

**LIZOZOMALNE BOLESTI TALOŽENJA
GOŠEOVA BOLEST-KLINIČKE
MANIFESTACIJE I DIJAGNOZA**

Zorica Šumarac¹, Milka Golubović¹,
Nada Suvajdžić-Vuković², Nada Majkić-Singh¹

¹Institut za medicinsku biohemiju

²Institut za hematologiju,
Klinički centar Srbije, Beograd

**LYSOSOMAL STORAGE DISEASES
GAUCHER DISEASE – CLINICAL
MANIFESTATIONS AND DIAGNOSIS**

Zorica Šumarac¹, Milka Golubović¹,
Nada Suvajdžić-Vuković², Nada Majkić-Singh¹

¹Institute for Medical Biochemistry

²Institute for Hematology,
Clinical Center of Serbia, Belgrade

Kratak sadržaj: Lizozomalne bolesti taloženja su urođene metaboličke bolesti koje rezultiraju akumulacijom metabolita u lizozomima, u kojima bi inače bili razgrađeni s jednim ili više hidrolitičkih enzima koji se nalaze u ovim unutarćelijskim organelama. Gošeova bolest je jedna od najčešćih urođenih bolesti taloženja. Primarni metabolički defekt u Gošeovoj bolesti je genetski deficit aktivnosti β -D-glukozidaze (glukocerebrozidaze), lizozomalne hidrolaze, koja je odgovorna za degradaciju prirodnih glikosfingolipida: glukozilceramida (glukocerebrozida) do glukoze i ceramida. Velike količine nerazgrađenih glukocerebrozida se akumuliraju u lizozomima ćelija retikulo-endotelno sistema u organima i tkivima čitavog organizma kod pacijenata obolelih od Gošeove bolesti. Ove ćelije su velike, lipidima ispunjene makrofage sa specifičnim histološkim osobinama i nazivaju se Gošeove ćelije. Bolest se može otkriti kod osoba svih godišta i prema kliničkim simptomima se može izdiferencirati na tri tipa: Tip 1, hronični oblik bolesti, javlja se kod odraslih osoba, bez neuroloških poremećaja, Tip 2, akutni ili infantilni tip, sa teškim neurološkim poremećajima i Tip 3, subakutna, juvenilna forma bolesti sa neurološkim poremećajima. Dijagnoza bolesti može se preliminarno postaviti na osnovu organomegalije i prisustva Goševih ćelija u koštanoj srži i ostalim tkivima. Splenomegalija i hipersplenizam sa trombocitopenijom, anemijom i leukopenijom su početni simptomi Gošeove bolesti. Kod ovih pacijenata se javlja i povećan nivo tartarat rezistentne kisele fosfataze, angiotenzin-konvertirajućih enzima, feritina i gamaglobulina u plazmi. Potvrda dijagnoze se može dobiti određivanjem aktivnosti β -D-glukozidaze u leukocitima periferne krvi i u kulturi kožnih fibroblasta. Fluorogeni supstrat 4-metil-umbeliferyl- β -D-glukopira-

Summary: Gaucher's disease is the most common genetic lysosomal storage disorder. The primary metabolic defect in Gaucher's disease is an inherited deficiency in activity of β -D-Glucosidase (glucocerebroside), a lysosomal hydrolase, that is responsible for the degradation of the natural glucosphingolipid: glucosyl-ceramide (glucocerebroside) into ceramide and glucose. Excessive quantities of glucocerebroside accumulate in organs and tissue throughout the body of patients with this disorder. The storage cells have distinctive histologic features and are called Gaucher's cells. The disorder has been detected in patients of all ages and has been divided into three clinical categories. Type 1, the adult, chronic, nonneuronopathic form. Type 2, the acute neuronopathic or infantile form and Type 3, the subacute neuronopathic or juvenile form. The diagnosis of Gaucher's disease may be made on the basis of organomegaly and the presence of Gaucher's cells in the bone marrow and other tissues. Confirmation may be obtained by measuring glucocerebroside activity in leukocytes or cultured skin fibroblasts. The fluorogenic reagent 4-methylumbelliferyl- β -D-glucopyranoside is the most reliable substrate for these determinations. Activated macrophages (Gaucher's cells) induce elevated activity of some lysosomal enzymes human chitinase, chitotriosidase was observed specifically in Gaucher's disease. Gaucher's cells massively express chitotriosidase mRNA and secrete large amounts of the enzyme in the circulation. Chitotriosidase has become a valuable tool in diagnosis and monitoring of Gaucher patients. Plasma enzyme levels should be viewed as a reflection of the total body burden on storage cells and it seems to be a good marker of treatment com-

nozid je najpodesniji supstrat za ovo određivanje. Aktivirane makrofage (Gošeoove ćelije) indukuju povećanje aktivnosti nekih lizozomalnih enzima. Jedan od njih je humana hitinaza, hitotriozidaza, karakteristična isključivo za Goševu bolest. Gošeoove ćelije masivno iniciraju ekspresiju hitotriozidazne mRNK i posledično sekretuju velike količine ovog enzima u cirkulaciju. Hitotriozidaza se koristi kao najznačajniji marker za dijagnozu i praćenje terapije kod Goševih bolesnika. Nivo ovog enzima u plazmi reflektuje zastupljenost Goševih ćelija u organizmu obolelog. Aktivnost ovog enzima se može odrediti korišćenjem fluorogenog 4-metil-umbeliferil- β -D-N-N'-N''-triacetilhitotriazida. DNK analiza je neophodna za definitivnu potvrdu dijagnoze.

Ključne reči: β -D-glukozidaza, lizozomalne bolesti taloženja, Goševa bolest, hitotriozidaza

pliance. Plasma chitotriosidase activity can measure with fluorogenic 4-methyl-umbelliferyl- β -D-N-N'-N''-triacetylchitotrioside.

Key words: β -D-Glucosidase, lysosomal storage diseases, Gaucher's disease, chitotriosidase