



Smjernice za liječenje odraslih bolesnika s Gaucherovom bolešću

Clinical guidelines for the management of adult patients with Gaucher disease

Ivan Pećin^{1,2,12*} , Nadira Duraković^{1,3*}, Iveta Merčep^{1,4*}, Dražen Perica^{2,12}, Dunja Leskovar Lemešić^{2,12}, Kristina Paponja Mihanović^{2,12}, Luka Prgomet^{2,12}, Nediljko Šućur^{2,12}, Maja Prutki^{1,5}, Ksenija Fumić^{7,11}, Dominik Strikić⁴, Toni Valković^{8,9}, Jasminka Sinčić-Petričević¹⁰, Vladimir Miletic⁶, Ervina Bilić^{1,6}, Željko Reiner^{2,12**}

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

² Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb

³ Zavod hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb

⁴ Zavod za kliničku farmakologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb

⁵ Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC Zagreb

⁶ Klinika za neurologiju, KBC Zagreb

⁷ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb

⁸ Odjel internističke onkologije s hematologijom, Opća bolnica Pula; Specijalna bolnica Medico, Rijeka

⁹ Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci

¹⁰ Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Osijek

¹¹ Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

¹² Referentni centar Ministarstva zdravstva za rijetke i metaboličke bolesti

* Autori su podjednako doprinijeli stvaranju rada.

** Svi autori su članovi Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora.

Deskriptori

GAUCHEROVA BOLEST – dijagnoza, farmakoterapija, genetika, komplikacije;
GLUKOCEREBROZIDAZA – metabolizam, nedostatak, terapijska primjena; GLIKOSFINGOLIPIDI – metabolizam;
ENZIMSKA NADOMJESTNA TERAPIJA;
PIROLIDINI – terapijska primjena;
ENZIMSKI INHIBITORI – terapijska primjena;
MAGNETSKA REZONANCIJA; PARKINSONOVA BOLEST – genetika; PERIFERNA NEUROPATIJA – komplikacije;
KOMPLIKACIJE U TRUDNOĆI – farmakoterapija;
SMJERNICE; HRVATSKA

Descriptors

GAUCHER DISEASE – complications, diagnosis, drug therapy, genetics;
GLUCOSYLKERAMIDASE – deficiency, metabolism, therapeutic use; GLYCOSPHINGOLIPIDS – metabolism;
ENZYME REPLACEMENT THERAPY;
PYROLIDINES – therapeutic use;
ENZYME INHIBITORS – therapeutic use;
MAGNETIC RESONANCE IMAGING; PARKINSON DISEASE – genetics; PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM DISEASES – complications;
PREGNANCY COMPLICATIONS – drug therapy;
PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SAŽETAK. Gaucherova bolest (GB) lizosomski je poremećaj karakteriziran nedostatkom aktivnosti enzima glukocerebrosidaze (GCaze), što dovodi do nakupljanja glikosfingolipida u makrofazima. Dijagnoza se prvenstveno temelji na testiranju enzimске aktivnosti, uz naknadnu analizu specifičnih biomarkera i genetskog profila prema potrebi. Klinička slika u odraslih obuhvaća hepatosplenomegaliju, anemiju, trombocitopeniju, koštane komplikacije te povećan rizik od hematoloških maligniteta i Parkinsonove bolesti. Liječenje se temelji na enzimskoj nadomjesnoj terapiji (ENT), koja učinkovito smanjuje visceralne i hematološke manifestacije te terapiji redukcije supstrata (TRS), oralnoj opciji za posebnu skupinu bolesnika. Magnetska rezonancija (MR) je metoda izbora za procjenu zahvaćenosti skeletnog sustava i praćenje progresije bolesti. Dugoročna skrb zahtijeva redovitu hematološku, skeletnu i neurološku kontrolu radi optimizacije terapijskih ishoda. U trudnoći se kod simptomatskih bolesnica preporučuje nastavak ENT-a kako bi se smanjio rizik od komplikacija. Ove smjernice pružaju standardizirani pristup liječenju GB-a u Hrvatskoj, naglašavajući ranu dijagnozu, terapiju utemeljenu na dokazima i multidisciplinarni pristup radi poboljšanja kliničkih ishoda.

SUMMARY. Gaucher disease (GD) is a lysosomal storage disorder characterized by deficient glucocerebrosidase enzyme activity, leading to the accumulation of glycosphingolipids within macrophages. Diagnosis relies primarily on enzymatic activity testing, followed by the assessment of specific biomarkers and molecular analysis when necessary. Clinical manifestations in adults include hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia, bone complications, and an increased risk of hematologic malignancies and Parkinson's disease. Therapeutic options include enzyme replacement therapy (ERT), which effectively reduces organomegaly and hematologic complications, and substrate reduction therapy (SRT), an oral alternative for selected patients. MRI is the preferred modality for evaluating skeletal and visceral involvement and monitoring disease progression. Long-term management necessitates regular hematologic, skeletal, and neurological surveillance to optimize treatment outcomes. In pregnancy, ERT is recommended for symptomatic patients to minimize complications. These guidelines establish a standardized approach to GD management in Croatia, integrating early diagnosis, evidence-based therapy, and multidisciplinary care to improve patient outcomes.

Gaucherova bolest (GB) (OMIM 230800) rijedak je autosomno recesivan poremećaj lizosomskog nakupljanja nastao posljedično manjku aktivnosti β-glukocerebrosidaze (GCaze; EC 3.2.1.45; kisela β-glukozidaza) zbog patogenih bialelnih mutacija gena za glukozilceramidazu (GBA) ili, u rijetkim slučajevima, zbog nedostatka sapozina C.^{1,2} Nedovoljna enzimska aktivnost GCaze ometa razgradnju glukocerebrosida, što

Adresa za dopisivanje:

Ivan Pećin, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-4425-6473>,
Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti,
Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb,
Referentni centar Ministarstva zdravstva za rijetke i metaboličke bolesti,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: ivanpecin@yahoo.com

Primljeno 15. rujna 2025., prihvaćeno 30. ožujka 2026.

uzrokuje nakupljanje glukocerebrozamida i njegova bioaktivnog metabolita glukozil-sfingozina (Lizo-GL1) u makrofazima rezultirajući nakupljanjem Gaucherovih stanica u tkivima te nizom kliničkih manifestacija različite težine i dobi pojavljivanja simptoma bolesti.³ Bolest se javlja u tri glavna tipa, razlikovana prisutnošću ili odsutnošću neuroloških simptoma te težinom simptoma.³ Tip 1 je najzastupljeniji (incidencije 5,8 bolesnika na 100 000 stanovnika) i prvenstveno zahvaća visceralne organe te koštani sustav, dok su tipovi 2 i 3 karakterizirani neurološkim manifestacijama različite težine.^{4,5} Hrvatske smjernice za dijagnozu i liječenje Gaucherove bolesti iz 2014. godine temeljene su na tada dostupnim znanjima i iskustvima, a slijedom razvoja medicinske struke i znanosti ukazala se potreba za ažuriranjem smjernica.⁴ Nove hrvatske smjernice za GB imaju za cilj objediniti najnovije međunarodne dokaze i stručne konsenzuse radi standardizacije skrbi diljem zemlje.⁵ Ove smjernice naglašavaju rano postavljanje dijagnoze, optimalne terapijske pristupe prilagođene tipu bolesti i individualnim potrebama te redovito praćenje kako bi se poboljšali ishodi za bolesnike.⁵ Osiguravanjem jasnog, na dokazima temeljenog okvira, smjernice nastoje riješiti izazove u postavljanju dijagnoze, pristupu liječenju i dugotrajnoj skrbi, čime se poboljšava kvaliteta života pacijenata s GB-om u Hrvatskoj. Smjernice su izradili Hrvatsko društvo za rijetke bolesti HLZ-a i Referentni centar za rijetke i metaboličke bolesti Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Članovi radne skupine su svi autori i koautori ovog teksta smjernica. Smjernice nisu financijski potpomognute, plod su Hrvatskog društva za rijetke bolesti HLZ-a.

Klinička prezentacija

GB se općenito klasificira u tri osnovna tipa, prema kliničkoj prezentaciji i prisutnosti neuroloških simptoma:

Tip 1 (kronični ne-neuronopatski tip ili visceralni tip) (OMIM 230800): najčešći oblik (>90%). Klinički dominiraju hepatosplenomegalija, citopenije (najčešće trombocitopenija) te koštane manifestacije (osteopenija, osteonekroza, prijelomi i koštane krize). Citopenije su posljedica infiltracije koštane srži i hipersplenizma. Prisutni su povećani rizik hematoloških maligniteta (uključujući multipli mijelom), fibroza jetre i plućna hipertenzija. Opisana je povezanost s Parkinsonovom bolešću. Klinički tijek je izrazito varijabilan – od blagih do teških, onesposobljavajućih oblika.^{6–14}

Tip 2 (akutni neuronopatski tip) (OMIM 230900): ovaj oblik je rijedak i predstavlja najteži fenotip GB-a. Tip 2 obično započinje u prvim mjesecima života i karakterizira ga brzi razvoj teških neuroloških simptoma, uključujući spastičnost, okulomotorne poremećaje i respiratorne poteškoće. Neurodegeneracija brzo

napreduje i često dovodi do smrti u djetinjstvu. Zbog svoje agresivnosti i neprodiranja enzimске nadomjesne terapije (ENT) kroz krvno-mozgovnu barijeru, tip 2 ne odgovara na konvencionalne terapije poput ENT-a.^{3,15}

Tip 3 (kronični neuronopatski tip) (OMIM 231000): tip 3 uključuje neurološke simptome s postupnom progresijom i dugotrajnijim preživljenjem u usporedbi s tipom 2. Manifestacije uključuju okulomotorne abnormalnosti, ataksiju, epileptične napadaje i kognitivno oštećenje.^{3,16} Bolesnici također mogu imati visceralne simptome i koštane komplikacije slične tipu 1. Bolest obično započinje u djetinjstvu ili adolescenciji, a progresija neuroloških simptoma obično je sporija, no unatoč tomu može značajno utjecati na kvalitetu života.¹⁶

Kliničke razlike između tipova GB-a sažete su u [tablici 1](#), koja predstavlja temelj za dijagnostički i terapijski pristup.

Inicijalna procjena bolesnika

Na GB treba posumnjati ako se u bolesnika uoči neki od ranije opisanih kliničkih simptoma. Pri postavljanju dijagnoze jedan od prvih nespecifičnih laboratorijskih pokazatelja može biti i nerazjašnjena trombocitopenija i/ili anemija, hiperferitinemija otvorene etiologije, kao i nalaz vakuola u limfocitima pri pregledu razmaza periferne krvi.¹⁸ Svakom bolesniku treba učiniti procjenu simptoma bolesti, klinički pregled, kompletnu krvnu sliku i odgovarajuću specifičnu laboratorijsku obradu, ultrazvuk srca i abdomena te RTG/MR natkoljenica.

Laboratorijska dijagnostika Gaucherove bolesti

Biljezi u dijagnostici i praćenju tijeka liječenja Gaucherove bolesti

Nakon postavljene kliničke sumnje, nastavak dijagnostičkog procesa uključuje mjerenje aktivnosti enzima hitotriozidaze u plazmi. Enzim se oslobađa iz makrofaga u kojima se zbog nedostatne aktivnosti GCaze nalazi nerazgrađen supstrat.¹⁹ Iako je često izrazito povišena u bolesnika s GB-om, specifičnost joj je ograničena, a u približno 5% bijele populacije enzim je genetski neaktivan, što može dovesti do lažno negativnih nalaza. Unatoč tomu, zbog dostupnosti se i dalje koristi kao početni probirni biljeg.^{20,21} Kao alternativni, ali jednako nespecifični biljeg može se mjeriti PARC/CCL18 (od engl. *pulmonary and activation-regulated chemokine*).²²

Lizo-GL1 trenutačno predstavlja najosjetljiviji i najspecifičniji biokemijski biljeg za dijagnozu i praćenje terapijskog odgovora u GB-u. Određuje se iz suhe kapi krvi i/ili plazme, pri čemu je za longitudinalno praćenje nužno dosljedno korištenje istog laboratorija zbog metodoloških razlika.

TABLICA 1. KLINIČKE ZNAČAJKE GAUCHEROVE BOLESTI PREMA TIPU (PRILAGOĐENO PREMA UPToDATE)¹⁷TABLE 2. CLINICAL CHARACTERISTICS OF GAUCHER DISEASE BY TYPE (ADAPTED FROM UPToDATE)¹⁷

Značajka / Characteristic	Tip 1 / Type 1	Tip 2 / Type 2	Tip 3 / Type 3
Početak / Onset	Djetinjstvo do odrasle dobi / Childhood to adulthood	Prvi mjeseci života / First months of life	Djetinjstvo / Childhood
Hematološki / Hematologic	Anemija, trombocitopenija / Anemia, thrombocytopenia	Trombocitopenija / Thrombocytopenia	Teža anemija i trombocitopenija / More severe anemia and thrombocytopenia
Skeletni / Skeletal	Osteopenija, osteoskleroza, bol/križe u kostima / Osteopenia, osteosclerosis, bone pain/bone crises	Minimalno / Minimal involvement	Ozbiljni skeletni nalazi, uključujući kompresijske prijelome kralježaka i osteonekrozu dugih kostiju / Severe skeletal involvement, including vertebral compression fractures and osteonecrosis of long bones
Neurološki / Neurologic	Parkinsonova bolest, može imati perifernu neuropatiju / Parkinson's disease; may have peripheral neuropathy	Strabizam, generalizirani napadaji, hipertenzija, apneja, otežano gutanje, stridor, progresivni gubitak stečenih vještina / Strabismus, generalized seizures, hypertension, apnea, dysphagia, stridor, progressive loss of acquired skills	Usporeni horizontalni sakadi / Slowed horizontal saccades
Drugi sustavi / Other systems	Hepatosplenomegalija, fibroza jetre, intersticijska bolest pluća, plućna hipertenzija, hematološke malignosti, kardiomiopatija, usporeni rast i pubertet / Hepatosplenomegaly, liver fibrosis, interstitial lung disease, pulmonary hypertension, hematologic malignancies, cardiomyopathy, delayed growth and puberty	Hepatosplenomegalija, kongenitalna ihtioza / Hepatosplenomegaly, congenital ichthyosis	Hepatosplenomegalija, povećanje torakalnih limfnih čvorova, plućni infiltrati, razvoj 'gaucheroma' ili koštanih cista, kifoza/skolioza / Hepatosplenomegaly, thoracic lymphadenopathy, pulmonary infiltrates, development of 'gaucheromas' or bone cysts, kyphosis/scoliosis
Progresija / Progression	Spora / Slow	Brza / Rapid	Varijabilno / Variable

U sklopu obrade splenomegalije nejasne etiologije može se učiniti punkcija ili biopsija koštane srži. Nalaz makrofaga s citoplazmom nalik „zgužvanom papiru“ upućuje na Gaucherove ili pseudo-Gaucherove stanice, pri čemu je za konačnu dijagnozu uvijek potrebna dodatna, specifična potvrda.^{23,24}

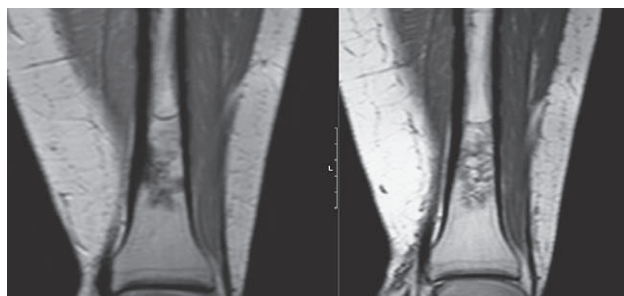
Mjerenje aktivnosti glukocerebrozidaze

Mjerenje aktivnosti lizosomskog enzima GCaze predstavlja temeljni probirni test kod sumnje na GB. Aktivnost se najčešće određuje iz suhe kapi krvi, dok se u dijagnostičke svrhe potvrđuje u leukocitima ili kultiviranim fibroblastima; u prenatalnoj dijagnostici analizira se iz korionskih resica ili amniocita. Biopsija kože i postupci do homogenata kultiviranih fibroblasta koriste se u rijetkim slučajevima. Probir iz suhe kapi krvi izvodi se koristeći standardizirani filtarski papir (Whatman 903). Pri uzorkovanju je potrebno odgovarajuće ispuniti kapilarnom ili venskom krvi (antikoagulans EDTA ili heparin) minimalno dva kruga na filtarskom papiru i pustiti da se potpuno

osuše na sobnoj temperaturi bez izravnog utjecaja svjetla i topline. U takvom je uzorku enzim stabilan na sobnoj temperaturi do 21 dan. Kartice se mogu poslati u omotnici redovnom poštom do laboratorija. Uzorak suhe kapi krvi ima ograničenu pozitivnu prediktivnu vrijednost i osjetljiv je na prijeanalitičke čimbenike. Stoga se svaki patološki ili granični nalaz mora potvrditi mjerenjem aktivnosti GCaze u leukocitima/fibroblastima i/ili molekularnom analizom gena GBA1. Aktivnost GCaze <15% donje granice referentnog raspona snažno upućuje na GB, pri čemu rezidualna aktivnost ne korelira s kliničkom težinom bolesti. Mjerenjem aktivnosti enzima nije moguće dijagnosticirati rijetke oblike GB-a uzrokovane manjkom sapozina C.^{3,24–30}

Važnost genske analize u dijagnostici Gaucherove bolesti

Ako je dijagnostičkim testom potvrđena snižena aktivnost GCaze ili je aktivnost enzima manja od granične vrijednosti u suhoj kapi krvi na filtarskom papiru,



SLIKA 1. MR DISTALNE POLOVICE TIBIJE (T1 MJERENA SLIKA U KORONARNOM PRESJEKU) PRIJE UVOĐENJA ENZIMSKE NADOMJESNE TERAPIJE (B) TE DVIJE GODINE NAKON PRIMJENE TERAPIJE (A) POKAZUJE ZNAČAJU REGRESIJU NALAZA U SMISLU PONOVNE KONVERZIJE MASTI U KOŠTANOJ SRŽI

FIGURE 1. MRI OF THE DISTAL HALF OF THE TIBIA (T1-WEIGHTED CORONAL IMAGE) OBTAINED BEFORE THE INITIATION OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY (B) AND TWO YEARS AFTER TREATMENT (A), SHOWING A MARKED REGRESSION OF BONE MARROW INVOLVEMENT WITH RESTORATION OF NORMAL FATTY MARROW SIGNAL

nužno je dijagnozu potvrditi sekvenciranjem gena *GBA1*.^{27,26} Za gensku se analizu u većini laboratorija može iskoristiti uzorak suhe kapi krvi na filtarskom papiru preostao nakon mjerenja aktivnosti enzima i/ili biljega. Druga vrsta uzorka za gensku analizu jest EDTA krv. Identifikacija bialelnih patogenih varijanti u genu *GBA1* potvrđuje dijagnozu GB-a.¹

Drugi mogući pristup dijagnostici GB-a jest analiza gena *GBA1* ili korištenje neke od metoda genskog sekvenciranja sljedeće generacije (engl. *next generation sequencing*; GS) kao prvoga dijagnostičkog testa nakon postavljene kliničke sumnje na GB, pri čemu se sve detektirane varijante moraju potvrditi Sangerovim sekvenciranjem. Zbog postojanja visoko homolognog pseudogena (GBAP), primijenjene metode moraju pouzdano razlikovati *GBA1* od pseudogena kako bi se izbjegli lažni nalazi.^{31,30,35,34} Pri interpretaciji nalaza nužno je uzeti u obzir ograničenja korištene metode te prisutnost varijanti nepoznate važnosti (engl. *variant of unknown significance* – VUS). U takvim slučajevima biokemijski biljezi (aktivnost GCaze, koncentracija Lizo-GL1) imaju ključnu ulogu u kliničkoj korelaciji, a VUS-eve je potrebno periodično revidirati. U rijetkim slučajevima s kliničkom slikom i povišenim biljezima GB-a, ali bez patogenih varijanti u *GBA1*, indicirana je analiza gena PSAP zbog mogućeg manjka sapozina C, pri čemu aktivnost GCaze može biti uredna.^{37,36}

Radiološke karakteristike Gaucherove bolesti

Radiološke metode koriste se za procjenu proširenosti bolesti, detekciju komplikacija i praćenje terapijskog odgovora. Magnetska rezonancija (MR) ili kompjuterizirana tomografija (CT) abdomena metode su izbora za procjenu jetre i slezene, uključujući volumetriju. Osim hepatomegalije i splenomegalije, mogu se

prikazati fokalne lezije (gaucheromi), infarkti slezene te rijetke kalcifikacije.^{34–36}

Zahvaćenost koštanog sustava česta je i klinički relevantna. Konvencionalna radiografija može pokazati Erlenmeyerov deformitet, osteopeniju i patološke prijelome, no MR je metoda izbora za procjenu infiltracije koštane srži i koštanih komplikacija (infarkti, osteonekroza, edem, kompresijski prijelomi). MR signal infiltrirane srži karakteriziraju niski signali na T1 i T2 slikama. Za kvantifikaciju zahvaćenosti koristi se bodovni sustav BMB (engl. *Bone Marrow Burden*). Dvoenergetska rendgenska apsorpciometrija (DXA; od engl. *dual-energy X-ray absorptiometry*) ima ograničenu vrijednost i ne predviđa pouzdano rizik prijeloma.^{37,38} Plućna zahvaćenost je rijetka; najbolje se procjenjuje CT-om, gdje se mogu vidjeti intersticijske promjene, „ground-glass“ zasjenjenja i konsolidacije.³⁹

Limfadenopatija i gaucheromi mogu se prikazati u jetri, slezeni, kostima i limfnim čvorovima te zahtijevaju diferencijalno-dijagnostičko razmatranje, osobito u odnosu na limfome.⁴⁰

Zahvaćenost središnjega živčanog sustava rijetko se radiološki očituje i obično se svodi na blagu cerebralnu atrofiju.⁴⁰

Radiološko praćenje kod Gaucherove bolesti

MR je metoda izbora za praćenje odgovora na primijenjenu terapiju. U radiološkom praćenju odgovora na primijenjenu terapiju možemo očekivati smanjenje volumena jetre i slezene za 50% kroz dvije godine. Rijetko će se veličina jetre i slezene vratiti na normalne vrijednosti. Regresija promjena u plućnom parenhimu spora je i rijetka.⁴¹ Konverzija koštane srži na MR-u pokazuje postupnu i sporu regresiju nalaza, a neke su promjene ireverzibilne poput osteoskleroze, osteonekroze i kolapsa trupova kralježaka.⁴² Radiološko praćenje promjena u središnjem živčanom sustavu pokazalo je stacionaran nalaz jer terapija ne prolazi krvno-moždanu barijeru.⁴³

ENT rezultira razgradnjom Gaucherovih stanica s ponovnom konverzijom masti u koštanoj srži i posljedično povišenim signalom na T1 mjerenim slikama (slika 1).

Radiološke preporuke kod bolesnika s Gaucherovom bolešću

Iničijalna radiološka obrada kod simptomatskih bolesnika uključuje MR abdomena i određivanje volumena jetre i slezene. Zahvaćenost koštane srži procjenjuje se MR-om lumbalne kralježnice i natkoljениčnih kosti, a denzitometrijom se određuje mineralna gustoća kosti. MR abdomena, lumbalne kralježnice i natkoljениčnih kostiju u tijeku praćenja provodi se svakih 12 mjeseci. Ako se volumen jetre i slezene smanjio na

normalne vrijednosti ili je stacionaran, praćenje može biti u duljim vremenskim intervalima. CT abdomena je moguća metoda izbora u slučaju da MR nije dostupan, ali treba biti racionalan u primjeni zbog izloženosti ionizirajućem zračenju. Praćenje konvencionalnim radiološkim metodama nije preporučeno zbog relativno niske osjetljivosti i specifičnosti te izloženosti ionizirajućem zračenju. DXA se preporučuje učiniti svakih 12 – 24 mjeseca odnosno do urednih vrijednosti, a nakon toga se može provoditi svake tri godine.⁴⁴ U bolesnika koji nisu na terapiji treba učiniti MR ili CT abdomena i MR koštanog sustava svakih 12 – 24 mjeseca ili rjeđe ako nema progresije bolesti odnosno imaju minimalne simptome³⁶, a DXA svakih 12 – 24 mjeseca (tablica 2).

Liječenje Gaucherove bolesti

S obzirom na raznolike simptome i zahvaćenost organa, zbrinjavanje oboljelih od GB-a zahtijeva sveobuhvatan, multidisciplinarni pristup koji se bavi svim aspektima bolesti, fizičkim i psihološkim potrebama pacijenta, ne samo nadoknadom enzima koji nedostaje. Ključni članovi multidisciplinarnog tima za njegu obično uključuju hematologe, endokrinologe, genetičare, radiologe, neurologe, ortopede, stručnjake za zbrinjavanje boli te liječnike obiteljske medicine, uz neizostavnu suradnju s medicinskim sestrama i tehničarima.

Zbrinjavanje oboljelih u okviru multidisciplinarnog tima pridonosi optimizaciji medicinskih ishoda kroz ranu intervenciju i prilagođenu terapiju, ali i poboljšanje kvalitete života pacijenata i njihovih obitelji pružanjem sveobuhvatne podrške. Integracija različitih specijalnosti osigurava da su široki učinci GB-a pokriveni, što rezultira koordiniranim planom skrbi koji se prilagođava promjenjivim potrebama pacijenta tijekom vremena.⁴⁵

Liječenje GB-a uobičajeno dijelimo na specifično i potporno liječenje.

Specifično liječenje Gaucherove bolesti

Specifično odnosno ciljano liječenje podrazumijeva ono liječenje koje je usmjereno na korekciju patofiziološkog uzroka bolesti. Ciljano liječenje uključuje farmakološke terapijske opcije i transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica.

Farmakološke terapijske opcije

Dostupna su dva modaliteta specifičnog liječenja: enzimska nadomjesna terapija (ENT) i terapija redukcije susprata (TRS).

1. Enzimska nadomjesna terapija

ENT temelji se na nadoknadi enzima glukocerebrozidaze koji je glavna patofiziološka prepreka u nastan-

TABLICA 2. INICIJALNA RADIOLOŠKA OBRADA I RADIOLOŠKO PRAĆENJE BOLESNIKA S GAUCHEROVOM BOLEŠĆU

TABLE 2. INITIAL RADIOLOGICAL EVALUATION AND RADIOLOGICAL FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH GAUCHER DISEASE

Inicijalne radiološke pretrage / Initial radiological examinations	Ne primaju terapiju / Not receiving therapy	Primaju terapiju (nije postignut cilj liječenja) / Receiving therapy (treatment goal not achieved)
<i>Visceralni organi / Visceral organs</i>		
Volumen jetre (MR ili CT) / Liver volume (MRI or CT)	Svakih 12 – 24 mjeseca / Every 12–24 months	Svakih 12 mjeseci / Every 12 months
Volumen slezene (MR ili CT) / Spleen volume (MRI or CT)	Svakih 12 – 24 mjeseca / Every 12–24 months	Svakih 12 mjeseci / Every 12 months
<i>Koštani sustav / Skeletal system</i>		
MR kralježnice (T1 mjerena slika u sagitalnoj ravnini) / Spine MRI (T1-weighted sagittal image)	Svakih 12 – 24 mjeseca / Every 12–24 months	Svakih 12 mjeseci / Every 12 months
MR natkoljenica (T1 i T2 mjerene slike u sagitalnoj i koronarnoj ravnini) / Femur MRI (T1- and T2-weighted images in sagittal and coronal planes)	Svakih 12 – 24 mjeseca / Every 12–24 months	Svakih 12 mjeseci / Every 12 months
DXA / DXA	Svakih 12 – 24 mjeseca / Every 12–24 months	Svakih 12 – 24 mjeseca / Every 12–24 months

MR – magnetska rezonancija / MRI – magnetic resonance imaging; CT – kompjuterizirana tomografija / CT – computed tomography; DXA – dvo-energetska rendgenska apsorpcijometrija / DXA – dual-energy X-ray absorptiometry

ku GB-a. Aktualno na tržištu Republike Hrvatske (RH) postoje dva pripravka: imigluceraza (Cerezyme®) i velagluceraza alfa (VPRIV®). Na svjetskom tržištu postoji i preparat taligluceraza alfa (Elelyso®) koji nije odobren od strane Europske regulatorne agencije te samim time nije dostupan na tržištu EU i RH.⁴⁶

Imigluceraza (Cerezyme®) je rekombinantni oblik ljudske β -glukocerebrozidaze, proizveden u staničnim linijama životinjskog podrijetla, dok je velagluceraza alfa (VPRIV®) rekombinantni oblik humanog enzima β -glukocerebrozidaze proizveden u staničnim linijama humanog podrijetla. Oba enzima nadomještaju nedostatnu ili nefunkcionalnu endogenu enzimsku aktivnost i pomažu smanjiti patološko nakupljanje glukozilceramida.⁴⁷

TABLICA 3. PRILAGODBA DOZE ELIGLUSTATA OVISNO O METABOLIZMU CYP2D6 I KONKOMITANTNOJ TERAPIJI

TABLE 3. ELIGLUSTAT DOSE ADJUSTMENT ACCORDING TO CYP2D6 METABOLISM AND CONCOMITANT THERAPY

	Normalan metabolizam CYP2D6 / Normal CYP2D6 metabolism	Intermedijarni metabolizam CYP2D6 / Intermediate CYP2D6 metabolism	Spori metabolizam CYP2D6 / Poor CYP2D6 metabolism
Uobičajena doza / Standard dose	2 x 84 mg	2 x 84 mg	1 x 84 mg
<i>Konkomitantna terapija s: / Concomitant therapy with:</i>			
Jaki ili umjereni inhibitori CYP2D6 plus jaki ili umjereni inhibitori CYP3A / Strong or moderate CYP2D6 inhibitors plus strong or moderate CYP3A inhibitors	Kontraindicirano / Contraindicated	Kontraindicirano / Contraindicated	Kontraindicirano / ne preporučuje se za jaku/ umjerenu inhibiciju CYP3A / Contraindicated / not recommended with strong or moderate CYP3A inhibition
Snažni inhibitori CYP2D6 (npr. paroksetin) / Strong CYP2D6 inhibitors (e.g., paroxetine)	1 x 84 mg	1 x 84 mg	1 x 84 mg
Umjereni inhibitori CYP2D6 (npr. terbinafin) / Moderate CYP2D6 inhibitors (e.g., terbinafine)	1 x 84 mg	1 x 84 mg	1 x 84 mg
Snažni inhibitori CYP3A (npr. ketokonazol) / Strong CYP3A inhibitors (e.g., ketoconazole)	1 x 84 mg	Kontraindicirano / Contraindicated	Kontraindicirano / Contraindicated
Umjereni inhibitori CYP3A (npr. flukonazol) / Moderate CYP3A inhibitors (e.g., fluconazole)	1 x 84 mg	Nije preporučeno / Not recommended	Nije preporučeno / Not recommended
Slabi inhibitori CYP3A (npr. ranitidin) / Weak CYP3A inhibitors (e.g., ranitidine)	2 x 84 mg	2 x 84 mg	Nije preporučeno / Not recommended
Snažni induktori CYP3A (npr. rifampin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, gospina trava, grejp) / Strong CYP3A inducers (e.g., rifampin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, St. John's wort, grapefruit)	Nije preporučeno / Not recommended	Nije preporučeno / Not recommended	Nije preporučeno / Not recommended

ENT se primjenjuje u intravenskim infuzijama te dovodi do smanjenja hepatomegalije i splenomegalije, normalizacije hemoglobina i trombocita te poboljšanja koštanih manifestacija i sistemskih simptoma, s klinički vidljivim učinkom najčešće unutar 6 – 12 mjeseci. Terapija ima povoljan sigurnosni profil; nuspojave su uglavnom blage infuzijske reakcije. Razvoj protutijela je moguć, ali rijetko klinički značajan. ENT se primjenjuje intravenozno, standardno svaka dva tjedna, uz individualnu prilagodbu doze prema kliničkom odgovoru. Može se primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika i tijekom trudnoće uz procjenu omjera koristi i rizika.^{3,47,48} Preporučena doza je 60 jedinica/kg tjelesne mase svaka dva tjedna, ali se može prilagoditi ovisno o kliničkom odgovoru pacijenta. Preporučena brzina primjene intravenske infuzije je 0,5 jedinica/kg tjelesne težine u minuti, a razrjeđuje se u fiziološkoj otopini (0,9% NaCl).⁴⁸ Liječenje je kontraindicirano kod pojedinaca s poznatom preosjetljivošću na aktivnu tvar ili neku od komponenti pripravka. U slučaju teških infuzijskih reakcija, infuziju treba usporiti ili privremeno prekinuti. Premedikacija, temeljena na antihistaminiku, glukokortikoidu i antipiretiku, može pomoći u smanjenju rizika od ponovljenih reakcija. Pre-

medikacija se može primjenjivati kratkoročno, sve dok pacijent ne razvije bolju toleranciju na lijek, ili dugo-oročno, ako reakcije na infuziju perzistiraju.⁴⁸

2. Terapija redukcije supstrata

TRS smanjuje sintezu glukozilceramida inhibicijom glukozilceramidsintetaze. Miglustat je bio prvi odobreni lijek iz ove skupine, no zbog učestalih nuspojava danas se rijetko koristi. Drugi lijek koji imamo na tržištu i dostupan je u RH jest eliglustat (Cerdelga®). Eliglustat je oralni inhibitor tog enzima i predstavlja standardnu alternativu ENT-u u odabranim bolesnika. Eliglustat učinkovito smanjuje volumen jetre i slezene, poboljšava hematološke parametre i koštane manifestacije, s kliničkim učinkom usporedivim s ENT-om. Sigurnosni profil je povoljan, a nuspojave su najčešće blage gastrointestinalne tegobe i glavobolja; rijetko se bilježe kardiološke nuspojave, zbog čega je indicirano praćenje EKG-a. Lijek se primjenjuje oralno, a metabolizira se prvenstveno putem CYP2D6 (i djelomično CYP3A4), zbog čega je obvezno farmakogenetsko testiranje CYP2D6 prije uvođenja terapije. Doziranje i kontraindikacije ovise o metaboličkom statusu i konkomitantnoj terapiji, što je sažeto u tablici 3, koja

predstavlja temelj za sigurnu primjenu lijeka. Tijekom trudnoće primjenjuje se samo uz individualnu procjenu koristi i rizika.^{49,50}

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica može izliječiti GB (51,52), no s obzirom na visok rizik morbiditeta i mortaliteta koji je povezan s ovom metodom liječenja te sada dostupnu učinkovitu i sigurnu terapiju, ovaj vid liječenja rezerviran je za vrlo specifične situacije i nije široko preporučen.

Genska terapija

Trenutačno ne postoje odobreni protokoli genske terapije za GB, postoji značajan interes među istraživačima, a nekoliko je studija uspostavilo povijesni presek koji pokazuje da je GB održivi kandidat za gensku terapiju.⁵³

Molekularni pratitelji

Molekularni pratitelji su male molekule koje utječu na molekularnu konfiguraciju proteina i na taj način na njihovu funkciju. Oni također djeluju na prolaz proteina kroz stanične membrane, a kad se radi o lizosomskim enzimima mogu djelovati na njihov transport u lizosome. Objavljeni su pozitivni rezultati studija koje su proučavale utjecaj ambroksola u visokim dozama u oboljelih od GB-a te se temeljem tih studija ambroksol može koristiti kao molekularni pratitelj enzimske nadomjesne terapije u pojedinim bolesnika.^{54,55}

Potporno liječenje Gaucherove bolesti

Kako smo već naglasili, zbrinjavanje oboljelih od GB-a zahtijeva multidisciplinarni tim s obzirom na multisistemski utjecaj bolesti.

Koštana bolest je često izražena, osobito kod dijagnoze, i takvoga intenziteta da može zahtijevati i primjenu opioidnih analgetika. Može se očekivati da će primjenom terapije bol s vremenom postajati manje izražena.⁵⁶ Bolesnike prati rizik fraktura, osobito ako imaju pridruženu osteoporozu. Nema jasnih pokazatelja da je konkomitantna terapija bisfosfonatima apsolutno indicirana, i svakako se treba razmotriti u bolesnika koji već imaju patološke frakture odnosno tešku osteoporozu, naravno uz uobičajene predostrožnosti vezane uz dentalne zahvate zbog moguće osteonekroze čeljusti, odnosno bubrežne bolesti i moguće pridružene hipokalcemije.⁵⁷ Terapija bisfosfonatima kontraindicirana je tijekom trudnoće i kod dojenja.

Usprkos adekvatnoj terapiji oboljeli od GB-a često imaju patološke prijelome kostiju odnosno avaskularnu nekrozu velikih zglobova. Ove su komplikacije osobito česte u bolesnika koji su prethodno splenektomirani. Stoga je važna suradnja s ortopedima kako bi se operativni zahvati planirali i učinili u optimalnom

vremenu te na taj način pozitivno utjecali na kvalitetu života oboljelih.

Splenektomija je ranije češće izvođena i nakon nje dolazi do poboljšanja hematoloških parametara, ali i do pogoršanja koštane bolesti te je svakako treba izbjeći; ona je rezervirana za iznimne slučajeve izostanka učinka optimalno primijenjene specifične terapije. U tim slučajevima izvodi se samo parcijalna splenektomija, naravno uz prethodno cijepljenje i antibiotsku profilaksu prema protokolu.

Konačno, sve bolesnike s GB-om treba poticati na odbacivanje štetnih navika (cigarete, alkohol, nekretanje, prekomjerno izlaganje suncu i slično) te ih poticati na sve oblike preventivnih pregleda kako bi se u što većoj mjeri izbjegao dodatni morbiditet.

Započinjanje liječenja: izbor lijeka i doze

S obzirom na veliku varijabilnost u opsegu i težini simptoma u oboljelih od Gaucherove bolesti, inicijalno određivanje težine simptoma i daljnje praćenje s ciljem procjene progresije bolesti bitne su odrednice liječenja bolesti i sastavni dio odluke o tome treba li pacijent započeti specifično liječenje.

Odluka o ciljanom liječenju donosi se individualno kada se ustanovi da je GB simptomatska⁵⁸:

- anemija: Hb <85% od donje granice referentnih vrijednosti nakon što se isključe ostali uzroci anemije kao što je anemija zbog manjka željeza;
- trombocitopenija <60/x10⁹/L izmjereno u dva navrata s najmanje mjesec dana odmaka; terapija može biti započeta i kod viših vrijednosti ako su prisutni znakovi sklonosti krvarenju;
- jetra >2,5 puta od normalne veličine;
- slezena >1,5 puta od normalne veličine;
- radiološki ili klinički dokaz bolesti skeleta.

Liječenje se može započeti primjenom enzimske nadomjesne terapije odnosno eliglustatom. Naša je preporuka da se u bolesnika koji imaju indikaciju za započinjanje liječenja isto započne primjenom enzimske nadomjesne terapije te da se po stabilizaciji kliničkih i laboratorijskih parametara, odnosno nakon postizanja terapijskog odgovora može razmotriti nastavak liječenja TRS-om u onih bolesnika koji su kandidati za takvo liječenje.

Nema jasnog konsenzusa koja je optimalna doza enzima s kojom treba započeti liječenje.³ Naša je preporuka, ako postoji indikacija za početak liječenja, da se primijeni doza enzima (imigluceraze ili velagluceraze) od 60 IU/kg tjelesne težine intravenski svakih 14 dana, uz redovitu procjenu učinka terapije, prema niže navedenim preporukama. Ako su postignuti odnosno kasnije u liječenju održani terapijski ciljevi, doza se može smanjiti za 15 IU/kg TT godišnje, pri čemu je doza od 15 IU/kg TT najniža preporučena doza.

TABLICA 4. RASPORED REDOVITOG PRAĆENJA BOLESNIKA

TABLE 4. SCHEDULE OF REGULAR PATIENT FOLLOW-UP

	Asimptomatski bolesnik / Asymptomatic patient	Na terapiji (nije dostigao/la ciljeve) / On therapy (treatment goals not achieved)	Na terapiji (dostigao/la ciljeve) / On therapy (treatment goals achieved)
Hb, Trc / Hb, platelets	Svaki 12 mjeseci / Every 12 months	Svaka 3 mjeseca / Every 3 months	Svaki 12 mjeseci / Every 12 months
Biomarkeri / Biomarkers	Svaki 12 mjeseci / Every 12 months	Svaka 3 mjeseca / Every 3 months	Svaki 12 mjeseci / Every 12 months
Elektroforeza proteina / Protein electrophoresis	Svaki 12 – 24 mjeseca (u starijih od 50 godina) / Every 12–24 months (in patients older than 50 years)	Svaki 12 – 24 mjeseca (u starijih od 50 godina) / Every 12–24 months (in patients older than 50 years)	Svaki 12 – 24 mjeseca (u starijih od 50 godina) / Every 12–24 months (in patients older than 50 years)
Volumen jetre i slezene (MRI ili UZV abdomena) / Liver and spleen volume (MRI or abdominal ultrasound)	Svaki 12 mjeseci / Every 12 months	Svaki 12 mjeseci / Every 12 months	Svaki 12 mjeseci / Every 12 months
Skelet (MRI) / Skeletal system (MRI)	Svaki 24 mjeseca ili rjeđe / Every 24 months or less frequently	Svaki 12 mjeseci / Every 12 months	Svaki 24 mjeseca ili rjeđe / Every 24 months or less frequently
UZV srca, EKG / Echocardiography, ECG	Svaki 12 – 24 mjeseca ukoliko je inicijalni bio graničan; inače rjeđe / Every 12–24 months if baseline findings were borderline; less frequently otherwise	Svaki 12 mjeseci EKG, UZV srca u slučaju da su simptomi prisutni / Annual ECG; echocardiography if symptoms are present	Svaki 12 mjeseci EKG, UZV srca u slučaju da su simptomi prisutni / Annual ECG; echocardiography if symptoms are present
Upitnik o kvaliteti života (QoL) / Quality of life questionnaire (QoL)	Svaki 12 mjeseci / Every 12 months	Svaki 6 – 12 mjeseci / Every 6–12 months	Svaki 12 mjeseci / Every 12 months

Ako se u bolesnika koji se liječe ENT-om zabilježi neadekvatan odgovor ili gubitak odgovora u smislu pogoršanja parametara bolesti u praćenju, treba svakako evaluirati je li bolesnik razvio protutijela usmjerena protiv enzima koji prima.

Liječenje eliglustatom započinje se u preporučenim dozama (84 mg jednom odnosno dva puta dnevno) ovisno o brzini metabolizma CYP2D6.

U slučaju da se liječenje eliglustatom započinje u onih bolesnika kod kojih je bolest prethodno stabilizirana primjenom ENT-a potrebno je tijekom prve godine dana primjene eliglustata svaka tri mjeseca kontrolirati krvnu sliku i biokemijske markere bolesti kako bi se utvrdilo da prelazak s ENT-a na TRS nije doveo do progresije bolesti.

Praćenje bolesnika

Praćenje svih relevantnih pokazatelja bolesti ključno je za učinkovito vođenje bolesnika i optimalnu kliničku korist liječenja. Učestalost i opseg razlikuju se ovisno o kliničkom tijeku bolesnika, o tome je li bolesnik još uvijek u praćenju prije započinjanja specifičnog liječenja ili je započeo liječenje te, ako jest, je li postigao zadane terapijske ciljeve ili nije. Ponovna procjena također se provodi kada se promijeni doza

enzimske terapije ili modalitet liječenja ili ako se razviju značajne komplikacije. Naravno, i ovdje je važno naglasiti individualan pristup i shvatiti ove smjernice kao generalan smjer koji se prilagođava potrebama i specifičnostima svakog bolesnika.⁵⁹

Terapijski ciljevi za pojedine manifestacije bolesti kao što su anemija, trombocitopenija, hepatomegalija, splenomegalija, skeletna bolest, zastoj u rastu, plućne manifestacije, opće stanje i biomarkeri bolesti opisani su prethodno od strane Pastoresa i suradnika⁶⁰, a recentnije dopunjeni u vidu konsenzusa Europske radne skupine⁶¹. Ovdje su opisani i vremenski okviri za postizanje ciljeva i na njih se treba uvijek oslanjati pri procjeni odgovora na liječenje.

Praćenje bolesnika kod kojih nije započeto specifično liječenje

Za neliječene bolesnike, svakih dvanaest mjeseci treba učiniti klinički pregled, evaluaciju simptoma bolesti te odrediti koncentraciju hemoglobina, broj trombocita i razinu biomarkera u praćenju (hitotriozidaza, Lizo-GL1 i feritin), dok se procjenu zahvaćenosti visceralnih i skeletnih organa preporučuje učiniti svakih 12 do 24 mjeseca. U bolesnika s minimalno izraženom bolesti može se naknadno manje učestalo činiti slikov-

ne pretrage, dok u bolesnika koji imaju izraženu bolest, ali još uvijek nisu započeli liječenje treba redovito provoditi evaluaciju.

Praćenje bolesnika kod kojih je započeto specifično liječenje i koji još nisu postigli terapijske ciljeve

Za bolesnike koji su započeli specifično liječenje, ali još nisu postigli terapijske ciljeve preporučuje se učiniti evaluaciju svaka tri mjeseca (tablica 4) i to evaluaciju krvne slike i biomarkera kako bi se utvrdio pozitivan odgovor na terapiju. Evaluaciju hepatosplenomegalije i koštane bolesti preporučuje se učiniti svakih dvanaest mjeseci, a procjenu simptomatske bolesti i ukupnog stanja kvalitete života bolesnika valja napraviti svakih šest mjeseci.

Praćenje bolesnika kod kojih je započeto specifično liječenje i koji su postigli terapijske ciljeve

Za bolesnike koji su postigli terapijske ciljeve preporučuje se učiniti evaluaciju krvne slike i biomarkera svakih dvanaest mjeseci (tablica 4), uz napomenu da je u stabilnih bolesnika u odsutnosti novonastalih skeletnih simptoma procjenu koštane bolesti dovoljno učiniti svake dvije godine, ili rjeđe. Ultrazvuk (UZV) srca treba učiniti svake dvije godine u onih bolesnika koji imaju povišeni rizik za razvoj plućne hipertenzije (ženski spol, splenektomija).

Dodatni testovi

Preporučuje se praćenje gamaglobulinemije elektroforezom serumskih proteina i prema potrebi imunofiksacijom seruma jednom godišnje u oboljelih starijih od pedeset godina s obzirom na povećanu učestalost dijagnoze multiplog mijeloma u populaciji oboljelih od GB-a. Nadalje, u slučaju razvoja anemije sugerira se odrediti feritin, razinu serumskog željeza i UIBC te TIBC, vitamin B12 i folnu kiselinu kako bi se isključila mogućnost razvoja anemije druge etiologije. Naravno, kod svakog posjeta evaluacija simptoma može usmjeriti prema dodatnoj dijagnostici eventualnih novonastalih problema koji ne moraju nužno biti uzrokovani dijagnozom GB-a.

Povezanost Parkinsonove i Gaucherove bolesti

Neurološke manifestacije GB-a obuhvaćaju zahvaćanje središnjeg i perifernog živčanog sustava, uz dodatno prepoznate senzorne i psihijatrijske komorbiditete. Parkinsonizam / Parkinsonova bolest (PB) najčešća je neurološka komplikacija GB-a te se javlja u približno 30% bolesnika.^{13,62,63}

Mutacije gena GBA1 predstavljaju najznačajniji genetski čimbenik rizika za razvoj PB-a. Prisutne su u 2–30% bolesnika s PB-om, dok samo dio nositelja mutacije razvije bolest, uz porast rizika s dobi. Patofiziološki mehanizmi uključuju poremećaj lizosomske

autofagije i akumulaciju alfa-sinukleina, pri čemu je odnos između smanjene aktivnosti beta-glukocerebrosidaze i agregacije alfa-sinukleina bidirekcijski.^{64–66} PB povezana s GBA mutacijama karakterizirana je ranijim nastupom, bržom progresijom, izraženijim nemotornim simptomima te povećanim rizikom demencije u usporedbi s idiopatskom PB. U ranoj fazi bolesti klinička diferencijacija nije moguća.⁶⁷ Liječenje parkinsonizma u bolesnika s GB-om je simptomatsko i ne razlikuje se od liječenja idiopatske PB, uz dobar inicijalni odgovor na levodopu, ali bržu progresiju simptoma. Invazivne terapije mogu se razmatrati u odabranih bolesnika, uz poseban oprez zbog kognitivnog rizika, osobito kod primjene duboke moždane stimulacije.⁶⁸

Neuropatija u oboljelih od Gaucherove bolesti

GB tipa 1 tradicionalno se smatrala oblikom u kojem se ne javljaju znakovi oštećenja živčanog sustava, no noviji podatci ukazuju na to da se upravo u ovih bolesnika događa neuropatija, odnosno oštećenje perifernih živaca.⁶⁹ U GB tipa 1 očekuje se oštećenje perifernog, a u GB tipa 2 i 3 oštećenje središnjeg živčanog sustava. Najčešći simptomi zahvaćenosti perifernog i/ili središnjeg živčanog sustava u oboljelih od GB-a su tremor, mišićna slabost, bolni grčevi i ishialgija, pri čemu su parestezije (pozitivni osjetni simptomi) najčešće prijavljeni simptom.⁷⁰ Iz navedenog je vidljivo da su upravo klinički znakovi neuropatije, iako se ona relativno rijetko i dijagnosticira, najčešći neurološki znakovi u oboljelih od GB-a. Može se zaključiti da bi elektrofiziološka obrada (klinička elektromioneurografija) i neurološki pregled usmjeren na oštećenje perifernih živaca (neuropatija) trebali biti sastavni dio kliničke obrade i praćenja oboljelih od GB-a, bez obzira o kojem se obliku bolesti radi.⁷¹

U okviru neurološkog pregleda treba se orijentirati na znakove neuropatije, kako je navedeno u tablici 5.

Elektromioneurografija (EMNG) preporučuje se radi klasifikacije neuropatije (kliničke i patofiziološke), no uredan EMNG ne isključuje neuropatiju, osobito neuropatiju tankih vlakana. U slučaju perzistentnih simptoma indicirane su dodatne metode, uključujući kvantitativno senzorno testiranje (QST).^{72–77}

Ne postoje čvrsti dokazi da specifično liječenje GB-a značajno mijenja tijek neuropatije; stoga se primjenjuje standardno simptomatsko liječenje neuropskijske boli i prevencija komplikacija, sukladno općim smjernicama.

Trudnoća u Gaucherovoj bolesti

Trudnoća može utjecati na tijek GB-a, a GB može imati učinak na tijek trudnoće i komplikacije tijekom puerperijskog razdoblja. Prema jednom istraživanju

TABLICA 5. PROCJENA KLINIČKIH ZNAKOVA NEUROPATIJE
TABLE 5. ASSESSMENT OF CLINICAL SIGNS OF NEUROPATHY

	Isključuju Parkinson / Excluding Parkinson's disease	Pozitivni nalazi (primjeri) / Positive findings (examples)	Klinička procjena / Clinical assessment
Osjetni / Sensory	Smanjen osjet (dodir, toplo, hladno, bockanje, vibracija) / Reduced sensation (touch, warm, cold, pinprick, vibration)	Neuropatska bol Pečenje Mravinjanje / Neuropathic pain Burning Tingling	Neurološki pregled Ocjenske ljestvice za neuropatsku bol Vizualna analogna skala za bol / Neurological examination Neuropathic pain rating scales Visual analogue scale for pain
Motorički / Motor	Smanjena snaga mišića Atrofija mišića / Reduced muscle strength Muscle atrophy	Bolni grčevi Nevoljne kretnje Fascikulacija / Painful cramps Involuntary movements Fasciculations	Neurološki pregled MRC ljestvica (EB 4) / Neurological examination MRC scale (grade 4)
Autonomni / Autonomic	Suhe oči Suha usta Smanjeno znojenje / Dry eyes Dry mouth Reduced sweating	Višak sline Pojačano znojenje / Excess salivation Increased sweating	Anamneza Specifične ocjenske ljestvice / Medical history Specific rating scales

povećan je rizik od spontanih pobačaja kod žena s Gaucherovom bolešću koje nisu bile liječene (24,5% u usporedbi s 10–15% u općoj populaciji).⁷⁸ Opisano je i povećanje volumena jetre i slezene tijekom trudnoće.⁷⁹ Trudnoća može pogoršati već postojeću plućnu hipertenziju.⁸⁰ Pogoršanje anemije i trombocitopenije tijekom trudnoće povezano je s hypersplenizmom, nedostatkom željeza i folne kiseline. Indukcija autoimunih procesa tijekom trudnoće može rezultirati istovremenom imunotrombocitopenijom.⁸¹ Niža aktivnost koagulacijskih faktora i/ili oštećena agregacija trombocita mogu biti uzrokom krvarenja tijekom trudnoće i poroda.⁷⁸ Epiduralnu analgeziju ne bi trebalo primjenjivati u onih s niskim brojem trombocita ($<70\text{--}80 \times 10^9/\text{L}$) i poremećenim koagulacijskim faktorima. Vaginalni porod je poželjan i ne postoji specifična indikacija za carski rez u GB-u. Objavljeni dokazi pokazuju da većina pacijentica s GB-om rađa zdravu djecu.⁸²

Liječenje u trudnoći

Asimptomatske ili blago simptomatske bolesnice mogu iznijeti trudnoću bez terapije. U simptomatskih žena enzimska nadomjesna terapija (ENT) je indicirana radi sprječavanja pogoršanja bolesti i komplikacija. Imigluceraza i velagluceraza alfa smatraju se sigurnima tijekom trudnoće i dojenja te se ne preporučuje prekid ENT-a ako je terapija započeta prije začeća.^{83–86} Preporučuje se optimizacija bolesti prije začeća, redovito praćenje hematoloških parametara, željeza, vitamina B12, kalcija i vitamina D, te planiranje poroda prema broju trombocita. Bisfosfonate treba prekinuti 6 – 12 mjeseci prije trudnoće, a eliglustat se ne preporučuje tijekom trudnoće i dojenja.^{83–86}

Zaključak

Gaucherova bolest predstavlja rijedak autosomno recesivan poremećaj nakupljanja u lizosomima uzrokovan manjkom aktivnosti enzima glukocerebrozidaze, što rezultira progresivnim nakupljanjem glukozilceramida u makrofazima. Kliničke manifestacije bolesti variraju ovisno o tipu bolesti i zahvaćenim sustavima, od hematoloških i skeletnih komplikacija do ozbiljnih neuroloških oštećenja. Rano postavljanje dijagnoze ključno je za sprječavanje ireverzibilnih posljedica bolesti, pri čemu su ključne precizne dijagnostičke metode poput mjerenja aktivnosti GCaze, analize biomarkera (npr. Lizo-GL1) i genetskog testiranja.

Terapijski pristup temelji se na specifičnim modalitetima liječenja, uključujući ENT i TRS, pri čemu je cilj smanjenje nakupljanja glukozilceramida te ublažavanje kliničkih simptoma. ENT ostaje zlatni standard liječenja, s dokazanim učinkom na smanjenje hepatosplenomegalije, normalizaciju hematoloških parametara i poboljšanje skeletnih komplikacija. Alternativno, TRS (eliglustat) predstavlja učinkovit izbor u bolesnika s kontraindikacijama za ENT, uz prilagodbu doze temeljem farmakogenetskog profila.

Radiološko praćenje, s naglaskom na MR, igra ključnu ulogu u procjeni odgovora na terapiju i progresije bolesti. MR omogućuje preciznu evaluaciju zahvaćenosti koštane srži, volumena jetre i slezene, dok densitometrija doprinosi procjeni mineralne gustoće kostiju. Redovito praćenje biomarkera i radioloških nalaza ključno je za optimizaciju terapijskog plana i prilagodbu doze u cilju postizanja terapijskih ciljeva.

Smjernice za liječenje GB-a pružaju standardiziran, na dokazima temeljen okvir za multidisciplinarnu

skrb, usmjeren na rano prepoznavanje bolesti, personalizirano liječenje i dugoročno praćenje. Implementacijom ovih smjernica moguće je unaprijediti kliničke ishode, smanjiti rizik od komplikacija i značajno poboljšati kvalitetu života bolesnika s GB-om.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: IP, ND, IM, DP, DLL, KPM, LP, NŠ, MP, KF, DS, TV, JSP, VM, EB, ŽR

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: –

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: IP, ND, IM, DP, DLL, KPM, LP, NŠ, MP, KF, DS, TV, JSP, VM, EB, ŽR

KRITIČKA REVIZIJA: IP, ND, IM, DP, KF, TV, JSP, VM, EB, ŽR

LITERATURA

- Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat.* 2008;29(5):567–83.
- Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1965;18(2):221–5.
- Stirnermann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C i sur. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):441.
- Merkler M, Šimić I, Pećin I, Muićević-Katanec D, Šućur N, Reiner Ž. Gaucherova bolest – smjernice za dijagnozu i liječenje odraslih bolesnika. *Liječ Vjesn.* 2014;136(5–6):141–52.
- Castillon G, Chang SC, Moride Y. Global incidence and prevalence of Gaucher disease: a targeted literature review. *J Clin Med.* 2023;12(6):2192.
- 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.
- Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology.* 2017;22(2):65–73.
- Linari S, Castaman G. Hematological manifestations and complications of Gaucher disease. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(1):51–8.
- Erjavec Z, Hollak CEM, de Vries EGE. Hepatocellular carcinoma in a patient with Gaucher disease on enzyme supplementation therapy. *Ann Oncol.* 1999;10(2):243–5.
- Xu R, Mistry P, McKenna G, Emre S, Schiano T, Bu-Ghanim M i sur. Hepatocellular carcinoma in type 1 Gaucher disease: a case report with review of the literature. *Semin Liver Dis.* 2005;25(2):226–9.
- Amir G, Ron N. Pulmonary pathology in Gaucher's disease. *Hum Pathol.* 1999;30(6):666–70.
- Ayto RM, Hughes DA, Jeevaratnam P, Rolles K, Burroughs AK, Mistry PK i sur. Long-term outcomes of liver transplantation in type 1 Gaucher disease. *Am J Transplant.* 2010;10(8):1934–42.
- Tullo MG, Cerulli Irelli E, Caramia F, Tessari G, Di Bonaventura C, Turchetta R i sur. The spectrum of neurological and sensory abnormalities in Gaucher disease patients: a multidisciplinary study (SENOPRO). *Int J Mol Sci.* 2023;24(10):8765.
- Abrahamov A, Elstein D, Zimran A, Farber B, Glaser Y, Gross-Tsur V i sur. Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. *Lancet.* 1995;346(8981):1000–3.
- Altarescu G, Hill S, Wiggs E, Jeffries N, Kreps C, Parker CC i sur. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr.* 2001;138(4):539–47.
- Davies EH, Erikson A, Collin-Histed T, Mengel E, Tylki-Szymanska A, Vellodi A. Outcome of type III Gaucher disease on enzyme replacement therapy: review of 55 cases. *J Inher Metab Dis.* 2007;30(6):935–42.
- Kaplan P. Gaucher disease: pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate 2023. [Internet]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/gaucher-disease-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis> [Pristupljeno 1. studenoga 2024.].
- Di Rocco M, De Vici C, Burlina A, Venturelli F, Fiumara A, Fecarotta S i sur. Screening for lysosomal diseases in a selected pediatric population: the case of Gaucher disease and acid sphingomyelinase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):197.
- van Dussen L, Hendriks EJ, Groener JEM, Boot RG, Hollak CEM, Aerts JMFG. Value of plasma chitotriosidase to assess non-neuronopathic Gaucher disease severity and progression in the era of enzyme replacement therapy. *J Inher Metab Dis.* 2014;37(6):991–1001.
- Boot RG, Renkema GH, Verhoek M, Strijland A, Blik J, de Meulemeester T i sur. The human chitotriosidase gene: nature of inherited enzyme deficiency. *J Biol Chem.* 1998;273(40):25680–5.
- Bussink AP, Verhoek M, Vreede J, Ghauharali-van der Vlugt K, Donker-Koopman WE, Sprenger RR i sur. Common G102S polymorphism in chitotriosidase differentially affects activity towards 4-methylumbelliferyl substrates. *FEBS J.* 2009;276(19):5946–54.
- Raskovalova T, Deegan PB, Mistry PK, Pavlova E, Yang R, Zimran A i sur. Accuracy of chitotriosidase activity and CCL18 concentration in assessing type I Gaucher disease severity: a systematic review with meta-analysis of individual participant data. *Haematologica.* 2020;105(5):e286–90.
- Lenders M, Stypmann J, Duning T, Schmitz B, Brand SM, Brand E. Serum-mediated inhibition of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(1):256–64.
- Kelsey PR, Geary CG. Sea-blue histiocytes and Gaucher cells in bone marrow of patients with chronic myeloid leukaemia. *J Clin Pathol.* 1988;41(9):925–8.
- Bodamer OA, Hung C. Laboratory and genetic evaluation of Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr.* 2010;160(23–24):600–4.
- Reuser AJ, Verheijen FW, Bali D, van Diggelen OP, Germain DP, Hwu WL i sur. The use of dried blood spot samples in the

- diagnosis of lysosomal storage disorders: current status and perspectives. *Mol Genet Metab*. 2011;104(1–2):144–8.
27. Dardis A, Michelakakis H, Rozenfeld P, Fumić K, Wagner J, Pavan E i sur. Patient centered guidelines for the laboratory diagnosis of Gaucher disease type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):442.
 28. Karatas M, Dogan S, Spahiu E, Ašić A, Bešić L, Turan Y. Enzyme kinetics and inhibition parameters of human leukocyte glucosylceramidase. *Heliyon*. 2020;6(11):e05542.
 29. Coelho JC, Giugliani R. Fibroblasts of skin fragments as a tool for the investigation of genetic diseases: technical recommendations. *Genet Mol Biol*. 2000;23(2):241–5.
 30. Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;12(Suppl 1):72–81.
 31. Málaga DR, Brusius-Facchin AC, Siebert M, Pasqualim G, Pereira MLS de Souza CFM i sur. Sensitivity, advantages, limitations, and clinical utility of targeted next-generation sequencing panels for the diagnosis of selected lysosomal storage disorders. *Genet Mol Biol*. 2019;42(1):197–206.
 32. den Heijer JM, Schmitz A, Lansbury P, Cullen VC, Hilt DC, Bonifati V i sur. False negatives in GBA1 sequencing due to polymerase dependent allelic imbalance. *Sci Rep*. 2021;11(1):10240.
 33. Kang L, Zhan X, Ye J, Han L, Qiu W, Gu X i sur. A rare form of Gaucher disease resulting from saposin C deficiency. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;68:60–5.
 34. Hill SC, Damaska BM, Ling A, Patterson K, Di Bisceglie AM, Brady RO i sur. Gaucher disease: abdominal MR imaging findings in 46 patients. *Radiology*. 1992;184(2):561–6.
 35. Neudorfer O, Hadas-Halpern I, Elstein D, Abrahamov A, Zimran A. Abdominal ultrasound findings mimicking hematological malignancies in a study of 218 Gaucher patients. *Am J Hematol*. 1997;55(1):16–22.
 36. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Sarbia M, Häussinger D, Mödder U. Gaucher disease of the spleen: CT and MR findings. *Abdom Imag*. 2000;25(3):297–301.
 37. Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, Charrow J, Cole JA, Kerstenetzky M i sur. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(3):543–53.
 38. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CEM, Akkerman EM, Aerts JFMG i sur. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging – initial experience. *Radiology*. 2003;229(2):554–61.
 39. Aydin K, Karabulut N, Demirkazik F, Arat A. Pulmonary involvement in adult Gaucher's disease: high resolution CT appearance. *Brit J Radiol*. 1997;70(829):93–6.
 40. Ramaswami U, Mengel E, Berrah A, AlSayed M, Broomfield A, Donald A i sur. Throwing a spotlight on under-recognized manifestations of Gaucher disease: pulmonary involvement, lymphadenopathy and Gaucheroma. *Mol Genet Metab*. 2021;133(3):215–26.
 41. Goitein O, Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Melzer E, Kerem E i sur. Lung involvement and enzyme replacement therapy in Gaucher's disease. *Q J Med*. 2001;94(8):407–15.
 42. Poll LW, Maas M, Terk MR, Roca-Espiau M, Bembi B, Ciana G i sur. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. *Brit J Radiol*. 2002;75(893):346–8.
 43. Ficicioglu C. Review of miglustat for clinical management in Gaucher disease type I. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(2):425–31.
 44. Kaplan P, Baris HN, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M i sur. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr*. 2013;172(4):447–58.
 45. Paim-Marques L, de Oliveira RJ, Appenzeller S. Multidisciplinary management of Fabry disease: current perspectives. *J Multidiscip Healthc*. 2022;15:1731–43.
 46. European Medicines Agency. Eleyso: EPAR – product information. Amsterdam, 2012. [Internet]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eleyso> [Pristupljeno 1. prosinca 2024.].
 47. European Medicines Agency. VPRIV: EPAR – product information. Amsterdam, 2010. [Internet]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vpriv> [Pristupljeno 1. prosinca 2024.].
 48. European Medicines Agency. Cerezyme: EPAR – product information. Amsterdam, 1997. [Internet]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cerezyme> [Pristupljeno 1. prosinca 2024.].
 49. European Medicines Agency. Cerdelga: EPAR – product information. Amsterdam, 2015. [Internet]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cerdelga> [Pristupljeno 1. prosinca 2024.].
 50. Mistry PK, Balwani M, Charrow J, Kishnani B, Niederau C, Underhill LH i sur. Real-world effectiveness of eliglustat in treatment-naïve and switch patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *Am J Hematol*. 2020;95(9):1032–43.
 51. Rapoport JM, Barranger JA, Ginns EI. Bone marrow transplantation in Gaucher disease. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1986;22(1):7–16.
 52. Ringdén O, Groth CG, Erikson A, Granqvist S, Månsson JE, Sparrelid E. Ten years' experience of bone marrow transplantation for Gaucher disease. *Transplantation*. 1995;59(6):864–70.
 53. Kulkarni A, Chen T, Sidransky E, Han TU. Advancements in viral gene therapy for Gaucher disease. *Genes (Basel)*. 2024;15(1):xx–xx.
 54. Mohamed FE, Al-Jasmi F. Exploring the efficacy and safety of ambroxol in Gaucher disease: an overview of clinical studies. *Front Pharmacol*. 2024;15:1335058.
 55. Zhan X, Zhang H, Maegawa GHB, Wang Y, Gao X, Wang D i sur. Use of ambroxol as therapy for Gaucher disease. *JAMA Netw Open*. 2023;6(6):e2319364.
 56. Baris HN, Weisz Hubshman M, Bar-Sever Z, Kornreich L, Shkalim Zemer V, Cohen IJ. Re-evaluation of bone pain in patients with type 1 Gaucher disease suggests that bone crises occur in small bones as well as long bones. *Blood Cells Mol Dis*. 2016;60:20–4.
 57. Cox TM, Aerts JFMG, Belmatoug N, Cappellini MD, Dahl S, Goldblatt J i sur. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(3):319–36.
 58. Hughes D, Sidransky E. Gaucher treatment. UpToDate [Internet]. 2024. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/gaucher-disease-treatment> [Pristupljeno 1. studenoga 2024.].
 59. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JTR i sur. Gaucher disease type 1: revised recommen-

- dations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol.* 2004;41(Suppl 5):15–22.
60. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralto M *i sur.* Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol.* 2004;41(Suppl 5):4–14.
 61. Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histed T, vom Dahl S *i sur.* Management goals for type 1 Gaucher disease: an expert consensus document from the European Working Group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;68:203–8.
 62. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W *i sur.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591–601.
 63. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18(7):435–50.
 64. Riboldi GM, Di Fonzo AB. GBA, Gaucher disease, and Parkinson's disease: from genetic to clinic to new therapeutic approaches. *Cells.* 2019;8(4):364.
 65. Anheim M, Elbaz A, Lesage S, Dürr A, Condroyer C, Viallet F *i sur.* Penetrance of Parkinson disease in glucocerebrosidase gene mutation carriers. *Neurology.* 2012;78(6):417–20.
 66. Rana HQ, Balwani M, Bier L, Alcalay RN. Age-specific Parkinson disease risk in GBA mutation carriers: information for genetic counseling. *Genet Med.* 2013;15(2):146–9.
 67. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G *i sur.* Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20(1):5–15.
 68. Menozzi E, Schapira AHV. Enhancing the activity of glucocerebrosidase as a treatment for Parkinson disease. *CNS Drugs.* 2020;34(9):915–23.
 69. Biegstraaten M, Mengel E, Maródi L, Petakov M, Niederau C, Giraldo P *i sur.* Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: a 2-year prospective observational study. *Brain.* 2010;133(10):2909–19.
 70. Pastores GM, Barnett NL, Bathan P, Kolodny EH. A neurological symptom survey of patients with type I Gaucher disease. *J Inher Metab Dis.* 2003;26(7):641–5.
 71. Halperin A, Elstein D, Zimran A. Are symptoms of peripheral neuropathy more prevalent in patients with Gaucher disease? *Acta Neurol Scand.* 2007;115(4):275–8.
 72. Donofrio PD, Albers JW. AAEM minimonograph #34: polyneuropathy: classification by nerve conduction studies and electromyography. *Muscle Nerve.* 1990;13(10):889–903.
 73. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol.* 2017;16(11):934–44.
 74. Ducci RDP, Ribas MZ, Martinazzo EO, Fustes OJH, Lorenzoni PJ, Kay CSK *i sur.* Usefulness of the skin-wrinkling test in a patient with probable small fiber neuropathy and Gaucher disease. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2023;59(1):138.
 75. Andréasson M, Solders G, Björkvall CK, Machaczka M, Svenningsson P. Polyneuropathy in Gaucher disease type 1 and 3 – a descriptive case series. *Sci Rep.* 2019;9(1):386.
 76. Devigili G, De Filippo M, Ciana G, Dardis A, Lettieri C, Rinaldo S *i sur.* Chronic pain in Gaucher disease: skeletal or neuropathic origin? *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):61.
 77. Gondim F de AA, Barreira AA, Claudino R, Cruz MW, da Cunha FMB, de Freitas MRG *i sur.* Definition and diagnosis of small fiber neuropathy: consensus from the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(3):195–204.
 78. Granovsky-Grisaru S, Aboulafia Y, Diamant YZ, Horowitz M, Abrahamov A, Zimran A. Gynecologic and obstetric aspects of Gaucher's disease: a survey of 53 patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(4 Pt 1):1284–90.
 79. Young KR, Payne MJ. Reversible splenic enlargement associated with pregnancy in a patient with Gaucher's disease. *J R Army Med Corps.* 1986;132(3):148–50.
 80. Mistry PK, Sirrs S, Chan A, Pritzker MR, Duffy TP, Grace ME *i sur.* Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab.* 2002;77(1–2):91–8.
 81. Rosenbaum H, Napso T, Bonstein L. Immune thrombocytopenia in type I Gaucher disease. *Blood.* 2007;110(11):3075.
 82. Zimran A, Morris E, Mengel E, Kaplan P, Belmatoug N, Hughes DA *i sur.* The female Gaucher patient: the impact of enzyme replacement therapy around key reproductive events (menstruation, pregnancy and menopause). *Blood Cells Mol Dis.* 2009;43(3):264–8.
 83. Granovsky-Grisaru S, Belmatoug N, vom Dahl S, Mengel E, Morris E, Zimran A. The management of pregnancy in Gaucher disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;156(1):3–8.
 84. Elstein D, Hughes D, Goker-Alpan O, Stivel M, Baris HN, Cohen IJ *i sur.* Outcome of pregnancies in women receiving velaglucerase alfa for Gaucher disease. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(4):968–75.
 85. Levy S, Fayed I, Taguchi N, Han JY, Aiello J, Matsui D *i sur.* Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone.* 2009;44(3):428–30.
 86. Balwani M, Burrow TA, Charrow J, Goker-Alpan O, Kaplan P, Kishnani PS *i sur.* Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with Gaucher disease type 1 in the United States. *Mol Genet Metab.* 2016;117(2):95–103.