suhteen tutkittava on heterotsygootti. Natiiviröntgenkuva osoitti reisiluitten distaalisten diafyysien paksuuntuneen erlenmeyerpullon muotoisiksi (kuva 3).

Magneettitutkimuksessa luuydin näkyi olkavarsien, lannepöydien, lantion, reisien ja säären yläkolmannesten alueella kauttaaltaan patologisen tummana (kuva 4). Koska potilas selviytyi hyvin, häntä päätettiin jäädä seuraamaan ilman hoitoa.

Seuraavien kahden vuoden aikana potilaalla alkoi ilmetä kohtauksittain vasemman kylkikaaren alla kipua, johon lepo auttoi. Pitkään seisoessa kipua ilmaantui myös toiseen lonkkaan ja molempiin sääriin. Tämän kivun takia potilas joutui luopumaan seisomatyöstä ja hänet koulutettiin uudelleen. Hänelle ehdotettiin istukkaperäistä entsyymikorvaushoitoa, mutta potilas kieltäytyi siitä, koska halusi tulla raskaaksi ja kyseistä hoitoa pidettiin mahdollisesti sikiövaurioita aiheuttavana. Potilas synnytti vuosina 1997, 1999 ja 2001. Hänen mielestään kaikki oireet hävisivät raskauden aikana. Synnytykset sujuivat alateitse ongelmitta lukuun ottamatta ensimmäisellä kerralla kahden punasolulyksikön siirron vaatinutta verenvuotoa ja lapsivuodekuumetta. Kymmenen vuoden seuranta-aikana seerumin kitotriosidaasiaktiivisuus on pysynyt tasaisen suurena (11 160–14 256 nmol/ml/h). Viimeisissä määrityksissä hemoglobiinipitoisuus oli 120 g/l, leukosyyttimäärä  $4,4 \times 10^9/l$  ja trombosyyttimäärä  $75 \times 10^9/l$ . Natiiviröntgen- ja magneettikuvauslöydökset sekä luuntiheysmittausten tulokset eivät ole edenneet. Seerumin kalsiumpitoisuus ja kollageeniainevaihdunnan merkkiaineet prokollageeni I:n karboksiterminaalinen propeptidi (PICP) ja prokollageeni I:n karboksiterminaalinen telopeptidi (ICTP) ovat pysyneet viitealueella, mutta D-vitamiinipitoisuudet ovat pienet, minkä takia aloitettiin D-vitamiinihoito. Potilas on oireeton, harrastaa liikuntaa ja työskentelee sihteerinä.

Potilas 4 on tyttö, joka tuotiin vuoden ja kolmen kuukauden iässä OYS:n lastenkliniikkaan. Tällöin todettiin raudanpuuteanemia, joka korjaantui rautahoidolla. Sittemmin potilaalle kehittyi lievä trombosytopenia ( $75\text{--}125 \times 10^9/l$ ). Hänellä esiintyi mustelmia ja nenäverenvuotoja. Hyytymistekijä V:n arvo oli 54 % (viitealue 79–139 %) ja von Willebrandin tekijän arvo normaali. Kahden ja puolen vuoden iässä todettiin perna ja maksa suuiksi.

Neljän vuoden kahdeksan kuukauden iässä potilaalla esiintyi raajakipuja kävellessä. Vuototaipumus jatkui, ja von Willebrandin tekijän arvo todettiin pieneksi (vWF:RCo 52 %, viitealue 60–164 %). Diagnoosiksi tuli tyyppin 1 von Willebrandin tauti. Verenvuotoja esiintyi kuitenkin enemmän kuin kyseinen diagnoosi edellyttäisi. Potilaalla todettiin normokrominen normosyyttinen anemia (hemoglobiini-pitoisuus 90 g/l) ja trombosytopenia ( $110 \times 10^9/l$ ).

Viiden vuoden yhdeksän kuukauden iässä ilmeni ilmeni kipuja vasemman polven seudussa, jolloin todettiin vanha murtuma reisiluun distaalipäässä. Kolmen päivän kuluttua tästä potilas kaatui pyörällä ja sai reisiluun murtuman, joka hoidettiin leikkauksella. Luubiopsiassa todettiin luuytimen fibroosia. Tällöin pernan pituus oli 14,5 cm. Potilas oli kasvanut hyvin (pituus 0 SD, paino + 6 %).

Anamneesissa tuli esiin, että tytön serkulla (potilas 1) oli esiintynyt samantyyppisiä oireita ja hänellä oli jo aikaisemmin diagnosoitu Gaucherin tauti. Luuydintutkimuksestaan todettiin Gaucherin soluja, ja valkosolujen beetaglukosidaasiarvo oli alle 0,07 nmol/min / mg proteiinia ja ihon fibroblastien glukosidaasimäärä oli 22 % verrokin arvosta, joten diagnoosiksi varmistui Gaucherin tauti. Potilaalla todettiin tavallisin tyyppin 1 taudin mutaatio N370S, jonka suhteen hän on heterosyygootti. Raajojen magneettitutkimus osoitti luuytimen kauttaaltaan patologiseksi.

Potilaalle aloitettiin entsyymihoito, jota hän saa noin 22 yks/kg joka toinen viikko ihon alle. Muina lääkkeinä ovat D-vitamiini ja kalsium suun kautta. Potilaan yleisvointi on parantunut, ja hän käy koulua normaalisti. Seerumin kitotriosidaasiaktiivisuus on pienentynyt puoleen hoidon aikana (7344–3650 nmol/ml/h). Potilas on saanut entsyymihoitoa yhteensä viiden vuoden ajan. Verenvuototaipumusta ei ole enää, hyytymistekijäarvot ovat lähes korjaantuneet (tekijä V 65 %, viitealue 79–139 %, vWF:Rco 65 %, viitealue 60–164 %). Hemoglobiini-pitoisuus on 114 g/l, trombosyytti-arvo  $248 \times 10^9/l$ , valkosolut  $4,1 \times 10^9/l$  ja erittelylaskennan tulos normaali. Pernal koko on pienentynyt (pituus 10 cm), ja magneettikuvauksessa havaitut luustomuutokset ovat lievittyneet.

## Kirjallisuutta

- Aerts JMFG, Hollak CEM. Plasma and metabolic abnormalities in Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997;10:691–709.
- Baldellou A, Andria G, Campbell PE, ym. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr* 2004;163:67–75.
- Barneweld RA, Keijzer W, Tegelaers FPW, ym. Assignment of the gene coding for human  $\beta$ -glucocerebrosidase to region q21-q31 of chromosome 1 using monoclonal antibodies. *Hum Genet* 1983; 64:227–31.

## Lopuksi

Parantuneen diagnostiikan ansiosta Gaucherin tauti on tulossa tunnetuksi, ja kansainväliseen Gaucher-rekisteriin on ilmoitettu runsaat 3000 potilasta. Diagnoosi perustuu beetaglukosidaasin vähentyneeseen aktiivisuuteen, ja se voidaan varmistaa geenidiagnostiikalla. Toisaalta seerumin biomerkkiaineet, kuten kitotriosidaasi, auttavat seulonnassa ja taudinkulun seurannassa sekä magneettitutkimukset luustotaudin löytämisessä ja seurannassa.

Erotusdiagnoosissa myelooma on aikuisilla tavallisin huomioon otettava tauti. Gaucherin taudin oireista luustokipu ja väsymys sekä löydöksistä sytopeniat, murtumat, monoklonaalinen gammapatia ja Gaucherin solutkin muistuttavat myeloomaa ja siinä tavattavia pseudo-Gaucher-soluja. Kun vielä osalle Gaucher-potilaista kehittyy myelooma, saattaa epätyypillistä myeloomaa sairastavilta olla syytä määrittää beetaglukosidaasi. Lapsi- ja aikuispotilaat, joilla esiintyy epätyypillisiä verenvuotoja, voisivat myös hyötyä tästä määrittämisestä.

Spesifisellä entsyymikorvauksella ja substraattia vähentävällä hoidolla on saatu hyviä tuloksia silloin, kun potilaalla ei ole keskushermostotautia. Neurologisiin oireisiin ei ole parantavaa hoitoa. Hoitamattomille tyyppin 1 potilaille saatavaa kehittyä yllättäen aseptisia luunekrooseja ja murtumia. Hoito on hyvin kallista ja periaatteessa pysyvää, minkä takia hoitopäätökset ja -ohjeistus on syytä keskittää yhteen yliopistosairaalaan, ja tähän tehtävään on esitetty OYS:aa. Tästä ja hoidon rahoituksesta kannattaa sopia valtakunnallisesti pikimmiten, sillä Gaucher-potilailla on oikeus saada asianmukaista hoitoa ja lääkäreillä velvollisuus antaa sitä.

- Beutler E, Grabowski GA. Glugosyl-ceramide lipidoses: Gaucher disease. Kirjassa: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, toim. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Vol. III. 8. painos. New York: McGraw-Hill 2001, s. 3635–88.
- Beutler E, Kuhl W. The diagnosis of adult type of Gaucher's disease and its carrier state by demonstration of deficiency of  $\beta$ -glucosidase activity in peripheral blood leukocytes. *J Lab Clin Med* 1970;76:747–55.



- Beutler E, Saven A. Misuse of marrow examination in the diagnosis of Gaucher's disease. *Blood* 1990;76:646–8.
- Boot RG, Renkema GH, Strijland A, ym. Cloning of a cDNA encoding chitotriosidase, a human chitinase produced by macrophages. *J Biol Chem* 1995;270:26252–6.
- Boot RG, Verhoek M, de Fost M, ym. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood* 2004;103:33–9.
- Brady RO, Kenfer JN, Shapiro D. Metabolism of glycosphingolipids, 11: evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1965;18:221–5.
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, ym. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000;160:2835–43.
- Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillieres Clin Haematol* 1997;4:657–89.
- Cox T, Lachmann R, Hollak C, ym. Novel oral treatment of Gaucher disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet* 2000;355:1481–5.
- EWGGD (The advisory council to the European Working Group on Gaucher Disease). The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (miglustat) in the management of type I (non-neuronopathic) Gaucher disease: a position statement. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:513–26.
- Erikson A. Gaucher disease – Norrbottnian type (III). Neuropaediatric and neurobiological aspects of clinical patterns and treatment. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1986;326:1–42.
- Gaucher Registry, 2004. Internet-osoitteessa: [www.lsdregistry.net/gaucherregistry](http://www.lsdregistry.net/gaucherregistry).
- Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, ym. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004;163:58–66.
- Hollak CEM, Levi M, Berends F, Aerts JMFG, van Oers MHJ. Coagulation abnormalities in type I Gaucher disease are due to low-grade activation and can be partly restored by enzyme supplementation therapy. *Br J Haematol* 1997;96:470–6.
- Hollak CE, Maas M, Aerts JM. Clinically relevant therapeutic endpoints in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2001;24 Suppl 2:97–105.
- Hollak CEM. Immunoglobulin level abnormalities in type I Gaucher disease. *Clin Prospect* 2003;11:12–4.
- Koprivica VV, Stone DL, Park JK, ym. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am J Hum Genet* 2000;66:1777–86.
- Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol* 2002;75 Suppl 1:A13–24.
- Maaswinkel-Mooij P, Hollak C, van Eysden-Plaisier M, ym. The natural course of Gaucher disease in the Netherlands: implications for monitoring of disease manifestations. *J Inherit Metab Dis* 2003;23:77–82.
- Mistry PK, Abrahamov A. A practical approach to diagnosis and management of Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997;10:817–38.
- Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, ym. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004;41 Suppl 5:4–14.
- Poll LW, Maas M, Terk MR, ym. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. *Br J Radiol* 2002;75 Suppl 1: A25–36.
- Parkin JL, Brunning RD. Pathology of the Gaucher cell. *Prog Clin Biol Res* 1982;95:151–75.
- Ringden O, Groth CG, Erikson A, ym. Ten years' experience of bone marrow transplantation for Gaucher disease. *Transplantation* 1995;59:864–70.
- Sands M. Gene therapy. *Esitelmä, Annual Symposium on Lysosomal Storage Disorders. Madrid* 21.–23.4.2004.
- Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, ym. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002;113:112–9.
- Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, ym. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004;41 Suppl 5:15–22.
- Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol* 2002;75 Suppl 1:A2–12.
- Wenstrup RJ, Bailey L, Grabowski GA, ym. Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood* 2004;104:1253–7.

**TIMO TIMONEN, LL, erikoislääkäri**  
 timo.timonen@oulu.fi  
 OYS, sisätaudit  
 PL 20, 90029 OYS

**MERJA MÖTTÖNEN, dosentti, erikoislääkäri**  
 OYS, lapset ja nuoret  
 PL 23, 90020 OYS

**TAPIO NOUSIAINEN, dosentti, osastonylilääkäri**  
 KYS, sisätaudit  
 PL 1777, 70211 Kuopio

**RIITTA HERVA, dosentti, erikoislääkäri**  
 OYS, patologia  
 PL 50, 90029 OYS

**EEVA-RIITTA SAVOLAINEN, dosentti, osastonylilääkäri**  
 OYS, laboratorio  
 PL 500, 90029 OYS