جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت درمان

پروتکل تشخیص و درمان بیماری

گوشه (Gaucher)

زمستان ۱۴۰۲

تدوین و تنظیم:

۱–دکترپرستورستمی فوق تخصص غددومتابولیسم کودکان دانشیاردانشگاه علوم پزشکی تهران

۲–دکترعلی طالع فوق تخصص غددومتابولیسم کودکان پژوهشگرمرکزتحقیقات اختلالات متابولیک پژوهشگاه غددومتابولیسم تهران

۳- دکتر محمد وفائی شاهی عضو هیئت مدیره انجمن علمی نورومتابولیک کشور

تاییدیه نهایی:

دکتر ربانی دبیر بورد رشته فوق تخصصی غدد و متابولیسم کودکان
دکتر بدو رییس انجمن علمی نوروژنتیک ایران
دکتر اشرفی رییس انجمن علمی نورومتابولیک ایران
دکتر محمدی انجمن علمی اعصاب اطفال ایران
دکتر حریرچیان دبیر بورد رشته تخصصی نورولوژی بزرگسال

تحت نظر :

دکتر سعید کریمی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون محترم درمان

مشاور: دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

تحت نظارت فنی:

دفتر ارزیابی فن آوری ، استانداردسازی و تعرفه سلامت

گروه تدوین استاندارد و تدوین راهنماهای سلامت

الف) مقدمه:

اسفنگولیپیدها لیپیدهایی هستند، که در همه‌جا در غشاهای سلولی پستانداران و در لیپوپروتئین‌های پلاسما یافت می‌شوند. اسفنگولیپیدوزها، زیرگروهی از اختلالات ذخیره لیزوزومی هستند، که در آن اسفنگولیپیدها در یک یا چند ارگان در نتیجه کمبود اولیه در آنزیم‌ها یا پروتئین‌های فعال‌کننده درگیر در مسیر تخریب آنها تجمع می‌یابند. اکثر این اختلالات به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسند. بیماری گوشه در گروه اختلالات اسفنگولیپیدوز طبقه‌بندی می‌شود.

ب) تعریف بیماری:

گلوکوسربروزیداز یک آنزیم گلیکوپروتئینی است که سوبسترای اصلی آن گلوکوسربروزید، جزء غشای سلولی است که به طور گسترده در بسیاری از ارگان‌ها توزیع شده‌است. در لیزوزوم طبیعی، پروتئین ساپوزین C گلوکوسربروزید را به گلوکوسربروزیداز معرفی می‌کند و در نتیجه آنزیم را فعال می‌کند. پروتئین غشای انتگرال لیزوزومی (LIMP2) پروتئین مرتبط دیگری است که مسئول انتقال گلوکوسربروزیداز به لیزوزوم است. در بیماری گوشه نقص در آنزیم بتاگلوکوزیداز (گلوکوزیل سرامیداز یا گلوکوسربروزیداز) ماده بتا-گلوکوزیل سرامید در داخل ماکروفاژ انباشته می‌شود و در نتیجه ماکروفاژ تبدیل به سلول گوشه می شود.

ج) علایم و نشانه ها:

بیماری گوشه بر اساس وجود یا عدم وجود علائم نورولوژیک به سه گروه: ۱)گوشه نوع ۱: عدم درگیری نورولوژیک؛ ۲) گوشه نوع۲: حضور علائم حاد نوروپتیک؛ ۳)گوشه نوع ۳: حضور علائم مزمن نوروپاتیک تقسیم می شود.

نوع یک بیماری گوشه

این بیماری با فقدان علائم عصبی تعریف می شود و حدود ۹۰ درصد از کل موارد را در جهان غرب تشکیل می دهد. سن تشخیص این نوع گوشه متغیر است. برخی از بیماران بین ۱۲ تا ۲٤ ماهگی مراجعه می کنند، در کل بیماری می تواند در هر سنی ظاهر شود. بیش از نیمی از بیماران در دوران کودکی علامتدار می شوند. تنوع گسترده ای در الگو و شدت علائم وجود دارد، از اشکال بسیار ناتوان کننده تا اشکال بدون علامت، به طوری که اکثر بیماران علامت دار بیماری احشایی، خونی و (بیشتر در بزرگسالان) اسکلتی دارند.

-درگیری ویسرال: شایعترین نشانه بیماری در کودکان اسپلنومگالی وسیع است و طحال ممکن است ۵ تا ۷۵ برابر نرمال بزرگ شود. هپاتومگالی نیز شایع است ولی کبد با درجات کمتری نسبت به طحال بزرگ می شود(۲ تا ۳ برابر نرمال). درجه ویسرومگالی در کودکان و بزرگسالان بسیار متغیر است

–درگیری مغزاستخوان: کم خونی، ترومبوسیتوپنی یا به ندرت لکوپنی ممکن است به طور همزمان یا به تنهایی وجود داشته باشند. میزان کم خونی و ترومبوسیتوپنی در بیماران مبتلا به گوشه ممکن است به انجام یا عدم انجام طحال درمانی مربوط باشد. ترومبوسیتوپنی در بیمارانی که طحال برداری نشده اند، شایع است.

–درگیری اسکلتی: انفارکتوس مدولای استخوان‌های بلند می تواند دردهای طاقت فرسایی ایجاد می کند که به آن کریزهای استخوانی می‌گویند. نکروز آسپتیک سر استخوان ران و شکستگی های خود به خودی ناشی از استئوپنی(تولید بیش از حد سیتوکین ها توسط ماکروفاژها، اختلال در فعالیت استئوکلاست ها، عدم دستیابی به حداکثر تراکم استخوان) از دیگر عوارض شایع است.

– **رشد و تکامل:** کودکان ممکن است تأخیر در رشد و قاعدگی را نشان دهند. تقریباً ۵۰ درصد از کودکانی که مبتلا به بیماری گوشه دارای قد کمترو مساوی صدک ۵ برای سن و جنس در هنگام تشخیص هستند و ۲۵ درصد در هنگام مراجعه کوتاه‌تر از حد انتظار بر اساس میانگین قد والدین هستند.

–درگیری ریوی: بیماری بینابینی ریه تظاهرات کمتر شایع بیماری گوشه است. زمانی رخ می دهد که سلول های گوشه به فضاهای آلوئولی و بینابینی انفیلتره می شود.

-**بدخیمی:** افزایش میزان بدخیمی ها به ویژه هماتولوژیک (لنفوم، لوسمی، مولتیپل میلوما) در بیماران مبتلا به بیماری گوشه گزارش شده است.

-**مشخصه پاتولوژیک:** بیماری گوشه، سلول گوشه در سیستم رتیکولواندوتلیال، به ویژه در مغز استخوان است. این سلول ها که قطر آنها ۲۰ تا ۱۰۰ میکرومتر است، ظاهر کاغذ چروکیده مشخصه ای دارند که ناشی از انکلوزیون های سوبسترا داخل سیتوپلاسمی است.

-**سایر تظاهرات:** افزایش میزان متابولیک پایه، مقاومت به انسولین و اختلالات چربی است. گوشروما، وضعیت نادری که در آن خوشه‌هایی از سلول‌های گوشه یک «تومور کاذب» را تشکیل می‌دهند و در کبد، طحال، استخوان، غدد لنفاوی یا بافت نرم مشاهده می شوند، آنها رشد آهسته دارند.

گوشه نوع ۲ یا نوروپاتیک حاد

به طور کلاسیک، بیماران در سال اول پس از تولد با اختلال عملکرد ساقه مغز و نشانه های پیرامیدال مراجعه می کنند. علائم اولیه اصلی رتروفکلسیون گردن، اپیستوتونوس، اختلال بلع و دو بینی، استرابیسم، saccades و پارزی و فلج بولبار و تشنج هستند، آپنه دیرتر ظاهر می شود و تریسموس و استریدور(لارنگواسپاسم) کمتر دیده می شود. اسپلنومگالی ثابت است اما ممکن است در ابتدا وجود نداشته باشد.

گوشه نوع ۳ یا نوروپاتیک تحت حاد یا مزمن

این نوع از بیماری گوشه در سن بالاتر ایجاد می شود و به آهستگی پیشرفت می کند و علائم هتروژن هستند. نوع ۳ گوشه شکل غالب در کشورهای خاور دور، هند، پاکستان و مصر است. میانگین سن شروع ۵ سال (بین ۵ ماه تا ٤٦ سال) و میانگین سن شروع علائم عصبی حدود ۸ سال است. بیماری نوع ۳ بر اساس میزان درگیری عصبی و اینکه آیا میوتونی پیشرونده و دمانس دارد (نوع 3a) یا فلج نگاه سوپرانوکلئار ایزوله (نوع 3b) وجود دارد یا خیر، طبقه بندی می شود.

-تیپ 3a: با دمانس پیشرونده، آتاکسی و میوکلونوس مشخص می شود. این بیماران هپاتواسپلنومگالی خفیف دارند و علائم نورولوژیک شامل تشنج میوکلونیک، استرابیسم و فلج سوپرانوکلئار بندریج ایجاد می شوند. درگیری استخوان متغیر است.

-تیپ 3b: در این نوع درگیری وسیع ویسرال، هپاتواسپلنومگالی وسیع، درگیری استخوان، اختلالات پیشرونده اسکلتی شامل کیفواسکولیوز و قفسه سینه بشکه ای ایجاد می شود. درگیری CNS اغلب محدود به فلج نگاه سوپرانوکلئار (شکست شروع ساکاد، با چرخش جبرانی سر)، به تنهایی یا با ناتوانی های یادگیری است.
-تیپ 3c: این نوع نادر است و با فلج نگاه سوپرانوکلئار، کلسیفیکاسیون قلبی عروقی و در برخی موارد، کدورت قرنیه و/یا هیدروسفالی غیر ارتباطی با بیماری اندک احشایی و استخوانی مشخص می شود.

د) علل بروز بیماری:

در همه انواع گوشه به دلیل کمبود آنزیم گلوکوسربروزیداز، گلوکوزیل سرامید به مقدار زیادی در کبد و طحال انباشته می شود. مقدار این ماده در بافت ها ممکن است ۲۰ تا ۱۰۰ برابر افزایش یابد و منجر به هپاتواسپلنومگالی می شود. اگرچه مکانیسم های بیماری زایی شناخته نشده است اما سلول های گوشه و ماکروفاژهای مجاور، پروتئازهای لیزوزومی مانند کاتپسین ها و واسطه های التهابی را بیان و ترشح می کنند. سلول های گوشه فنوتیپ ترشحی ماکروفاژ به اصطلاح "فعال شده جایگزین" را نشان می دهند. این فنوتیپ در شرایط دیگر اغلب با التهاب مزمن، بهبودی و فیبروز همراه است.

د) برخورد با بیماران مبتلا به این بیماری (در صورت نیاز):

تشخیص بیماری گوشه

-- ترومبوسیتوپنی و کم خونی معمولاً در CBC مشاهده می شود.
-آنزیم های کبدی ممکن است بطور خفیف افزایش یابد و آنزیم ACE اغلب افزایش می یابد.
- فعالیت اسید فسفاتاز، به ویژه ایزوآنزیم مقاوم به تارتارات، افزایش می یابد.
- هیپرفریتینمی شایع است و با افزایش حجم کبد مرتبط است و رابطه مستقیم با شدت بیماری دارد. با درمان آنزیم، قابل برگشت است.
- معمولاً سطح چندین بیومارکر پلاسما، به عنوان مثال، chitotriosidase، کموکاین CCL18/PARK و lysoGb1 بسیار بالا هستند، اما بیشتر برای مانیتورینگ بیماران تحت درمان استفاده می‌شوند.
- بررسی مغز استخوان (اجباری نیست) ممکن است سلول های گوشه را نشان دهد اما برای تشخیص ضروری نیست و فقط به طور خاص برای بررسی بدخیمی های هماتولوژیک وجود دارد.

-ارزیابی فعالیت گلوکوسربروزیداز: در لنفوسیت‌ها/لکوسیت‌های خون محیطی یا DBS (با استفاده از سوبستراهای گلوکوزیل زنجیره کوتاه یا fuorogenic) تست تشخیصی اولیه را تشکیل می‌دهد. فعالیت آنزیم در هر نوع گلبول سفید متفاوت است و از مونوسیت به لنفوسیت و گرانولوسیت کاهش می یابد. تشخیص را می توان با اندازه گیری فعالیت گلوکوسربروزیداز در فیبروبلاست های پوست یا سایر سلول های هسته دار نیز انجام داد. بیماران GD1 عموماً فعالیت آنزیمی باقیمانده (۱۰ تا ۱۵ درصد از فعالیت آنزیم کنترل) را نشان می دهند. بیماران GD2 و GD3 عموماً فعالیت آنزیم بسیار پایین تری دارند اما نمی توان آنها را به طور قابل اعتماد از یکدیگر متمایز کرد. فعالیت آنزیم در ناقلان هتروزیگوت و افراد سالم همپوشانی قابل توجهی را نشان می دهد. بنابراین، آنالیز آنزیمی را نمی توان به تنهایی برای تشخیص حامل از غیر حامل استفاده کرد.
-تست DNA: که به دلیل وجود یک هومولوگوس پسودوژن پیچیده است، برای تشخیص ناقل مورد نیاز است و دقت تشخیصی را برای بیماران با فعالیت بالا آنزیم باقیمانده بهبود می بخشد. در کمبود SAP-C، فعالیت گلوکوسربروزیداز طبیعی است. در

حضور سلول‌های گوشه و سطوح بالا lysoGb1 (یا کمتر اختصاصی، chitotriosidase)، باید به تست مولکولی برای تشخیص PSAP انجام شود.

و) درمان:

اهداف اساسی درمان عبارتند از: از بین بردن یا بهبود علائم، پیشگیری از عوارض غیر قابل برگشت و بهبود سلامت کلی و کیفیت زندگی و رشد بهینه در کودکان.

مدیریت	اهداف مدیریت
عوارض طولانی ما	تشخیص زودرس بدخیمی های خونی شامل مولتیپل میلوما، لنفوم، آمیلوئیدوز تشخیص زودرس تومورهای جامد شامل کارسینوم هپاتوسلولار و کارسینو رنال تشخیص زودرس پارکینسون/پارکینسونیسم تشخیص زودرس مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲
عمومی	آموزش بیماران در مورد بیماری و درمان آن شناسایی زودرس نشانه ها و علائم گوشه نوع ۳ مانند اختلالات حرکت چشم

اهداف کوتاه مدت درمان

علائم مرتط با آنمی	از بین بردن وابستگی به ترانسفیوژن خون افزایش هموگلوبین از ۱۲ تا ۲٤ گرم/دسی لیتر برای زنان و کودکان و بیش از ۱۲ برای مردان
تمایل به خونریزی	افزایش شمارش پلاکت در سال اول برای جلوگیری از خونریزی خود به خودی یا بعد از جراحی، زایمان در بیماران با اسپلنکتومی: نرمال شدن شمارش پلاکت در سال اول درمان در بیماران با یک طحال نرمال: دستیابی به شمارش پلاکت بیشتر و مساوی صد هزار/mm3 در سه س درمان
موبیلیتی	کاهش درد استخوان (مرتبط با بیماری غیرقابل برگشت استخوان نیست) در طی یک تا دو سال کاهش درگیری استخوان در بیماران بدون بیماری شدید غیرقابل برگشت در ابتدا افزایش BMD در طی دو سال در بزرگسالان برای بیماران با یک T-score پایه کمتر از -2.5 دستیابی به پیک توده استخوانی در کودکان نرمال شدن رشد و حرکت منحنی قد در راستای قد هدف در طی ۲ سال درمان
عوارض ویسرال	اجتناب از اسپلنکتومی بهبود علائم اسپلنومگالی برطرف شدن هیپراسپلینیسم

	کاهش حجم طحال کمتر از ۲ تا ۸ برابر نرمال در طی ۱ تا ۲ سال بر اساس حجم پایه طحال کاهش حجم کبد تا ۱ تا ۱/۵ برابر نرمال در طی ۱ تا ۲ سال بر اساس حجم پایه کبد
جنرال	بهبود اسکورهای کیفیت زندگی نسبت به اسکور پایه در طی ۲ تا ۳ سال کاهش خستگی

اندیکاسیون های درمان:

– کودکان علامت دار (از جمله آنهایی که ارگانومگالی، کم خونی، سوء تغذیه، عقب ماندگی رشد، اختلال در رشد و/یا خستگی دارند) زیرا تظاهرات زودرس با بیماری شدیدتر همراه است.

– بیماران بزرگسال مبتلا به بیماری علامت دار (مانند کم خونی، ترومبوسیتوپنی <۶۰۰۰۰ در میکرولیتر، کبد بیش از ۲/۵ برابر اندازه طبیعی، طحال بیش از ۱۵ برابر اندازه طبیعی، شواهد رادیولوژیک یا بالینی بیماری اسکلتی). معیارهای شروع دقیق بر اساس دستورالعمل های لوکال و مقادیر عددی متفاوت است (مثلاً محدوده طبیعی برای تعداد پلاکت ها) و همیشه باید در زمینه تأثیر بالینی بر روی بیمار در نظر گرفته شود.

ز) فارماکوتراپی:

دو رویکرد در حال حاضر برای درمان خاص GSD نوع ۱ (و تظاهرات احشایی نوع ۳) موجود است: درمان جایگزینی آنزیم (ERT) و درمان کاهش سوبسترا (SRT).

۱- درمان جایگزینی آنزیم

imiglucerase بیش از ۲۵ سال است که در سراسر جهان استفاده می شود. velaglucerase alfa نیز از ۱۰سال پیش برای درمان گوشه نوع ۱ تأیید شده است. taliglucerase alfa از ۸ سال پیش در برخی از کشور و نه در اتحادیه اروپا استفاده می شود.

SRT با الیگلوستات (فقط برای بزرگسالان تایید شده) درمان ارجح برای بیماران با تظاهرات بالینی قابل توجه GD غیر نورونوپاتیک (GD1) است. ERT با ایمی گلوسراز یا ولاگلوسراز (off-label) همچنین در بیماران مبتلا به GD نورونوپاتیک مزمن (نوع ۳) که تظاهرات احشایی دارند و در بیمارانی که بر اساس ژنوتیپ یا سابقه خانوادگی مشکوک به نوع ۳ هستند، یک گزینه است ولی بر روی درگیری سیستم عصبی مرکزی اثری ندارد.

دوز اولیه برای هر بیمار بر اساس سن مراجعه، محل (ها) و میزان درگیری و وجود پاتولوژی برگشت ناپذیر، تعیین می شود. دوز شروع معمول برای بیماران مبتلا به GD1 بین ۱۵ تا ۶۰ واحد/کیلوگرم است که به صورت داخل وریدی طی یک تا دو ساعت هر دو هفته تجویز می شود. حداقل دوز اولیه توصیه شده برای کودکان ۳۰ واحد/کیلوگرم هر دو هفته است. دوز شروع معمول مورد استفاده برای ERT در GD3 حدود ۶۰ واحد/کیلوگرم است. در بسیاری از مناطق جهان، ERT به طور ایمن در محیط خانه توسط پرستاران مراقبت در منزل یا خود تزریقی به بیمار داده می شود. تنظیم دوز به صورت فردی انجام می شود.

افزایش دوز ممکن است برای دستیابی به اهداف درمانی یا عود پس از کاهش دوز لازم باشد، برای مثال، اگر کریز استخوان ادامه یابد، دوز باید ۵۰ درصد افزایش یابد. در صورت ویسرومگالی، کم خونی، ترومبوسیتوپنی و عدم کاهش بیومارکرها پس از شش ماه، ممکن است دوز افزایش یابد. با این حال بعید است که افزایش دوز بتواند انواع خاصی از پاتولوژی ها (مانند استئونکروز و فیبروز کبد، طحال، یا ریه) را بهبود بخشد. برای بیمارانی که پس از ۳ تا ۶ ماه هنوز به اهداف درمان نرسیدان، سایر ارزیابی ها جهت بررسی سایر علل باید در نظر گرفته شود.

کاهش دوز تنها باید پس از دستیابی به تمام اهداف درمانی در نظر گرفته شود و قبل از کاهش دوز ارزیابی مجدد شدت بیماری و اطمینان از دستیابی به اهداف درمان ضروری است.

اثرات درمان

–بهبود آنمی: غلظت هموگلوبین به طور معمول در عرض ٦ تا ١٢ ماه به سطح نرمال یا نزدیک به نرمال افزایش می یابد، با یک پاسخ پایدار در طول پنج سال.

–بهبود ترومبوسیتوپنی: بیماران با طحال نرمال معمولاً بیشترین پاسخ را در عرض دو سال دارند و پس از آن بهبود آهسته‌تری دارند. اگر ترومبوسیتوپنی پایه شدید باشد، این بیماران پاسخ کمتری دارند. تقریباً یک چهارم بیماران هنوز ترومبوسیتوپنی دارند (تعداد پلاکت‌ها کمتر از ١٠٩×١٢٠ در لیتر)، با ترومبوسیتوپنی شدید پایدار (تعداد پلاکت‌ها کمتر از ١٠٩×٦٠ در لیتر) پس از چهار تا پنج سال درمان در ٢ درصد بیماران دیده می‌شود. پیش‌بینی‌کننده‌های ترومبوسیتوپنی مداوم شامل تعداد بسیار پایین پلاکت‌ها و افزایش حجم پایه طحال می‌شود. در بیماران اسپلنکتومی شده با ترومبوسیتوپنی ناشی از نارسایی مغز، تعداد پلاکت ها معمولاً طی ٦ تا ١٢ ماه به حالت عادی باز می گردد.

–بهبود بیماری ویسرال: کاهش حجم طحال و کبد معمولاً در عرض شش ماه پس از شروع اتفاق می افتد. هپاتومگالی و طحال تا ٦٠ درصد کاهش می یابد، اما حجم طحال ممکن است بیش از پنج برابر طبیعی در برخی بیماران باقی بماند.

درمان در طول زندگی بیمار ادامه می یابد. وقفه های طولانی مدت درمان توصیه نمی شود، زیرا گزارش های متعددی از پیشرفت بیماری در صورت وقوع وجود دارد. بیمارانی که قطع درمان در آنها اجتناب ناپذیر است نیاز به نظارت دقیق در طول زمان قطع دارند.

–بهبود بیماری اسکلتی: بهبود اسکلتی ممکن است تا پس از دو تا سه سال درمان مشهود نباشد. ارزیابی منظم تراکم مینرال استخوان، ارتشاح مغز استخوان و اسکلت محوری توصیه می شود. تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) ارزیابی نیمه کمی از ارتشاح مغز استخوان و درجه انفارکتوس استخوان را نشان می دهد. در بیماران بالغ، اسکن (DXA) ستون فقرات کمری و هیپ چپ و راست، با پروتکل هایی برای رد بیماری کانونی توصیه می شود.

–کاهش بیومارکرها: بیومارکرهای فعال شدن ماکروفاژها (کیتوتریوزیداز یا CCL-18) یا سوبسترا و محصولات آن (به عنوان مثال، گلوکوزیل اسفنگوزین lyso-Gb1) ممکن است برای مانیتورینگ بر اثرات درمان استفاده شوند. از آنجایی که سطح اولیه متغیر است و بار کلی بیماری را نشان می دهد، هر بیمار باید با توجه به میزان پایه خود تحت نظر باشد. انتظار می رود که کاهش بیومارکرها در طول زمان با مداخلات اختصاصی گوشه کاهش یابد، و در صورت وجود نوسانات در سطح باید احتمال پاتولوژی غیرمربوط، عدم دریافت مناسب دارو، یا در مورد ERT، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده را در نظر داشت. اندازه گیری نیمه عمر برای نرمال شدن lyso-Gb1 ممکن است یک شاخص مفید برای پاسخ به ERT باشد.

– کاهش خستگی معمولاً ظرف شش ماه پس از شروع درمان مشاهده می شود.

٢–درمان کاهش سوبسترا

درمان کاهش سوبسترا (SRT)، که با کاهش سنتز گلوکوسربروزید، تجمع گلیکولیپید را کاهش می‌دهد. این درمان یک جایگزین برای ERT برای برخی از بیماران بزرگسال است.Eliglustat برای طیف وسیع تری از استفاده از Miglustat تایید شده است.

–الیگلوستات: دوز الیگلوستات بر اساس سیتوکروم P450 بیمار، subfamily IID، وضعیت متابولیسم پلی پپتید ٦ (CYP2D6) است. دوز دارو برای متابولیزه کننده های وسیع و متوسط ٨٤ میلی گرم خوراکی دو بار در روز و برای متابولیزه کننده های ضعیف ٨٤ میلی گرم یک بار در روز است.

-**میگلوستات**(N-butyldeoxynojirimycin) : ، در کشورهای توسعه یافته برای استفاده محدود در بزرگسالان مبتلا به GD که از نظر پزشکی قادر به دریافت ERT نیستند و در اروپا برای بیماران بزرگسال علامت دار با بیماری خفیف تا متوسط تایید شده است که ERT مناسب نیست (مثلاً دسترسی وریدی مشکل ساز است یا بیمار سابقه واکنش شدید انفوزیون دارد). دوز توصیه شده میگلوستات ۱۰۰ میلی گرم خوراکی سه بار در روز است.

مطالعات روی میگلوستات فقط بهبود متوسطی را در میانگین حجم کبد و طحال و تغییرات جزئی در سطح هموگلوبین و تعداد پلاکت ها نشان داده است (در بیمارانی که قبلاً درمان نکرده اند افزایش یافته و در افرادی که قبلاً ERT دریافت کرده اند کاهش یافته است). علاوه بر این، به نظر نمی رسد که میگلوستات مزایای قابل توجهی در برخی از تظاهرات عصبی (GD3) با وجود توانایی آن در عبور از سد خونی مغزی داشته باشد. بنابراین استفاده از میگلوستات فقط برای بیماران بزرگسال GD1 با بیماری خفیف تا متوسط که نمی توانند ERT دریافت کنند، استفاده می شود.

پیوند مغزاستخوان

تعداد کمی از بیماران تحت پیوند مغز استخوان (BMT) قرار گرفته اند که درمان شده اند اما با عوارض و مرگ و میر قابل توجهی با این روش همراه است و انتخاب کاندیدای مناسب را محدود می کند.

ح) عوارض دارویی (در صورت وجود):

ERT برای بیماری گوشه به طور کلی به خوبی تحمل می شود. عوارض جانبی معمولاً مربوط به انفوزیون داخل وریدی است و شامل تب، لرز و علائم شبه آنفولانزا است. تصور می‌شود که این مکانیسم مربوط به سیستم ایمنی است اما با واسطه ایمونوگلوبولین E (IgE) نیست. واکنش های حاد با واسطه IgE نادر است. هنگامی که آنها رخ می دهند، علائم ممکن است شامل خارش، برافروختگی، کهیر/آنژیوادم، ناراحتی قفسه سینه، علائم تنفسی، سیانوز و افت فشار خون باشد. ERT را می توان در اکثر بیماران ادامه داد. در موارد دشوار، سرعت انفوزیون باید کاهش یابد و آنتی هیستامین ها و/یا گلوکوکورتیکوئیدها قبل از انفوزیون داده شوند.

تقریباً ۱۳ تا ۱۵ درصد از بیماران تحت درمان، آنتی بادی ضد داروی ایمونوگلوبولین G (IgG) به آنزیم تولید می کنند.در بسیاری از این بیماران پس از دو تا سه سال درمان، تولید آنتی بادی متوقف می شود. ایجاد آنتی بادی گاهی اوقات با کاهش اثربخشی ERT و/یا زوال بالینی همراه است. مانیتورینگ روتین برای ایجاد آنتی بادی های IgG برای آنزیم توصیه نمی شود، زیرا این یک اتفاق غیر معمول است. یک نمونه پیش از تزریق باید گرفته و ذخیره شود و سپس نمونه های بعدی پس از تزریق آنزیم باید آزمایش شوند.

موارد منع مصرف الیگوستات: الیگلوستات در بیمارانی که متابولیزه کننده های فوق سریع CYP2D6 هستند، توصیه نمی شود، زیرا ممکن است سطح کافی از الیگلوستات را برای دستیابی به اثر درمانی به دست نیاورند. استفاده همزمان از مهارکننده های CYP2D6 و CYP3A منع مصرف دارد. الیگلوستات در بیماران مبتلا به عدم تحمل گالاکتوز، کمبود لاکتاز یا سوء جذب گلوکز-گالاکتوز، بیماری قلبی از جمله سندرم QT طولانی یا استفاده از داروهای ضد آریتمی کلاس IA یا III توصیه نمی‌شود و باید در نارسایی کلیوی یا کبدی احتیاط ویژه شود.

موارد منع مصرف میگلوستات: مصرف این دارو در بارداری به دلیل احتمال ایجاد نقایص مادرزادی منع مصرف دارد و احتمال ناباروری با مصرف آن وجود دارد.

ط) اندیکاسیون های بستری (در صورت نیاز):

بیماران مبتلا به گوشه که کاندید دریافت آنزیم هستند باید هر دو هفته برای دریافت دارو در بیمارستان بستری شوند.

ی) پیگیری های لازم پس از درمان:

پیگیری و منیتورینگ درمان در جدول زیر ارائه شده است.

پارامترها	فرکونسی در بیمارانی که جایگزینی آنزیم نشده اند	فرکونسی در بیمارانی که درمان جایگزینی آنزی اند
معاینه بالینی	هر ٦ ماه	هر ٦ تا ١٢ ماه
هموگلوبین	هر ١٢ ماه	هر ٣ ماه
پلاکت	هر ١٢ ماه	هر ٣ ماه
Chitotrisidase/ PARC/CCL18, HDL	هر ١٢ ماه	هر ٣ ماه
نمونه آنتی بادی	ضروری نیست	٦ ماه پس از درمان
ایمونوالکتروفورزیس	هر ١٢ تا ١٤ ماه در بیماران بیش سال	هر ١٢ تا ١٤ ماه در بیماران بیش از ٥٠ سال
MRI یا سونوگرافی طحال	هر ١٢ تا ٢٤ ماه	هر ١٢ ماه
MRI یا سونوگرافی کبد	هر ١٢ تا ٢٤ ماه	هر ١٢ ماه
MRI(T1-sagittal) مهر ه ه	هر ٢٤ ماه	هر ١٢ ماه
MRI(T1,T2) فمور	هر ٢٤ ماه	هر ١٢ ماه
رادیوگرافی لگن، استخوان های مهره ها در کودکان	هر ١٢ تا ٢٤ ماه	هر ١٢ ماه
گرافی لترال مهره ها و AP فمو	هر ١٢ تا ٢٤ ماه	هر ١٢ ماه
DXA مهره ها و هیپ	هر ١٢ تا ٢٤ ماه	هر ١٢ ماه
کاردیوپولمونری کودکان Forced vital capacity ak expiratory flow rate High-resolution-CT اکوکاردیوگرافی الکتروکاردیوگرام در سن بیش از ١٨ سال الکتروکاردیوگرام	اگر در وضعیت پایه غیرنرمال علائم شدید شود تکرار شود	اگر در وضعیت پایه غیرنرمال باشد یا علائم شدید شو شود

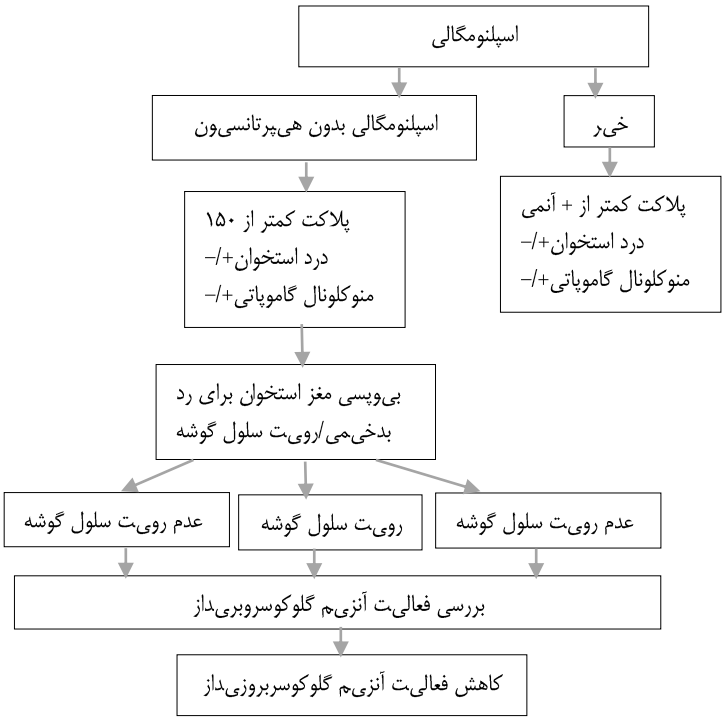
گرافی قفسه سینه اکوکاردیوگرام داپلر	هر ۱۲ تا ۲٤ ماه برای borderline یا فشار ریه پایه بالاتر از نرمال اگر در پایه نرمال باشد، هر ۲ تا تکرار شود	اگر نشانه ها و غلائم بیماری قلبی ریوی وجود داشته باش ارزیابی سالیانه انجام شود
درد	هر ۱۲ ماه	هر ٦ تا ۱۲ ماه
کیفیت زندگی	هر ۱۲ ماه	هر ۱۲ ماه

ک) توصیه های ضروری به والدین بیمار:

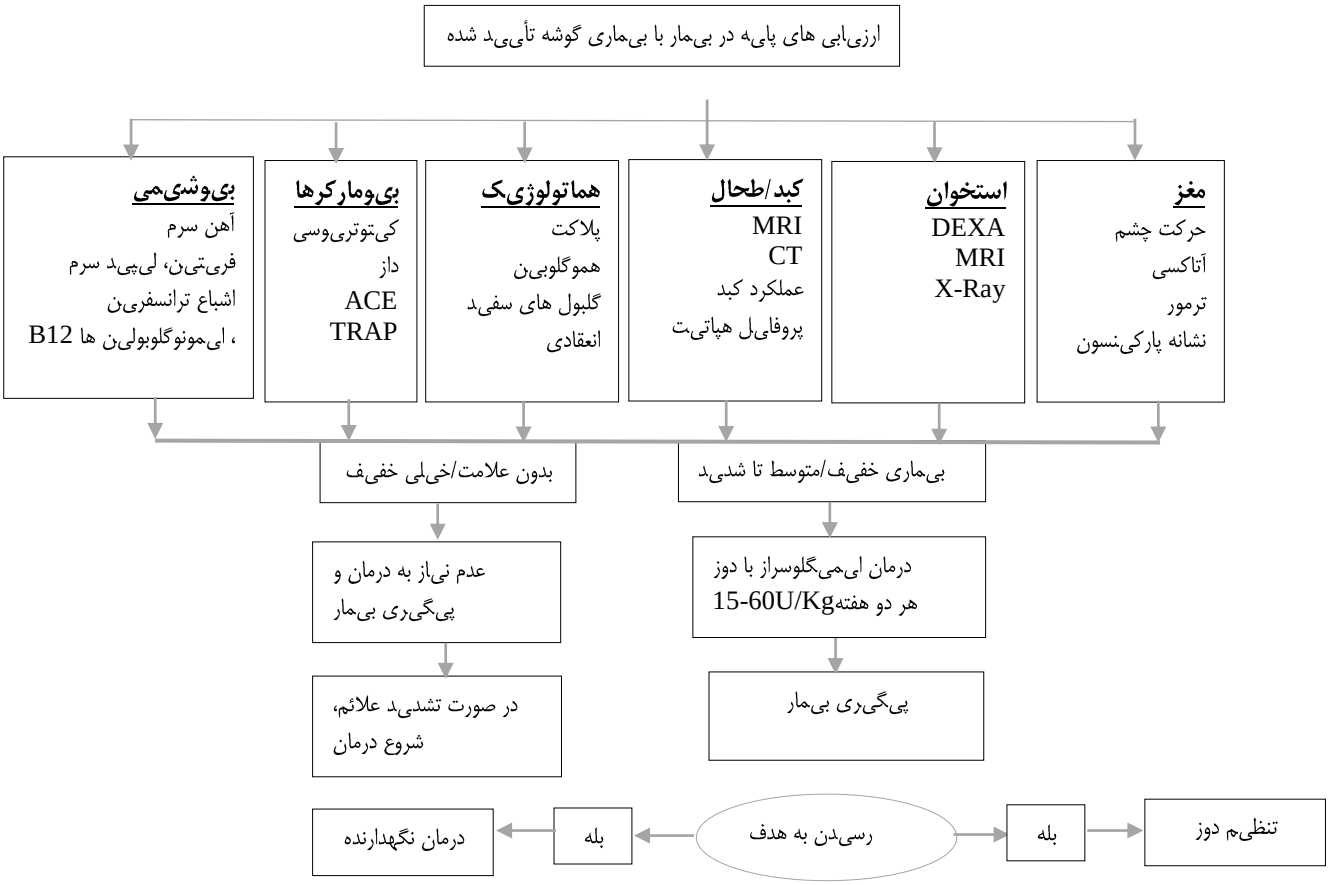
کودکان مبتلا به بیماری گوشه که باید درمان تزریق آنزیم را داشته باشن باید مرتب هر دو هفته در بیمارستان بستری شوند و دارو را دریافت کنند، چون مصرف نامنظم دارو اثرات درمانی دارو را کم می کند و بهبودی چشمگیر در وضعیت بالینی و آزمایشگاهی ایجاد نخواهد شد.

ل) فلوچارت فرایند بررسی بیمار و درمان (در صورت نیاز):

فلوچارت تشخیص بیماری گوشه



فلوچارت درمان بیماری گوشه



ن) منابع:

1. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, et al. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. Hematology 2017; 22:65.
2. Koprivica V, Stone DL, Park JK, et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. Am J Hum Genet 2000; 66:1777.
3. Locatelli Hoops S, Kolter T, Sandhoff K. Saposin C and other sphingolipid activator proteins. In: Gaucher disease, Futerman AH, Zimran A (Eds), CRC Press, Boca Raton 2006. p.67.
4. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. J Pediatr 2002; 140:321.

5. Tylki-Szymańska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, et al. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. J Inherit Metab Dis 2010; 33:339.
6. Goker-Alpan O, Schiffmann R, Park JK, et al. Phenotypic continuum in neuronopathic Gaucher disease: an intermediate phenotype between type 2 and type 3. J Pediatr 2003; 143:273.
7. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. Mol Genet Metab 2004; 83:6.
8. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In: Metabolic and molecular bases of inherited disease, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds), McGraw-Hill, New York 2001. p.3635.
9. Messner MC, Cabot MC. Glucosylceramide in humans. Adv Exp Med Biol 2010; 688:156.
10. Grabowski GA, Antommaria AHM, Kolodny EH, Mistry PK. Gaucher disease: Basic and translational science needs for more complete therapy and management. Mol Genet Metab 2021; 132:59.
11. Tayebi N, Lopez G, Do J, Sidransky E. Pro-cathepsin D, Prosaposin, and Progranulin: Lysosomal Networks in Parkinsonism. Trends Mol Med 2020; 26:913.
12. Jian J, Zhao S, Tian QY, et al. Association Between Progranulin and Gaucher Disease. EBioMedicine 2016; 11:127.
13. Jian J, Tian QY, Hettinghouse A, et al. Progranulin Recruits HSP70 to β-Glucocerebrosidase and Is Therapeutic Against Gaucher Disease. EBioMedicine 2016; 13:212.
14. Hattersley KJ, Hein LK, Fuller M. Lipid composition of membrane rafts, isolated with and without detergent, from the spleen of a mouse model of Gaucher disease. Biochem Biophys Res Commun 2013; 442:62.
15. Orvisky E, Park JK, LaMarca ME, et al. Glucosylsphingosine accumulation in tissues from patients with Gaucher disease: correlation with phenotype and genotype. Mol Genet Metab 2002; 76:262.
16. Rolfs A, Giese AK, Grittner U, et al. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients. PLoS One 2013; 8:e79732.
17. Nair S, Branagan AR, Liu J, et al. Clonal Immunoglobulin against Lysolipids in the Origin of Myeloma. N Engl J Med 2016; 374:555.
18. Schueler UH, Kolter T, Kaneski CR, et al. Toxicity of glucosylsphingosine (glucopsychosine) to cultured neuronal cells: a model system for assessing neuronal damage in Gaucher disease type 2 and 3. Neurobiol Dis 2003; 14:595.
19. Dekker N, van Dussen L, Hollak CE, et al. Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response. Blood 2011; 118:e118.
20. Elstein D, Mellgard B, Dinh Q, et al. Reductions in glucosylsphingosine (lyso-Gb1) in treatment-naïve and previously treated patients receiving velaglucerase alfa for type 1 Gaucher disease: Data from phase 3 clinical trials. Mol Genet Metab 2017; 122:113.
21. Revel-Vilk S, Fuller M, Zimran A. Value of Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a Biomarker in Gaucher Disease: A Systematic Literature Review. Int J Mol Sci 2020; 21.
22. Cox TM. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses. J Inherit Metab Dis 2001; 24 Suppl 2:106.
23. Moran MT, Schofield JP, Hayman AR, et al. Pathologic gene expression in Gaucher disease: up-regulation of cysteine proteinases including osteoclastic cathepsin K. Blood 2000; 96:1969.
24. Hollak CE, Evers L, Aerts JM, van Oers MH. Elevated levels of M-CSF, sCD14 and IL8 in type 1 Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 1997; 23:201. Pavlova EV, Deegan PB, Tindall J, et al. Potential biomarkers of osteonecrosis in Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 2011; 46:27.
25. Pandey MK, Jabre NA, Xu YH, et al. Gaucher disease: chemotactic factors and immunological cell invasion in a mouse model. Mol Genet Metab 2014; 111:163.
26. Gordon S. Macrophage heterogeneity and tissue lipids. J Clin Invest 2007; 117:89.
27. Mistry PK, Liu J, Yang M, et al. Glucocerebrosidase gene-deficient mouse recapitulates Gaucher disease displaying cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107:19473.
28. Pandey MK, Burrow TA, Rani R, et al. Complement drives glucosylceramide accumulation and tissue inflammation in Gaucher disease. Nature 2017; 543:108.
29. Reed M, Baker RJ, Mehta AB, Hughes DA. Enhanced differentiation of osteoclasts from mononuclear precursors in patients with Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 2013; 51:185.
30. Spectre G, Roth B, Ronen G, et al. Platelet adhesion defect in type I Gaucher Disease is associated with a risk of mucosal bleeding. Br J Haematol 2011; 153:372.
31. Mitrovic M, Elezovic I, Miljic P, Suvajdzic N. Acquired von Willebrand syndrome in patients with Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 2014; 52:205.

.