

Gauchers sykdom

Diagnostikk, behandling og oppfølging

Per Ole Iversen, overlege ved avd. for blodsykdommer, Oslo Universitetssykehus,
Rikshospitalet

Dette notatet er ment som en veileder for leger involvert i behandlingen av voksne pasienter med Gauchers sykdom. Dette er en sjelden tilstand og antall pasienter i Norge er sannsynligvis lavt. Denne veilederen er basert på informasjon fra aktuell vitenskapelig litteratur (inkludert publikasjoner fra det internasjonale Gaucher-registeret) samt direkte kontakt med to ledende behandlingsinstitusjoner internasjonalt: Yale School of Medicine ved Yale universitetet i New Haven, USA (kontaktperson professor Pramod Mistry) og Gaucher Clinic, Hebrew universitetet i Jerusalem, Israel (kontaktperson professor Ari Zimran).

Iversen har ingen finansielle eller andre bindinger til industri eller private foretak. I tillegg til overlege-stillingen er han professor ved avd. for ernæringsvitenskap, Universitetet i Oslo.

1. Patogenese, inndeling og kliniske trekk

Gauchers sykdom (ICD 10-kode E75.2) skyldes mangel på enzymet glukocerebrosidase¹. Mutasjoner i det tilhørende genet (*GBA1*) på kromosom nr. 1 gir sykdommen som utviser autosomal recessiv arvegang. Per i dag er det påvist ca. 300 ulike mutasjoner i *GBA1* genet². Redusert aktivitet av enzymet fører til opphopning av sfingolipider i lysozymer, spesielt i mononukleære fagocytter som makrofager ("Gaucher-celler"). Det er særlig det lysozymale innholdet av sfingolipidet glukosylceramid som øker, men også andre sfingolipidformer er involvert, og det er ikke endelig kartlagt hvor mye de enkelte sfingolipidformene bidrar til sykdommens patogenese. Vi har ingen informasjon om utbredelsen av sykdommen i Norge, men basert på internasjonale data kan det anslås til om lag 30-50 pasienter³.

Vanligvis deles Gauchers sykdom inn i tre hovedformer⁴:

Type 1 (hovedsakelig ikke-nevropatisk sykdom)

Dette er den vanligste (> 90%) formen i den vestlige del av verden inkludert Norge. Symptomer inntreffer gjerne i ung, voksen alder. Det er vesentlig skjelettet og de retikuloendoteliale organer (beinmarg, lever og milt) som affiseres. Progresjonen er variabel. Forventet levealder er nær normal. Oppgitt forekomst på verdensbasis varierer fra 1/40.000 til 1/100.000, men er ca. 100 ganger større blant Ashkenazi-jøder⁴.

Type 2 (fulminant nevropatisk sykdom)

Den akutte, sentralnervøse formen (bl.a. med hydrops fœtalis, strabisme, trismus) rammer spedbarn, progredierer hurtig og er fatal i spedbarnsalder. Disse pasientene utgjør om lag 1% av alle pasienter med Gauchers sykdom¹.

Type 3 (kronisk nevropatisk sykdom)

Den juvenile, sentralnervøse formen (bl.a. med myoklone kramper, mental retardasjon) rammer hyppigst barn og ungdom. Progresjonen er variabel. Skjelett, beinmarg, milt og lever kan også affiseres. Forventet levealder er sterkt redusert og de fleste dør i barne- eller tidlig voksenalder. Disse pasientene utgjør om lag 5% av alle pasienter med Gauchers sykdom⁵.

I følge det internasjonale Gaucher-registeret så var forekomsten av de ulike organmanifestasjoner ved diagnosetidspunkt hos alle former av Gauchers sykdom slik:

- 85% har splenomegali
- 63% har anemi
- 34% har trombocytopeni
- 68% har osteopeni
- 55% har frakturer
- 14% har skjelettsmerter
- 36% er vekstretardert

Fordi type 1 dominerer i Norge og pga. mangel på effektiv behandling mot type 2 og 3, vil denne veilederen fokusere på type 1. Mistenker man type 2 eller 3 hos pasienter bør man kontakte institusjoner med erfaring i Gauchers sykdom hos barn direkte (f. eks. via det internasjonale Gaucher-registeret: <https://www.registrynxt.com/Gaucher/Pages/Home.aspx>) som har erfaring i utredning og behandling av disse.

Type 1 karakteriseres særlig av symptomer fra beinmarg og/eller skjelettet, noe som delvis forklares ved infiltrasjonen av makrofager med lysozymal sfingolipidopphopning. Det er holdepunkter for at også andre og mer spesifikke immunologiske mekanismer er involvert i patogenesen ved Gauchers sykdom⁶. I beinmargen fører dette til redusert blodcelledannelse og dermed risiko for anemi, blødningstendens og/eller infeksjonstilbøyelighet. Økt nedbrytning av erytrocytter/trombocytter kan medføre forstørret milt og/eller lever. Affeksjon av skjelettet gir seg utslag i avaskulær nekrose, osteopeni og økt frakturfare samt vekstretardasjon hos barn/unge⁷. Det er særlig skjelettplagene som gir forringet livskvalitet hos Gaucher-pasientene⁸. I sjeldne tilfeller kan man se alvorlig nedsettelse av lungefunksjonen.

En rekke mutasjoner kan forårsake type 1 varianten. Homozygoti for punktmutasjonen N370S er vanligst og utgjør omtrent 70% av sykdomstilfellene. Det er ingen sikker assosiasjon mellom geno- og fenotype hos den enkelte pasient, slik at to pasienter med samme mutasjon kan ha vidt forskjellige sykdomsforløp.

2. Diagnostikk og utredning

Den største utfordringen i diagnostikken av Gauchers sykdom er nok at man overveier muligheten. Særlig gjelder dette ved beinmargssvikt og skjelettsmerter der differensialdiagnosene ofte er mange og varierte. En god håndtering av Gaucher pasientene vil ofte fordre samarbeid mellom flere ulike spesialister, bl.a. indremedisinere/hematologer, lab. leger, radiologer, ortopeder, gynekologer og pediatere.

Familieanamnese: Viktige stikkord her er hva slags symptomer pasienten opplever, og det er viktig med en målrettet utspørring av typiske plager ved Gauchers sykdom (f. eks. tegn på beinmargssvikt, knokkelsmerter). Man bør også avklare etnisitet (f. eks. Ashkenazi-jøder) og om andre i familien har hatt samme problemer.

Klinisk undersøkelse: Det bør gjøres en vanlig klinisk undersøkelse inkludert en orienterende nevrologisk status. Se spesielt etter blødningstegn og forstørret milt og lever. Hos barn er det viktig å fastslå om det foreligger vekstretardasjon (vekstkurve).

Blodprøver: Hjørnesteinen i diagnostikk av Gauchers sykdom er måling av aktiviteten til enzymet glukocerebrosidase i leukocytter. Dette utføres p.t. ikke i Norge. Vi får utført målingene ved avd. *Klinisk kemi, Bruna Stråket 16, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg, Sverige* (se vedlegg). Det anbefales i dag også at pasientene blir genotypet fordi noen genotyper indikerer type 1 (f. eks. N370S), mens andre er assosiert med type 2/3 (f. eks. L444P). Dette kan også gjøres ved Klinisk kemi, neurokemi ved Sahlgrenska Universitetssjukehuset.

- Det bør tas et utvidet blodprøvesett med tanke på beinmargsfunksjon (hemoglobin, retikulocytter, leukocytter med differensialtelling, plater), leverfunksjon (ASAT, ALAT, ALP, GT, bilirubin) og nyrefunksjon (kreatinin), fastende blodglukose og HbA1c i tillegg til serum elektroforese.
- For å utelukke andre årsaker til eventuell beinmargssvikt anbefales det å ta blodutstryk, hemolyseparametre (LD og haptoglobin), og ferritin, transferrinmetning samt løselig transferrinreseptor.

- Blant biomarkører er det mest aktuelt å måle både chitotriosidase og kjemokinet CCL 18 (noen har genetisk betinget mangel på chitotriosidase). Begges disse kan måles ved Sahlgrenska Universitetssjukehuset.

Beinmargsprøve: Nyttien av beinmargsprøve er noe omstridt. Tilstedeværelse av Gaucher-celler i beinmargen er ikke tilstrekkelig til å fastsette Gaucher diagnosen fordi Gaucher-celle-liknende celler (pseudo-Gaucher-celler) også kan ses ved andre tilstander (f. eks. maligne blodsykdommer). Derimot kan en slik prøve være viktig i differensialdiagnostiske overveielser og bør inngå som ledd i utredningen av beinmargssvikt. Det bør da tas beinmargsbiopsi og beinmargsaspirat.

Billeddiagnostikk: Det bør gjøres helkroppsmåling av mineraltetthet (DEXA) samt MR (helst) eller CT av lumbosakralcolumna og begge lårbein. Avhengig av lokalisasjonen til eventuelle knokkelsmerter kan man også undersøke andre deler av skjelettet. Det er også nyttig å få et objektivt mål på milt- og leverstørrelse.

3. Behandling

Når diagnosen Gauchers sykdom type 1 er fastsatt, bør man ta stilling til om det foreligger behandlingsindikasjon. Det er ingen klare kriterier, men følgende momenter kan være nyttige å overveie:

- Lett anemi som ikke gir særlige plager (Hb > 10,5 g/dl) fordrer neppe behandling.
- Lett trombocytopeni uten økt blødningsrisiko (trombocytter > 50-75 x 10⁹/l) fordrer neppe behandling.
- Ingen smerter fra skjelettet og ingen billedverifiserte funn fordrer ingen behandling.
- Man bør være mer aggressive hos barn som har skjelettplager, av hensyn til mulig vekstretardasjon.

Varigheten av behandling er også gjenstand for diskusjon, men det er nok lite sannsynlig at de som først har startet behandling noen gang vil kunne slutte permanent.

Medikamentell behandling:

Ved oppstart av behandling er førstevalget enzym-substitusjon gitt intravenøst. Dette er dyrt⁹. For de fleste pasienter med hematologiske manifestasjoner er dette god behandling¹⁰. Det har ofte vært vanlig å starte med 60 IE/kg hver annen uke. Det har vært hevdet at startdosen bør være lavere, f. eks. 30 IE/kg, pga. mulig økt risiko for kreftutvikling¹¹. Dette er imidlertid ikke vist i noen studie, og generelt er enzymtilskudd nokså sikker behandling^{12;13}. Nyere data tyder på at lavere dose enn 60 IE/kg annenhver uke kan gi fullgod respons¹⁴. Det er derfor rimelig å starte med 30 IE/kg annenhver uke. Det har vært hevdet at behandling av skjelettplager krever høyere dosering enn hva som gir effekt på beinmargssvikt og hepatosplenomegali¹⁵. Avhengig av effekt kan man senere redusere dosen eller gi det hver tredje uke. De vanligste bivirkningene omfatter knokkelsmerter, hodepine, svimmelhet, magesmerter og hudutslett. Allergiske reaksjoner er sjeldne.

Per i dag er to rekombinante preparater tilgjengelig i Norge: Imiglukerase («Cerezyme») og velaglukerase alfa («VPRIV»). Man har lengst erfaring med imiglukerase, men p.t. oppfattes de to preparatene som likeverdige med hensyn til

effekt og bivirkningsprofil ved ikke-nevrologisk sykdom, dvs. særlig ved type 1¹⁶. Ingen av preparatene penetrerer blod-hjernebarrieren. Derfor er de nokså uegnet til behandling av de nevrologiske trekkene ved sykdomstypene 2 og 3. Utgifter til begge preparater dekkes av NAV etter søknad om individuell godkjenning paragraf 3B. I følge Felleskatalogen 2014 koster 400 IE «Cerecyme» 13.464,20; prisen på 400 IE «VIPRIV» er 18.850,40. Dersom pasientene skal sette enzym selv så kan man søke om stønad fra NAV til utstyr for slik infusjon (se: <http://www.behandlingshjelpemidler.no>).

Målet med behandlingen er å (i) normalisere Hb-konsentrasjonen, (ii) heve trombocyttkonsentrasjonen slik at blødningsfare minimeres, (iii) redusere splenomegali slik at miltstørrelsen ikke overstiger 2-8 ganger øvre referanseverdi, (iv) redusere hepatomegali slik at leverstørrelsen ikke overstiger 125% av øvre referanseverdi, (v) unngå skjelettsmerter/frakturer, og (vi) unngå vekstretardasjon hos barn/unge¹⁷. Det kan ta opptil 1-2 år å oppnå målene (i-v) og opp mot 3 år for å oppnå mål (vi).

Ved behandlingssvikt med enzymsubstitusjon bør man (i) vurdere å øke dosen opp mot 60 IE/kg, (ii) skifte enzympreparat, eller (iii) prøve substrathemmer. Det er også mulig å få måle blokkerende antistoffer rettet mot enzym (gjøres bl.a. av Sanofi). Dersom man ikke oppnår tilstrekkelig effekt med enzym-substitusjon eller pasienten av andre årsaker ikke kan nyttiggjøre seg enzymbehandling, er substrathemmer et alternativ. Hensikten er å forhindre opphopningen av lysozymale sfingolipider ved å blokkere aktiviteten til glukocerebrosid syntase, det første enzymet i syntesen av de fleste glykolipider. I Norge selges preparatet miglustat («Zavesca») i tablettform. Startdoseringen er 100 mg 3 ganger daglig. En rekke nokså plagsomme bivirkninger er knyttet til preparatet, bl.a. diare, magesmerter og perifer nevropati, og dette har nok begrenset bruken. Utgifter til preparatet dekkes av NAV etter søknad om individuell godkjenning paragraf 3B med indikasjon lett til moderat Gauchers sykdom type 1 der enzymbehandling er uegnet.

Kirurgisk behandling:

- Før man fikk tilgang på enzymbehandling ble mange av pasientene med splenomegali miltekstirpert. Dette skjer nå sjelden, men kan være et alternativ dersom enzymbehandling ikke virker.
- Enzymbehandling har variabel effekt på plagene fra skjelettet. Kirurgisk intervensjon (f. eks. innsetting av ledd) er sjelden indisert, men bør vurderes hos pasienter med irreversible plager fra skjelettet.

Nyere behandlingalternativer:

- Det foregår stadig utprøvinger av nye medikamenter, særlig innen gruppen substrathemmere. Det er et håp om at man kan få frem legemidler som kan krysse blod-hjernebarrieren og dermed være virksomme hos pasienter med typene 2 og 3. En peroral administrasjonsform er også å foretrekke.
- Stamcelletransplantasjon har p.t. ingen plass i behandlingen av Gauchers sykdom.
- Det foregår mye forskning omkring gen-terapi, men dette er foreløpig ikke aktuelt som rutinebehandling.

4. Spesielle utfordringer

Fertilitet:

Det er ingen holdepunkter for at Gauchers sykdom reduserer fertilitet, verken hos kvinner eller menn. Genetisk veiledning bør tilbys pasienter med Gauchers sykdom som har barneønske.

Svangerskap, amming:

Svangerskap kan forverre plagene hos gravide med Gauchers sykdom, særlig skjelettet er utsatt. Det er holdepunkter for at enzymbehandling bør optimaliseres før man blir gravid for å redusere risikoen for sykdomsforverrelse. Det er ingen holdepunkter for at enzymbehandling med imiglucerase eller velglucerase alfa har uønskede effekter på gravide, på foster eller på amming^{18;19}. Det foreligger rett nok ingen randomiserte undersøkelser som kan bekrefte dette.

Hjerte- lungemanifestasjon:

Noen få pasienter med type 1 har hjerte-kar eller lungesykdom, som f. eks. pulmonal hypertensjon eller klaffefeil. Disse bør håndteres i nært samarbeid med hjerte- og/eller lungelege.

Assosiasjon til annen sykdom:

- Gaucher-pasienten har en overhyppighet av kreftsykdom. Det er særlig økt risiko for myelomatose blant Gaucher-pasientene⁵. Dette er bakgrunnen for anbefalingen om årlig kontroll av serum-elektroforese.
- Det er nokså sannsynlig at Gaucher-pasienter med type 1 varianten har økt risiko for Parkinsons sykdom^{20;21}.

5. Oppfølging

Ved oppstart av medikamentell behandling:

Ved hematologisk manifestasjon bør det tas celledetelling, serum-elektroforese, enzymaktivitet av glukocerebrosidase samt biomarkørene chitotriosidase og CCL18 hvert halvår. Lever- og miltforstørrelse bør kontrolleres hvert halvår. Ved skjelettmanifestasjon bør det tas billedundersøkelse hvert halvår samt måling av beintetthet²².

Senere kontroller:

Når behandlingsmålene er nådd bør pasientene kontrolleres en gang i året med blodprøver og billedanalyser. Det kan være aktuelt å følge barn og unge noe tettere, f. eks. hvert halvår.

6. Pasientforening

Den norske pasientforeningen kan nås via hjemmesiden:

<https://sites.google.com/site/gaucherforeningeninorge/home>

Referanser

- (1) Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: a comprehensive review. *Crit Rev Oncog* 2013;18(3):163-75.
- (2) Hruska KS, Lamarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat* 2008 May;29(5):567-83.
- (3) Iversen PO, Wisloff F. [Gaucher disease]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003 Feb 6;123(3):304-7.
- (4) Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood* 2011 Aug 11;118(6):1463-71.
- (5) Mistry PK, Taddei T, vom DS, Rosenbloom BE. Gaucher disease and malignancy: a model for cancer pathogenesis in an inborn error of metabolism. *Crit Rev Oncog* 2013;18(3):235-46.
- (6) Pandey MK, Grabowski GA. Immunological cells and functions in Gaucher disease. *Crit Rev Oncog* 2013;18(3):197-220.
- (7) 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.
- (8) Giraldo P, Solano V, Perez-Calvo JI, Giralt M, Rubio-Felix D. Quality of life related to type 1 Gaucher disease: Spanish experience. *Qual Life Res* 2005 Mar;14(2):453-62.
- (9) Wisloff F. [Financing of enzyme treatment in Gaucher disease]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003 Feb 6;123(3):364.
- (10) Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, Charrow J, Cole JA, Kerstenetzky M, et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inher Metab Dis* 2012 Sep 14.
- (11) Zimran A, Ilan Y, Elstein D. Enzyme replacement therapy for mild patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 2009 Apr;84(4):202-4.
- (12) Starzyk K, Richards S, Yee J, Smith SE, Kingma W. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2007 Feb;90(2):157-63.
- (13) Elstein D, Zimran A. Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics* 2009;3:407-17.
- (14) Tukan I, Hadas-Halpern I, Altarescu G, Abrahamov A, Elstein D, Zimran A. Achievement of therapeutic goals with low-dose imiglucerase in Gaucher disease: a single-center experience. *Adv Hematol* 2013;2013:151506.

- (15) de FM, Hollak CE, Groener JE, Aerts JM, Maas M, Poll LW, et al. Superior effects of high-dose enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher disease on bone marrow involvement and chitotriosidase levels: a 2-center retrospective analysis. *Blood* 2006 Aug 1;108(3):830-5.
- (16) Ben TH, Gonzalez DE, Barton NW, Zimran A, Kabra M, Lukina EA, et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 2013 Mar;88(3):179-84.
- (17) Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004 Oct;41(4 Suppl 5):4-14.
- (18) Zimran A, Morris E, Mengel E, Kaplan P, Belmatoug N, Hughes DA, et al. The female Gaucher patient: the impact of enzyme replacement therapy around key reproductive events (menstruation, pregnancy and menopause). *Blood Cells Mol Dis* 2009 Nov;43(3):264-88.
- (19) Elstein D, Hughes D, Goker-Alpan O, Stivel M, Baris HN, Cohen IJ, et al. Outcome of pregnancies in women receiving velaglucerase alfa for Gaucher disease. *J Obstet Gynaecol Res* 2014 Apr;40(4):968-75.
- (20) Chetrit EB, Alcalay RN, Steiner-Birmanns B, Altarescu G, Phillips M, Elstein D, et al. Phenotype in patients with Gaucher disease and Parkinson disease. *Blood Cells Mol Dis* 2013 Mar;50(3):218-21.
- (21) Alcalay RN, Dinur T, Quinn T, Sakanaka K, Levy O, Waters C, et al. Comparison of Parkinson risk in Ashkenazi Jewish patients with Gaucher disease and GBA heterozygotes. *JAMA Neurol* 2014 Jun;71(6):752-7.
- (22) Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004 Oct;41(4 Suppl 5):15-22.