



Contents lists available at ScienceDirect

**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)**Kazuistyka/Case report**

## Długotrwała pancytopenia po chemioterapii jako objaw demaskujący chorobę Gauchera u pacjentki z rakiem płuca



### Long-lasting pancytopenia after chemotherapy as a disclosing symptom of Gaucher disease in a patient with lung cancer

Alicja Markuszewska-Kuczyńska<sup>1,2</sup>, Cecilia Kämpe Björkvall<sup>3</sup>,  
Fryderyk Lorenz<sup>2</sup>, Grazina Kleintiene<sup>4</sup>, Monika Klimkowska<sup>5</sup>,  
Maciej Machaczka<sup>1,6,\*</sup>

<sup>1</sup>Hematology Center Karolinska, Karolinska University Hospital Huddinge, Head: prof. dr med. Eva Hellström-Lindberg, Stockholm, Sweden

<sup>2</sup>Department of Radiation Sciences, Section of Hematology, University of Umeå, Head: prof. dr med. Anders Wahlin, Umeå, Sweden

<sup>3</sup>Department of Medicine, Sunderby Regional Hospital of Norrbotten County, Head: dr med. Birgitta Lauri, Luleå, Sweden

<sup>4</sup>Centre of Hematology and Oncology, Children's Hospital, Affiliate of Vilnius University Hospital Santariskiu Clinics, Head: doc. dr med. Lina Rageliene, Vilnius, Lithuania

<sup>5</sup>Department of Clinical Pathology and Cytology, Karolinska University Hospital Huddinge, Head: prof. dr med. Mikael Björnstedt, Stockholm, Sweden

<sup>6</sup>Department of Medicine at Huddinge, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge, Head: prof. dr med. Jan Bolinder, Stockholm, Sweden

## INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 17.12.2013

Zaakceptowano: 13.01.2014

Dostępne online: 22.01.2014

Słowa kluczowe:

- choroba Gauchera
- rak płuca
- chemioterapia
- pancytopenia
- rozpoznanie

## A B S T R A C T

The diagnosis of congenital metabolic disease can be very difficult and often extends in time. This applies particularly to metabolic diseases of milder phenotype, such as an adult form (type 1) of Gaucher disease caused by the inherited (autosomal recessive) deficiency of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase.

In this work, we present a case of 48-year-old Polish patient (living in Sweden) with lung cancer, who developed a prolonged pancytopenia complicated by sepsis after each cycle of chemotherapy. These symptoms led to initiation of hematological diagnostic work-up and the assumption that the complications are caused by Gaucher disease. Definitive diagnosis of Gaucher disease was confirmed by results of enzymatic analyses, which revealed reduced activity of glucocerebrosidase in peripheral blood lymphocytes to 0.44  $\mu$ kat/kg protein (ref.: 2.1-3.8), increased activity of plasma chitotriosidase to 1241 nkat/L (ref.: <40), and elevated plasma concentrations of chemokine CCL18/PARC to

\* Adres do korespondencji: Hematology Center Karolinska, M54, Karolinska University Hospital Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden. Tel.: +46-8-58582663; fax: +46-8-7748725.

Adres email: [maciej.machaczka@ki.se](mailto:maciej.machaczka@ki.se) (M. Machaczka).

**Keywords:**

- Gaucher disease
- Lung cancer
- Chemotherapy
- Pancytopenia
- Diagnosis

1228  $\mu\text{g/L}$  (ref.:  $<100$ ). Direct DNA sequencing of the GBA1 gene revealed the presence of heterozygous mutation c.604C>T (R163X) and c.1226A>G (N370S), confirming diagnosis of type 1 Gaucher disease in the patient. The presence of the mutation c.604C>T has never been previously reported in a Polish patient with Gaucher disease. Administration of enzyme replacement therapy with imiglucerase (Cerezyme<sup>TM</sup>) led to a rapid improvement of peripheral blood counts and enabled further continuation of intensive chemotherapy for lung cancer.

In conclusion, the authors would like to emphasize that knowledge of the symptoms and the principles of diagnosis of Gaucher disease among hematologists is very important for efficient diagnostics of patients affected by this rare disease.

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

## Wprowadzenie

Ustalenie rozpoznania wrodzonej choroby metabolicznej jest niejednokrotnie bardzo trudne i nierzadko przeciąga się w czasie. Dotyczy to szczególnie chorób metabolicznych o łagodniejszym fenotypie, które nie ujawniają się we wczesnym dzieciństwie, lecz w późniejszym okresie życia chorego, a zwłaszcza takich, których pierwsze objawy kliniczne stają się możliwe do wykrycia dopiero w wieku dorosłym. Do tych ostatnich należy typ 1 (postać dorosła) choroby Gauchera (Gaucher disease) zależny, podobnie jak i pozostałe typy tej choroby (tzw. neuronopatyczne), od genetycznie uwarunkowanego niedoboru enzymu lizosomalnego glukocerebrozydazy [1].

Zdarza się, że schorzenia niehematologiczne, w tym nowotwory czy zakażenia (np. gruźlica), przyjmują „maskę hematologiczną”, co oznacza, że ich objawami dominującymi w chwili ujawnienia się choroby są objawy nasuwające w pierwszym rzędzie podejrzenie choroby hematologicznej [2]. Ze względu na stałe występowanie objawów hematologicznych w chorobie Gauchera, pacjenci z nierozpoznaną chorobą zgłaszają się w większości wypadków do hematologa w celu ustalenia diagnozy [1, 3–6].

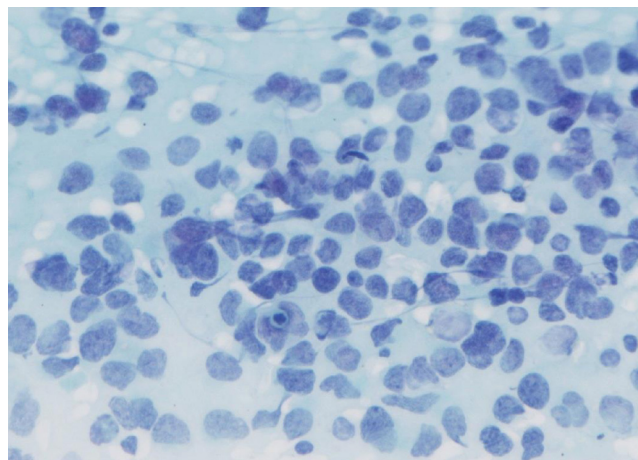
Z drugiej strony, wiadomo obecnie, że choroba Gauchera i występujące w niej zaburzenia immunologiczne oraz metaboliczne są czynnikiem predysponującym do rozwoju nowotworów [7–9]. Ponadto zdarza się, że u pacjenta z nierozpoznaną chorobą Gauchera w trakcie leczenia z powodu nowotworu rozwijają się nietypowe objawy, które mogą w konsekwencji doprowadzić do rozpoznania wrodzonej choroby Gauchera.

W pracy tej prezentujemy ciekawy przypadek pacjentki z rakiem płuca, u której po każdym cyklu chemioterapii występowały długotrwałe pancytopenie powikłane posocznicą. Powyższe objawy stały się punktem wyjścia do wdrożenia diagnostyki hematologicznej i ustalenia rozpoznania choroby Gauchera, która okazała się być przyczyną wyżej wymienionych powikłań.

## Opis przypadku

U pochodzącej z Polski pacjentki, lat 48, matki 3 dzieci, mieszkającej wraz z rodziną od kilku lat w Szwecji, rozpoznano w lutym 2013 roku raka drobnokomórkowego płuca

(small cell lung carcinoma; SCLC) (Ryc. 1). Rozległy rozrost nowotworowy obejmował płat górny płuca prawego z zajęciem sąsiadującej opłucnej, śródpiersia, węzłów chłonnych wnęki prawego płuca oraz węzłów chłonnych podostrogowych. Zaawansowanie procesu nowotworowego zostało określone jako T4N2M0, a pacjentka została włączona do badania klinicznego z zastosowaniem intensywnej polichemioterapii (karboplatyna, etopozyd, ifosfamid). Po każdym cyklu chemioterapii u chorej występowała długotrwała pancytopenia (stwierdzone wartości minimalne: hemoglobina 67 g/L; płytki krwi  $11 \times 10^9/\text{L}$ ; leukocyty  $0,4 \times 10^9/\text{L}$ ; granulocyty obojętnochłonne  $<0,1 \times 10^9/\text{L}$ ), dodatkowo powikłana za każdym razem przez posocznicę bakteryjną w okresie agranulocytozy. Z tego powodu, z zaplanowanych 6 cykli chemioterapii, chora otrzymała jedynie 3 cykle i następnie leczenie chemioterapią przerwano. Leczenie uzupełniono radioterapią w kwietniu 2013 r., lecz po ok.



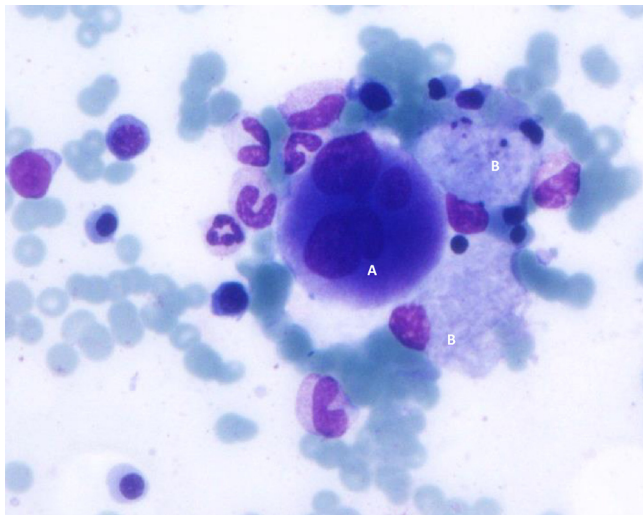
**Ryc. 1 – Rak drobnokomórkowy w biopsji szczoteczkowej z oskrzela górnego płuca prawego. Obecne są liczne komórki atypowe, z minimalną ilością cytoplazmy, nieregularnym obrysem jąder i drobnogrudekową chromatyną. Zwraca uwagę obecność ciałek apoptotycznych i artefaktów zgniecieniowych. Preparat barwiony metodą Papanicolaou (powiększenie  $\times 400$ )**

**Fig. 1 – Small cell carcinoma in brush biopsy from upper right bronchus. Material contains multiple atypical cells, with minimal amount of cytoplasm, irregular nuclear contours and coarse chromatin. Apoptotic bodies and smudge artifacts are present. Papanicolaou stain (magnification 400 $\times$ )**

6 tygodniach stężenia hemoglobiny (Hb) oraz płytek krwi (PLT) we krwi obwodowej obniżyły się ponownie i chora skierowana do hematologa na badanie szpiku kostnego (punkcja aspiracyjna oraz trepanobiopsja).

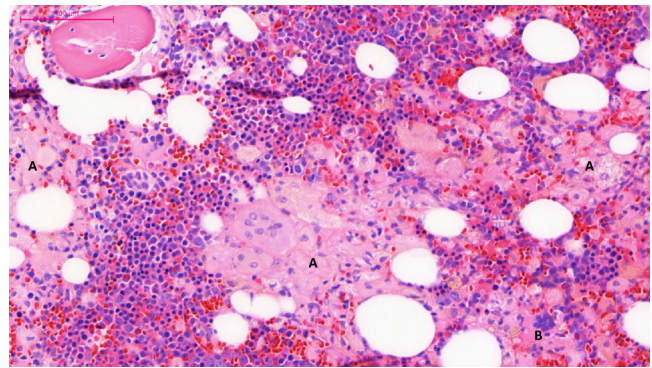
W badaniu cytologicznym oraz histologicznym nie stwierdzono zajęcia szpiku kostnego przez komórki nowotworowe. Badanie immunofenotypowe szpiku kostnego nie wykazało odchyżeń od normy. W badaniu cytologicznym szpiku stwierdzono natomiast, że w całej populacji jądrzastych komórek hemopoetycznych występuje 6% komórek histiocytarnych bez wyraźnych wodniczek, ale z nieregularną, jakby „pogniecioną” (pofalduwaną) cytoplazmą, które przypominały swym wyglądem komórki Gauchera (Ryc. 2). Badanie histologiczne oraz immunohistochemiczne trepanobiopsatu wykazało bogatokomórkowy szpik, zdominowany przez rozległe nacieki dużych, bogatocytoplazmatycznych komórek histiocytarnych (Ryc. 3). Komórkowość szpiku wynosiła średnio 60–70%, przy czym komórki hemopoetyczne stanowiły jedynie połowę populacji komórkowej innej niż tkanka tłuszczowa. Liczba megakariocytów odpowiadała ogólnej komórkowości szpiku, ale większość z nich miała nieprawidłowy obraz cytologiczny. Ogółem, wynik badania szpiku kostnego nasuwał podejrzenie choroby Gauchera i pacjentka została skierowana na konsultację do Centrum Hematologii Karolinska przy Karolinska University Hospital Huddinge, zajmującego się w Sztokholmie diagnostyką i leczeniem choroby Gauchera u dorosłych.

W trakcie badania okazało się, że w rodzinie chorej nie ma znanych przypadków choroby Gauchera. Chora jest polskiego pochodzenia, a jej rodzice i przodkowie wywodzą się z Wołynia. Po II wojnie światowej rodzice chorej musieli przenieść się z Wołynia i osiedlili się na Żuławach niedaleko



**Ryc. 2 – Rozmaz z punkcji aspiracyjnej szpiku kostnego. Widoczne są komórki trzech serii hematopoetycznych, w tym nieprawidłowy megakariocyt (A) oraz dwa histiocyty o budowie komórek Gauchera (B). Barwienie metodą Maya-Grünwalda-Giemsy (oryginalne powiększenie  $\times 400$ )**

**Fig. 2 – Bone marrow aspirate smear. Three hematopoietic series are present, including an aberrant megakaryocyte (A) and two histiocytes with Gaucher cell morphology (B). May-Grünwald-Giemsa stain (original magnification  $400\times$ )**



**Ryc. 3 – Trepanobiopsja szpiku kostnego. Szpik o zwiększonej dla wieku komórkowości, z obecnością wszystkich linii hematopoetycznych oraz z wyraźnymi naciekami z komórek histiocytarnych o morfologii komórek Gauchera (A). Niektóre z komórek Gauchera są nietypowo duże i wielojądrzaste. Ponadto widoczny jest megakariocyt o nieprawidłowej budowie jądra (B). Barwienie hematoksyliną-eozyną (powiększenie  $\times 200$ )**

**Fig. 3 – Bone marrow trephine biopsy. Hypercellular tissue for patient's age; presence of three hematopoietic series and prominent histiocytic infiltrates composed of cells presenting with Gaucher cell features (A), some of them being unusually large and multinucleated. A megakaryocyte with aberrant nuclear morphology is also highlighted (B). Hematoxyline-eosine stain (magnification  $200\times$ )**

od Gdańska. Chora ma troje rodzeństwa, dwóch braci w wieku 63 i 50 lat oraz siostrę w wieku 60 lat. Wszyscy oni, wliczając w to pacjentkę, urodzili się na Żuławach. Co ciekawe, według słów chorej, jej siostra miała przed kilku laty usuniętą śledzionę z powodu małopłytkowości oraz skłonności do krwawień. Nie przeprowadzono jednak u niej diagnostyki w kierunku choroby Gauchera.

Pacjentka do chwili rozpoznania raka płuca przez wiele lat paliła papierosy. Ma troje dzieci, które, według jej wiedzy, są zdrowe. Chora była również w ciąży bliźniaczej w wieku 22 lat, ale doszło do poronienia jednego dziecka w 20. tygodniu ciąży, a drugie zmarło tuż po porodzie. W wieku 24 lat chora przeniosła się do Legnicy, skąd przed kilku laty wyemigrowała do Szwecji. W wywiadzie zwracają uwagę liczne przebyte schorzenia oraz wywiad ginekologiczny (Tab. I).

W badaniu fizykalnym nie stwierdzono powiększenia obwodowych węzłów chłonnych ani wyczuwalnej palpacyjnie śledziony. W badaniu tomografii komputerowej (TK) brzucha stwierdzono jednak umiarkowanie powiększoną śledzionę (Tab. I). Analiza posiadanej przez chorą dokumentacji medycznej, choć niekompletnej, wykazała obecność izolowanej umiarkowanej małopłytkowości w granicach  $70\text{--}100 \times 10^9/L$ , od co najmniej roku 2007.

Ostateczne rozpoznanie choroby Gauchera zostało potwierdzone dzięki wykonaniu diagnostyki enzymatycznej i stwierdzeniu obniżonej aktywności glukocerebrydazy w limfocytach krwi obwodowej, a także podwyższonej aktywności osoczowej chitotriozydazy oraz podwyższonego stężenia osoczowego chemokiny CCL18/PARC (Tab. I). Wykonane następnie bezpośrednie sekwencjonowanie DNA genu GBA1



**Tabela I – Charakterystyka wybranych danych klinicznych i wyników badań laboratoryjnych pacjentki w chwili ustalenia rozpoznania choroby Gauchera****Table I – Characteristics of patient's selected clinical data and laboratory values at the time of diagnosis of Gaucher disease**

Analizowana zmienna	Wynik	Komentarz
Powiększenie śledziony Choroby współistniejące	16 × 7 × 15 cm w tomografii komputerowej brzucha (1) wirusowe zapalenie wątroby typu A (2) obustronne zapalenie płuc (3) usunięcie wyrostka robaczkowego (4) usunięcie torbieli jajnika (5) usunięcie torbieli jajnika (6) częściowe usunięcie sutka lewego z powodu mastopatii włóknistej	palpacyjnie niewyczuwalna (1) w wieku 10 lat (2) w wieku 15 lat (3) w wieku 27 lat (4) w wieku 27 lat (5) w wieku 31 lat (6) w wieku 36 lat
Wywiad ginekologiczny	(1) pierwsza miesiączka (2) ostatnia miesiączka (3) 4 ciążę (w tym jedna bliźniacza) (4) 1 poronienie (ciąża bliźniacza) (5) 3 porody żywe (córka, córka, syn)	(1) w wieku 13 lat (2) w wieku 40 lat (3) donoszone 3 (4) zgon w 20 tyg. + po urodz. (5) w wieku 21, 24 i 25 lat
Wyniki analizy enzymatycznej i markerów choroby Gauchera	(1) aktywność glukocerebrozydazy: 0,44 (2) aktywność chitotriozydazy: 1241 (3) stężenie chemokiny CCL18/PARC: 1228	(1) ref.: 2,1–3,8 $\mu$ kat/kg białka (2) ref.: <40 nkat/L (3) ref.: <100 $\mu$ g/L
Stwierdzone mutacje genu GBA1	c.604C>T oraz c.1226A>G	zmutowane allele R163X/N370S
Cytokiny osoczowe oraz markery zapalenia i aktywacji układu immunologicznego	(1) P-CRP: 4 mg/L (2) S-Ferrytyna: 2919 $\mu$ g/L (3) S-TNF- $\alpha$ : 18 ng/mL (4) S-IL-1 $\beta$ : <5,0 ng/mL (5) S-IL-6: 4,4 ng/mL (6) S-IL-8: 18 ng/mL (7) S-IL-10: <5,0 ng/mL (8) S- $\beta$ -2-mikroglobulina: 3,3 mg/L	(1) ref.: <3 mg/L (2) ref.: 10–150 $\mu$ g/L (3) ref.: <12 ng/mL (4) ref.: <5 ng/mL (5) ref.: <5 ng/mL (6) ref.: <60 ng/mL (7) ref.: <5 ng/mL (8) ref.: <2,0 mg/L

P – osocze; S – surowica; CRP – białko C-reaktywne; TNF – czynnik martwicy nowotworu; IL – interleukina

ujawniło obecność heterozygotycznych mutacji c.604C>T (R163X) oraz c.1226A>G (N370S), wskazujących na występowanie u pacjentki typu 1 choroby Gauchera [1, 10].

Po ustaleniu rozpoznania choroby Gauchera zastosowano u pacjentki leczenie substytucyjne przy użyciu enzymatycznej terapii zastępczej (enzyme replacement therapy; ERT), będące obecnie złotym standardem w terapii choroby Gauchera [1]. Celem leczenia była skuteczna i w miarę szybka redukcja zajęcia szpiku kostnego przez komórki Gauchera, a co za tym idzie odblokowanie prawidłowej hemopoety, co umożliwiłoby dalsze prowadzenie intensywnej chemioterapii raka płuca. W tym celu w leczeniu zastosowano imiglucerazę (Cerezyme<sup>TM</sup>, Genzyme Corporation, Cambridge, MA, USA) we wlewach dożylnych co 2 tygodnie, w dawce prawie 60 jednostek/kg masy ciała [1, 7]. Dzięki temu postępowaniu,

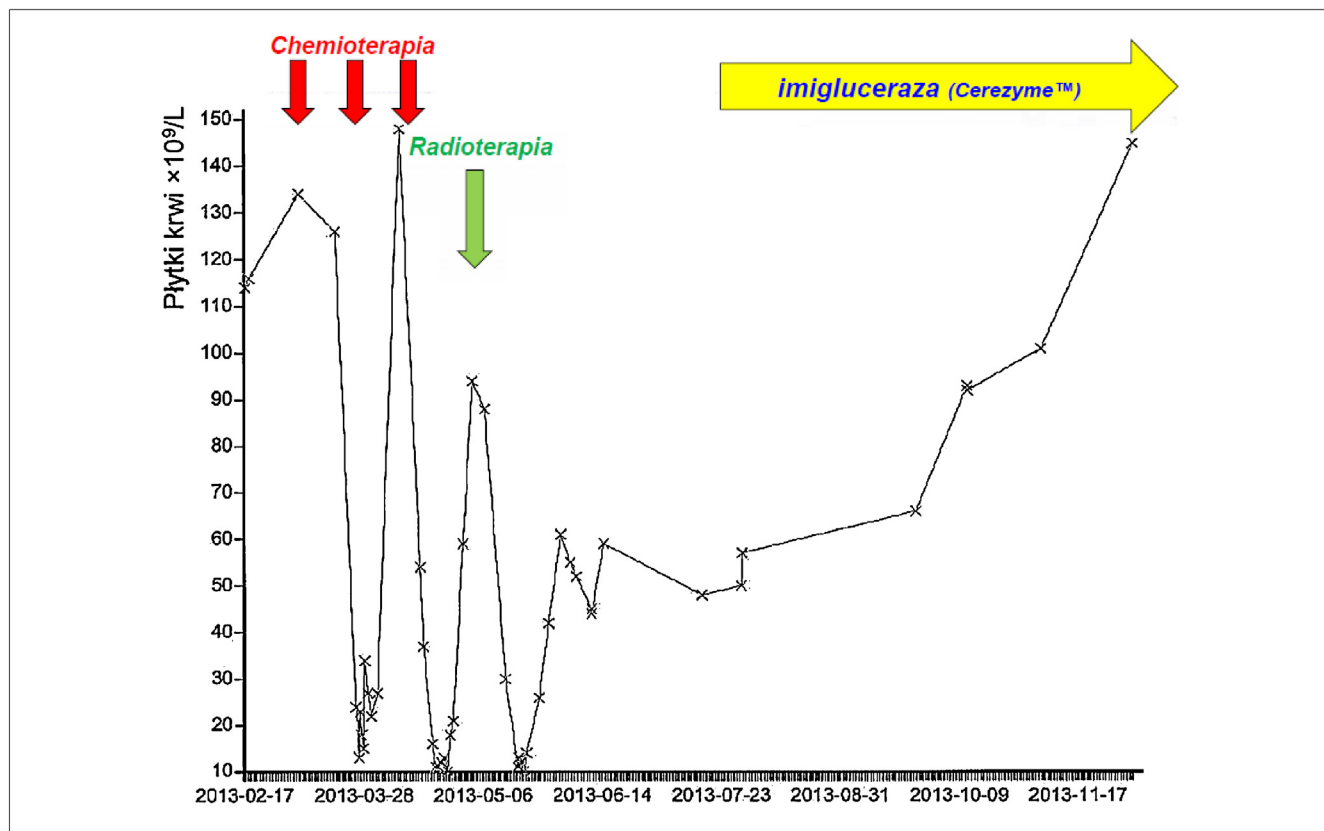
po 4 miesiącach ERT, uzyskano stabilną poprawę wartości morfologii krwi obwodowej, w tym płytek krwi (Ryc. 4) i obniżenie stężenia ferrytyny (Tab. II). Umożliwiło to kontynuację intensywnej chemioterapii raka płuca (chora obecnie w trakcie leczenia).

## Omówienie

Choroba Gauchera jest dziedziczona autosomalnie recesywnie [1, 10]. Jej uderzającą cechą jest bardzo duża zmienność fenotypowa obrazu choroby, który może znacznie różnić się pomiędzy poszczególnymi pacjentami, pomiędzy chorym rodzeństwem, a nawet pomiędzy wspólnie zamieszkującymi bliźniętami jednojajowymi dotkniętymi tą chorobą [11–13].

**Tabela II – Wartości morfologii krwi obwodowej pacjentki oraz stężenia ferrytyny w surowicy krwi przed rozpoczęciem leczenia choroby Gauchera oraz 4 miesiące po zastosowaniu ERT przy użyciu imiglucerazy****Table II – Patient's complete blood counts and serum ferritin concentrations before and 4 months after start of the ERT with imiglucerase**

Analizowana zmienna	Wartości prawidłowe	Rezultat sprzed rozpoczęcia ERT	Rezultat ok. 4 miesiące po rozpoczęciu ERT
Hemoglobina	117–153 g/L	87	122
Płytki krwi	165–387 × 10 <sup>9</sup> /L	48	145
Leukocyty	3,5–8,8 × 10 <sup>9</sup> /L	3,4	4,4
Granulocyty obojętnochłonne	1,6–7,5 × 10 <sup>9</sup> /L	1,2	3,0
Limfocyty	1,0–4,0 × 10 <sup>9</sup> /L	1,8	0,8
Ferrytyna	10–150 $\mu$ g/L	2919	2026



Ryc. 4 – Zmiany liczby płytek krwi pacjentki podczas chemio- i radioterapii raka płuca oraz po włączeniu enzymatycznej terapii zastępczej choroby Gauchera przy użyciu imiglucerazy

Fig. 4 – Changes in patient's blood platelet counts during chemo- and radiotherapy of lung cancer, and after start of enzyme replacement therapy with imiglucerase for Gaucher disease

Krytyczne obniżenie aktywności glukocerebrozydazy prowadzi do rozpoczęcia w komórkach organizmu procesu spichrzenia nierozłożonego glukocerebrozydu, powstającego w toku degradacji sfingolipidów, pochodzących głównie z błon komórkowych [1]. Wypełnione glukocerebrozydem makrofagi, określane mianem komórek Gauchera, naciekają różne organy, co prowadzi do ich powiększenia (śledziona, wątroba) oraz niewydolności (szpik kostny, układ kostny) [14–16]. Komórki Gauchera są stosunkowo duże (20–100  $\mu\text{m}$  średnicy), mają ekscentrycznie położone jądro komórkowe oraz charakterystyczną piankowatą i jakby pofałdowaną cytoplazmę (Ryc. 2 i 3) [1]. Warto pamiętać, że spichrzenie w komórkach Gauchera zachodzi w różnych tkankach i organach w niejednakowym stopniu.

Szacuje się, że schorzenie pozostaje nierozpoznane u około 2/3 dorosłych z typem 1 choroby Gauchera [17, 18]. Wynika to z wielu czynników, jak choćby z faktu, że nie wszyscy nosiciele podwójnych mutacji (homo- i heterozygotycznych) genu *GBA1*, kodującego glukocerebrozydazę, rozwijają pełnoobjawowy obraz chorobowy [14]. Zdarza się bowiem, że jedynym objawem choroby Gauchera może być łagodna małopłytkowość, izolowana umiarkowana splenomegalia czy problemy kostne (np. bóle, aseptyczna martwica, złamanie patologiczne). Sytuacja taka miała miejsce w opisanym przez nas przypadku, gdzie obserwowana przez wiele lat

umiarkowana małopłytkowość oraz niestwierdzona w badaniu przedmiotowym splenomegalia nie doprowadziły do wcześniejszego wdrożenia diagnostyki hematologicznej.

Należy również podkreślić potrzebę ostrożnej interpretacji wyników badań morfologicznych szpiku kostnego pacjentów z chorobą Gauchera [1]. Uzyskanie komórek Gauchera w badaniu aspiracyjnym szpiku kostnego może być utrudnione ze względu na ich ściśle przyleganie do siebie, włóknienie szpiku kostnego lub rozcieńczenie uzyskanego materiału krwią obwodową [16, 19, 20]. Badanie trepanobiopcyjne szpiku kostnego jest o wiele czulsze, a przez to pewniejsze w wykrywaniu komórek Gauchera [19]. Z drugiej strony, u niektórych chorych, możliwe jest występowanie komórek Gauchera o nietypowej morfologii [21]. Z powyższych powodów badanie szpiku kostnego pobranego jedynie metodą biopsji aspiracyjnej może dać wynik fałszywie ujemny, a przez to opóźnić o wiele lat postawienie prawidłowego rozpoznania choroby Gauchera.

Ponieważ w przypadku opisywanej przez nas pacjentki istniało podejrzenie zajęcia szpiku kostnego przez raka, podczas pierwszego badania wykonano zarówno punkcję aspiracyjną, jak i trepanobiopsję. Stwierdzono w ten sposób obecność komórek Gauchera w szpiku kostnym chorej.

Należy jednak podkreślić, że samo stwierdzenie obecności histiocytozów o budowie komórek Gauchera w badaniach

morfologicznego zajętego narządu nie jest wystarczające do ustalenia pewnego rozpoznania choroby Gauchera. W chorobach odznaczających się nasiloną proliferacją komórkową (nowotwory hematologiczne, zakażenia np. AIDS, mykobakteriozy) możliwe jest występowanie tak zwanych komórek pseudo-Gaucherowskich [22–26]. Dlatego w celu ustalenia ostatecznego rozpoznania choroby Gauchera należy zawsze wykonać badania enzymatyczne, które u chorych wykazują obniżoną aktywność glukocerebrozydazy we krwi oraz podwyższoną aktywność enzymu chitotriozydazy lub/ oraz podwyższone stężenie chemokiny CCL18/PARC we krwi, tak jak to zostało wykonane w opisanym przypadku [1, 3, 4, 14].

Obecnie znanych jest ponad 300 mutacji genu *GBA1* prowadzących do rozwoju choroby Gauchera [10]. Pięć spośród tych mutacji występuje najczęściej (N370S, L444P, R463C, 84GG oraz IVS2+1), natomiast pozostałe określa się jako rzadkie. Według naszej wiedzy, obecność rzadkiego allelu R163X nie była nigdy wcześniej stwierdzona w populacji polskiej, a opisany przez nas przypadek jest pierwszym doniesieniem dotyczącym występowania mutacji c.604C>T (R163X) genu *GBA1* u polskiego pacjenta z chorobą Gauchera [27, 28].

Metodą leczenia z wyboru zaawansowanej choroby Gauchera typu 1 jest stosowanie ERT [29]. W Unii Europejskiej zarejestrowane są aktualnie dwa preparaty do dożylnego ERT: imigluceraza (Cerezyme<sup>TM</sup> firmy Genzyme), którą otrzymała opisywana pacjentka, oraz velagluceraza-alfa (VPRIV<sup>TM</sup>, Shire, Lexington, MA, USA) [1]. Drugą metodą leczenia łagodnych i umiarkowanych postaci choroby Gauchera typu 1 jest zastosowanie doustnego leczenia redukującego substrat (*substrate reduction therapy*, SRT) [1, 29, 30]. W przypadku SRT wyraźna poprawa wartości morfologii krwi obwodowej i zmniejszenie zajęcia szpiku kostnego przez komórki Gauchera następuje jednak bardzo wolno w porównaniu z ERT i dlatego zastosowanie SRT nie było celowe w przypadku naszej chorej [30]. Stosując imiglucerazę w pełnej dawce, bardzo szybko uzyskano normalizację parametrów krwi obwodowej, co pozwoliło na kontynuowanie chemioterapii raka płuca.

Dane z piśmiennictwa wskazują, że pacjenci dotknięci chorobą Gauchera są bardziej narażeni na rozwój nowotworów w porównaniu z populacją ogólną [9, 31]. W łagodniejszych postaciach choroby Gauchera może się zdarzyć, że rozwój nowotworu wyprzedza ustalenie jej rozpoznania, tak jak to miało miejsce w opisanym przypadku. Czy wczesne włączenie leczenia substytucyjnego z użyciem ERT lub redukującego substrat z użyciem SRT zmniejsza ryzyko transformacji nowotworowej w chorobie Gauchera, pozostaje jak na razie pytaniem otwartym.

Ponadto, opisany przez nas przypadek wskazuje na zwiększoną mielotoksyczność chemioterapii z powodu nowotworu u chorych z nieleczoną chorobą Gauchera. Z drugiej strony, wskazuje też na skuteczność ERT w uzyskaniu poprawy parametrów krwi obwodowej, umożliwiającej prowadzenie dalszej intensywnej chemioterapii nowotworu [7].

Na zakończenie pragniemy podkreślić, że znajomość objawów i zasad rozpoznawania choroby Gauchera wśród hematologów jest bardzo ważna dla sprawnej diagnostyki pacjentów dotkniętych tą chorobą [6, 32]. Dotyczy to zwłaszcza sporadycznych przypadków choroby Gauchera, czyli takich chorych, u których występowanie choroby Gauchera

w rodzinie nie było wcześniej znane, a także u osób, które nie należą do grup ludności o zwiększonej częstotliwości występowania tej choroby [1].

### Wkład autorów/Authors' contribution

AMK – zebranie i interpretacja danych, opracowanie przeglądu piśmiennictwa i tekstu artykułu, weryfikacja całości tekstu; CKB, FL, GK – interpretacja danych, weryfikacja całości tekstu; MK – zebranie i interpretacja danych, opracowanie tekstu artykułu, wykonanie ilustracji, weryfikacja całości tekstu; MM – koncepcja pracy, zebranie i interpretacja danych, opracowanie przeglądu piśmiennictwa i tekstu artykułu, wykonanie tabel i ilustracji, weryfikacja całości tekstu.

### Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

### Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

### Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

### P I Ś M I E N N I C T W O / R E F E R E N C E S

- [1] Machaczka M. Co hematolog powinien wiedzieć o chorobie Gauchera. *Acta Haematol Pol* 2013;44:301–306.
- [2] Machaczka M, Hubert J, Kasina F, Klimkowska M. Eosinophilia as a presenting symptom of the metastatic lung adenocarcinoma with an unknown primary localization. *Cent Eur J Med* 2011;6:541–544.
- [3] Machaczka M, Rucińska M, Jurczak W, et al. Choroba Gauchera I typu rozpoznana u pacjenta z zespołem Parkinsona oraz leukopenią i małopłytkowością. *Acta Haematol Pol* 1998;29:515–521.
- [4] Sokołowska B, Skomra D, Czartoryska B, et al. Choroba Gauchera – jedna z możliwych przyczyn splenomegalii. *Pol Arch Med Wewn* 2004;112:1107–1112.
- [5] Zimran A, Altarescu G, Rudensky B, Abrahamov A, Elstein D. Survey of hematological aspects of Gaucher disease. *Hematology* 2005;10:151–156.
- [6] Mistry PK, Sadan S, Yang J, Yang M. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol* 2007;82:697–701.
- [7] Leone JP, Dudek AZ. Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease in patient treated for non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2008;28:3937–3939.
- [8] Machaczka M, Lerner R, Klimkowska M, Hägglund H. Treatment of multiple myeloma in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 2009;84:694–696.

- [9] Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. *Br J Haematol* 2013;161:832-842.
- [10] Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat* 2008;29:567-583.
- [11] Amato D, Stachiw T, Clarke JTR, Rivard GE. Gaucher disease: variability in phenotype among siblings. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:659-669.
- [12] Lachmann RH, Grant IR, Halsall D, Cox TM. Twin pairs showing discordance of phenotype in adult Gaucher's disease. *Q J Med* 2004;97:199-204.
- [13] Elstein D, Gellman A, Altarescu G, et al. Disease severity in sibling pairs with type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:79-83.
- [14] Machaczka M, Klimkowska M, Regenthal S, Hägglund H. Effort bruising disclosing Gaucher disease in a 55-year-old non-Jewish woman. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:758-761.
- [15] Tylki-Szymańska A. Choroba Gauchera. *Acta Haematol Pol* 2010;41:167-172.
- [16] Sokołowska B, Skomra D, Czartoryska B, et al. Gaucher disease diagnosed after bone marrow trephine biopsy – a report of two cases. *Folia Histochem Cytobiol* 2011;49: 352-356.
- [17] Beutler E, Nguyen NJ, Henneberger MW, et al. Gaucher disease: gene frequencies in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet* 1993;52:85-88.
- [18] Grabowski GA, Horowitz M. Gaucher's disease: molecular, genetic and enzymological aspects. *Bailliere's Clin Haematol* 1997;10:635-656.
- [19] Machaczka M, Regenthal S, Bulanda A, et al. Fine needle aspiration versus trephine biopsy of bone marrow – comparison of utility in diagnostics of sporadic cases of Gaucher disease type 1 – A cytohistological study. W: European Working Group on Gaucher Disease, 10th International EWGGD Meeting; 28-30 June 2012. Abstract book: 34.(oral presentation).
- [20] Rudzki Z, Okoń K, Machaczka M, et al. Enzyme replacement therapy reduces Gaucher cell burden but may accelerate osteopenia in patients with type I disease – a histological study. *Eur J Haematol* 2003;70:273-281.
- [21] Machaczka M, Klimkowska M, Regenthal S, Hägglund H. Gaucher disease with foamy transformed macrophages and erythrophagocytic activity. *J Inherit Metab Dis* 2011;34: 233-235.
- [22] Kuwatsuka Y, Suzuki R, Ichihashi R, Kodera Y. Pseudo-Gaucher cells in light chain plasma cell myeloma. *Am J Hematol* 2006;81:468-469.
- [23] Al Muslahi M, Teague M, Lee SH, Roberts M. Multiple myeloma simulating Gaucher's disease. *Br J Haematol* 2006;134:123.
- [24] Cajaiba MM, Reyes-Mugica M. Gaucher or pseudo-Gaucher? The challenge of several diseases colliding in a pediatric patient. *Hum Pathol* 2009;40:594-598.
- [25] Saito T, Usui N, Asai O, et al. Pseudo-Gaucher cell proliferation associated with myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2007;85:350-353.
- [26] Dunn P, Kuo MC, Sun CF. Pseudo-Gaucher cells in mycobacterial infection: a report of two cases. *J Clin Pathol* 2005;58:1113-1114.
- [27] Tylki-Szymańska A, Millat G, Maire I, Czartoryska B. Types I and III Gaucher disease in Poland: incidence of the most common mutations and phenotypic manifestations. *Eur J Hum Genet* 1996;4:334-337.
- [28] Tylki-Szymańska A, Keddache M, Grabowski GA. Characterization of neuronopathic Gaucher disease among ethnic Poles. *Genet Med* 2006;8:8-15.
- [29] Hollak C, vom Dahl S, Aerts JM, et al. Force majeure: therapeutic measures in response to restricted supply of imiglucerase (Cerezyme) for patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2010;44:41-47.
- [30] Machaczka M, Hast R, Dahlman I, et al. Substrate reduction therapy with miglustat for type 1 Gaucher disease: a retrospective analysis from a single institution. *Ups J Med Sci* 2012;117:28-34.
- [31] Landgren O, Turesson I, Gridley G, Caporaso NE. Risk of malignant disease among 1525 adult male US Veterans with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2007;167: 1189-1194.
- [32] Thomas AS, Mehta AB, Hughes DA. Diagnosing Gaucher disease: an on-going need for increased awareness amongst haematologists. *Blood Cells Mol Dis* 2013;50: 212-217.