

## HEMATOLOGIA

# Nowotwór krwi i rzadka choroba Gauchera – cienka granica

Katarzyna Nowosielska



Powiększenie śledziony towarzyszy wielu chorobom, im wcześniej lekarz odkryje jego przyczynę, tym lepiej, ponieważ splenomegalia sięje spustoszenie w organizmie.

Powiększenie śledziony, czyli splenomegalia, to stan, w którym dochodzi do zwiększenia wymiarów narządu, tak że jest to wyraźnie zauważalne w badaniu fizykalnym brzucha (można wyczuć śledzionę poniżej żeber po lewej stronie) lub w badaniu USG. Splenomegalia występuje m.in. u pacjentów z infekcją bakteryjną lub wirusową, ze zmianami nowotworowymi czy chorobami metabolicznymi. Dlatego tak ważne jest odkrycie jej prawdziwej przyczyny i dobranie właściwej terapii. Temu zagadnieniu poświęcona była jedna z sesji konferencji hematologicznej, która odbyła się 8–9 marca w Warszawie.

## Szlak bojowy pacjenta

Jedną z częstszych przyczyn splenomegalii jest choroba Gauchera. Najczęściej jej po-

wodem jest zawał śledziony, objawiający się dużym uczuciem sytości po posiłku i dusznościami. Pacjent decyduje się pójść do lekarza i już na początku musi przebyć szlak bojowy. A że skarży się często dodatkowo na ból kości, lekarze na wstępie diagnozują u niego nowotwór krwi.

– Choroba Gauchera jest rzadka, dotyka jedną osobę na 60 000–100 000. W województwie dolnośląskim, liczącym ok. 3 mln mieszkańców, statystycznie powinniśmy mieć blisko 20 pacjentów z chorobą Gauchera, a mamy kilku. Być może u części pacjentów choroba nie została jeszcze zdiagnozowana – mówiła na konferencji prof. Lidia Usnarska-Zubkiewicz z Katedry i Kliniki Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Pacjenta konsultują więc onkolodzy i hematolodzy, wcześniej także gastroenterolodzy, neurologi, ortopedzi, reumatolodzy, interniści czy pediatrzy. Ważne jest jak najwcześniejsze wykrycie choroby, ponieważ powoduje ona liczne dewastacje w narządach.

Ze względu na przebieg wyróżnia się trzy typy choroby Gauchera. Pierwszy jest nie-neuronopatyczny i przewlekły, występuje u ok. 90 proc. pacjentów. Ten typ może się pojawić niezależnie od wieku, a rokowania co do wyleczenia są dobre. Drugi typ – neuronopatyczny niemowlęcy – występuje u niemowląt (z częstością 1 na 100 000 urodzeń) i prowadzi do zgonu przed ukończeniem 2. roku życia. Wreszcie trzeci – podostry typ neuronopatyczny, młodzieńczy, występuje u 3–5 proc. młodych osób

(1 na 100 000 mieszkańców) i powoduje zgon w ciągu kilku lat.

## Dziedziczenie autosomalne recesywne

Choroba Gauchera dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Czyli aby pacjent miał objawy, wadliwą kopię genów musi dostać od obojga rodziców. W przypadku przejścia tylko jednej zmutowanej kopii jest się jedynie nosicielem choroby. Powstaje ona w wyniku mutacji w genie *GBA1*, który koduje enzym  $\beta$ -glukocerebrozydazę. Enzym ten katalizuje rozkład glukocerebrozydu do glukozy oraz ceramidu (prostsze cząsteczki tłuszczu), a w wyniku jego defektu glukocerebrozyd spichrza się w leukocytach i makrofagach w takich narządach, jak: śledziona, wątroba, nerki, płuca, mózg i szpik. Makrofagi nie są w stanie usunąć nadmiaru glukocerebrozydu i przekształcają się w komórki Gauchera.

– Gdy pacjent przychodzi do hematologa, skarży się na bóle kostne, ma powiększoną śledzionę, w badaniach dodatkowych niedokrwistość i małopłytkowość. Sprawdzamy morfologię, rozmaz krwi obwodowej i szpiku. W rozmazie krwi obwodowej mogą być obecne komórki Gauchera, częściej występują one u osób po splenektomii. Badanie szpiku nie jest podstawą rozpoznania choroby Gauchera, niemniej w rozmazie również można się natknąć na komórki Gauchera – wyjaśniała prof. Usnarska-Zubkiewicz.

Podstawą rozpoznania jest więc stwierdzenie obniżonej aktywności  $\beta$ -glukocerebrozydazy w krążących leukocytach, a potwierdza je badanie genetyczne wykazujące mutację w genie *GBA1*.

– Czasami w krwi obwodowej i szpiku można znaleźć także komórki pseudo-Gauchera. Są one bardzo podobne do komórek Gauchera, powstają w wyniku nieprawidłowego obciążenia makrofagów glukocerebrozydem w przebiegu innych chorób, np. białaczki limfoblastycznej czy chłoniaka limfoplazmocytozowego. To również musimy wziąć pod uwagę – zaznaczyła prof. Usnarska-Zubkiewicz.

Istnieją jednak pewne jasne wskazania, w jakich sytuacjach lekarz powinien wysłać pacjenta na test enzymatyczny w kierunku choroby Gauchera. Są to: idiopatyczna splenomegalia, idiopatyczna małopłytkowość, niejasnego pochodzenia zasinienia i krwawienia, wysokie stężenie ferrytyny (prawidłowe stężenie transferyny), niskie stężenie witaminy  $B_{12}$ , nieprawidłowości w testach hemostazy.

– Warto o tych wskazaniach pamiętać, badając chorego ze splenomegalią, małopłytkowością i bólami kostnymi. Wczesne rozpoznanie daje możliwość skutecznego leczenia tej choroby, co zapobiega uszkodzeniu narządów, umożliwia chorym funkcjonowanie w dobrym zdrowiu i poprawia jakość życia – podsumowała prof. Usnarska-Zubkiewicz.

W leczeniu choroby Gauchera stosuje się substytucję enzymatyczną, w ramach której pacjentom podaje się dożylnie imiglicerazę, welaglicerazę lub taliglicerazę. Można też leczyć pacjentów metabolicznie, podając doustnie miglustat, który zapobie-

## E-ZDROWIE

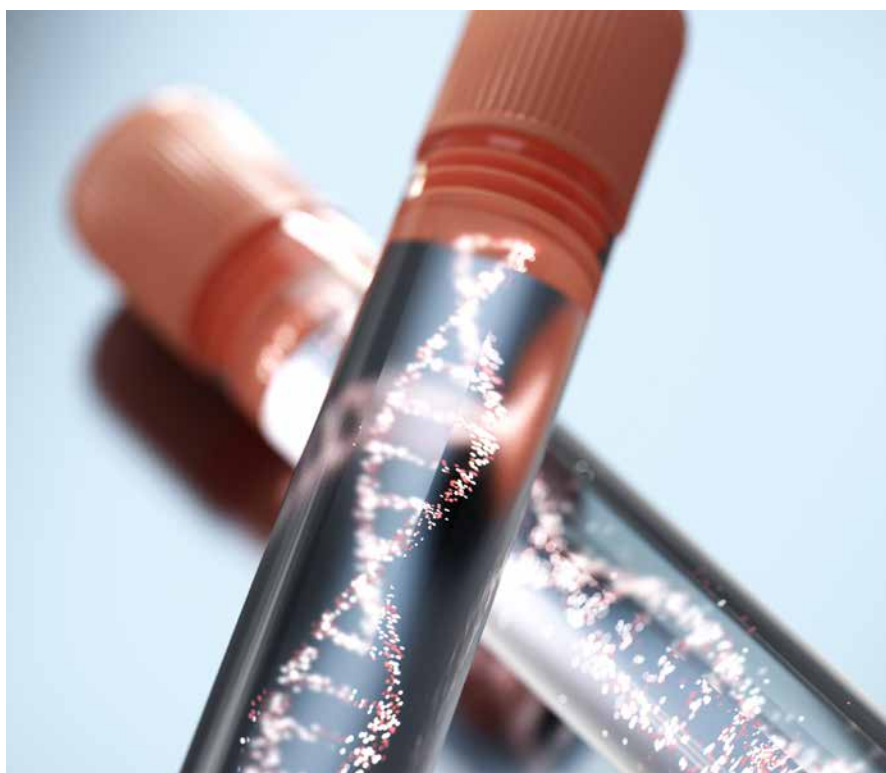
ga tworzeniu się glukoocerebrozydu, albo eliglstat, który hamuje syntezę glukozyloceramidu.

**Trudności diagnostyczne**

Powiększona śledziona może sugerować nie tylko chorobę Gauchera. Częściej jej przyczyną jest przewlekła białaczka limfocytowa. Proces diagnostyczny u pacjentów ze splenomegalią może być bardzo trudny, o czym świadczy przypadek 52-letniej kobiety przedstawiony podczas konferencji przez prof. Krzysztofa Giannopoulou z Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Pacjentka była blada i skarżyła się na duszności podczas wysiłku. W procesie diagnostycznym stwierdzono, że ma kilka węzłów szpiny o wielkości do 2 cm,

względu na główną manifestację w postaci powiększonych węzłów chłonnych zdecydowano o pobraniu od pacjentki węzła do badania. Wcześniej ponownie wykonano badanie morfologii krwi i stwierdzono pogłębienie się małopłytkowości. Ze względu na ryzyko krwawienia zlecono wykonanie rozmazu krwi oraz oznaczenie fenotypu krwi obwodowej. Był on charakterystyczny dla przewlekłej białaczki limfocytowej, występującej najczęściej w Europie i USA. Okazało się, że chora cierpiała właśnie na to schorzenie, jednak miała nietypowe objawy, ponieważ leukocytoza była niewielka, a dość wcześnie pojawiły się splenomegalia i limfadenopatia.

Ze względu na małopłytkowość pacjentkę skierowano na oddział hematologiczny



„ Choroba Gauchera dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Czyli aby pacjent miał objawy, wadliwą kopię genów musi dostać od obojga rodziców. W przypadku przejścia tylko jednej zmutowanej kopii jest się jedynie nosicielem choroby

pachwinowych 2–3 cm oraz pachowych 3 cm. Pierwsze wyniki morfologii krwi wykazały małopłytkowość na poziomie 48 G/l, hemoglobinę 12,8 g/dl i leukocytozę 14 G/l. Technik napisał, że rozmaz jest zły technicznie, bo zaobserwował cień, były w nim obecne resztki jąder komórkowych. Lekarz przeprowadził kolejny wywiad z pacjentką. Kobieta powiedziała, że nie przeszkadza jej już duszność, ale uczucie pełności w jamie brzusznej nasilające się po jedzeniu, w związku z czym wykonano USG jamy brzusznej. Badanie wykazało, że śledziona jest nieznacznie powiększona – jej obwód wynosił 14 cm. Przyczyną splenomegalii była w tym przypadku infekcja.

**Tajemnicze cienie na rozmazie**

Na tym diagnostyka się nie zakończyła. Cień, który technik zaobserwował w rozmazie i zakwalifikował początkowo jako błąd techniczny, był cieniem Gumprechta. Towarzyszy on limfoproliferacjom, więc ze

w celu przeprowadzenia biopsji szpiku. Przed zabiegiem wykonano zdjęcie RT, na którym widoczny był poszerzony cień śródpiersia. Pacjentkę skierowano więc na tomografię, która wykazała liczne powiększone węzły chłonne śródpiersia i jamy brzusznej oraz splenomegalię na poziomie 144 mm. Kobieta została poddana trepanobiopsji – w rozmazie cytologicznym nacieki małych limfocytów stanowił 90 proc. komórek limfoidalnych. To mogło sprawić, że choroba objawiła się w postaci limfadenopatii, a dopiero później wystąpiły charakterystyczne objawy przewlekłej białaczki limfocytowej.

U chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej stosuje się z powodzeniem schemat RCD. Jak podał podczas konferencji prof. Giannopoulos, już po pierwszym cyklu leczenia liczba płytek w chorej zwiększyła się do 100 tys. Pacjentka została poddana sześciu cyklom leczenia i uzyskała całkowitą remisję. Nie zawsze jednak taki scenariusz jest możliwy. ■

**Jaka strategia dla e-zdrowia?**

Cyfryzacja ma usprawnić system ochrony zdrowia, wesprzeć lekarzy w codziennej pracy i poprawić jakość leczenia polskich pacjentów. W osiągnięciu tych celów może pomóc środowisko zaangażowane w e-zdrowie, m.in. prywatni dostawcy IT.

Digitalizacja ochrony zdrowia to nieunikniony proces, a wręcz konieczny element wspierający leczenie Polaków i zwiększający efektywność usług medycznych – podkreślano podczas Forum e-Zdrowia.

**Będzie strategia dla e-zdrowia**

Osiągnięcie tych założeń jest możliwe dzięki zaangażowaniu wszystkich interesariuszy w proces cyfryzacji. Minister zdrowia Janusz Cieszyński wyraził chęć współpracy: – *Dostrzegam potrzebę stworzenia strategii dla e-zdrowia przy zaangażowaniu wszystkich zainteresowanych środowisk. Myślę, że idealnym momentem na jej stworzenie będzie zamknięcie projektu, w ramach którego powstaje platforma P1.*

Na wspólny dialog otwarci są prywatni dostawcy rozwiązań dla lekarzy. – *Nasze systemy wpisują się w działania podejmowane przez Ministerstwo Zdrowia. Z sukcesem wdrożyliśmy już e-zwolnienia i e-recepty. Obecnie pracujemy nad e-skierowaniami* – zaznaczył Piotr Miluski, project manager w LekSeek Polska. Dyrektor CSIOZ Bartłomiej Wnuk podkreślił, że niezwykle ważna jest kooperacja z prywatnymi kontrahentami IT. – *Warto korzystać z doświadczeń rynku. Współpracujemy z dostawcami za każdym razem, kiedy chcemy zbudować nowe rozwiązanie. Cały system P1 jest tworzony przez kilku dostawców.*

**E-zdrowie wyleczy ochronę zdrowia**

Cyfryzacja to odpowiedź na najbardziej palące problemy w polskiej ochronie zdrowia, czyli braki w kadrach lekarskich, starzejące się społeczeństwo, wzrost częstości występowania chorób przewlekłych i ograniczone środki na opiekę.

To właśnie e-zdrowie ma być lekarstwem na polską ochronę zdrowia. – *Digitalizacja jest elementem, który może znacząco wpłynąć na efektywność systemu ochrony zdrowia. Najważniejsze jednak jest to, że pozwoli na poznanie potrzeb pacjenta, co pomoże w zbudowaniu najlepszych rozwiązań IT* – zapowiadał Tomasz Staszeli, dyrektor ds. digitalizacji Grupy Polpharma, podczas Forum e-Zdrowia.

Wspomniane rozwiązania IT będą pomocne dla lekarzy w diagnostyce i przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Jednym z nich jest System Informacji Medycznej, czyli zestaw narzędzi niezbędnych w codziennej pracy lekarzy. – *Budując SIM, chcieliśmy zapewnić lekarzom wszechstronną pomoc i ułatwić im pracę na wielu płaszczyznach. Elementy SIM po-*

*magają m.in. w ustalaniu rozpoznań medycznych, wykrywaniu interakcji pomiędzy lekami. Pozwalają uniknąć sytuacji prowadzących do pogorszenia stanu zdrowia, a nawet śmierci* – mówił Dominik Kieda, dyrektor EDM w firmie LekSeek Polska, partnera Forum e-Zdrowia.

**Lekarze chcą zmian**

Potrzebę wprowadzania nowych technologii dostrzega środowisko lekarskie. Prezes Okręgowej Rady Lekarskiej wskazywał na pozytywne efekty cyfryzacji zarówno dla lekarzy, jak i pacjentów. – *Cyfryzacja może dać pacjentom wgląd do wyników badań. Lekarzom pomoże w monitorowaniu stanu zdrowia chorego* – mówił Łukasz Jankowski. I dodał: – *Obserwujemy to, co dzieje się poza systemem ochrony zdrowia. Jednocześnie patrzymy na prywatnych świadczeniodawców, którzy rozwijają systemy, w tym telemedyczne. Mamy nadzieję, że w takich warunkach cyfryzacji będziemy mogli pracować również w publicznym systemie.*

**Bezpłatny program do EDM**

Ministerstwo Zdrowia podkreśliło, że dąży do wszelkich starań, aby zmiany były jak najbardziej przyjazne dla lekarzy. – *Dofinansujemy zakup sprzętu, infrastruktury niezbędnej do tego, aby informatyzować placówki służby zdrowia. Wierzymy w to, że dobrze zaprojektowane narzędzia, zgodne z oczekiwaniami użytkowników, czyli pracowników medycznych i pacjentów, są przyszłością e-zdrowia* – zaznaczył Janusz Cieszyński. Oczekiwania użytkowników są ważne dla autora kampanii edukacyjno-informacyjnej „Niewykluczeni z cyfryzacji”, w ramach której powołano Radę Gabinetową. W jej skład weszli lekarze, którzy pomagają w rozwoju Gabinetu drWidget – jedynego darmowego programu do prowadzenia elektronicznej dokumentacji medycznej. – *Partnerskie relacje z lekarzami pozwalają na dostarczanie rozwiązań spełniających oczekiwania użytkowników. Chcemy, aby nasze systemy jeszcze lepiej optymalizowały proces leczenia pacjentów i pracę lekarzy. Wierzymy, że takie działania przyniosą korzyści dla polskiego systemu ochrony zdrowia, na przykład oszczędności* – podsumował Dominik Kieda, dyrektor EDM w LekSeek. ■