

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Wartość diagnostyczna i zastosowanie kliniczne biomarkerów oraz ferrytynemii w chorobie Gauchera



Diagnostic and clinical value of biomarkers and ferritinemia in Gaucher disease

Fryderyk Lorenz¹, Aleksander B. Skotnicki², Maciej Machaczka^{3,4,*}

¹Department of Radiation Sciences, Section of Hematology, University of Umeå, Head: prof. dr med. Anders Wahlin, Umeå, Sweden

²Chair and Department of Hematology, Collegium Medicum of the Jagiellonian University, Head: prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki, Kraków, Poland

³Hematology Center Karolinska, Karolinska University Hospital Huddinge, Head: prof. dr med. Eva Hellström-Lindberg, Stockholm, Sweden

⁴Department of Medicine at Huddinge, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge, Head: prof. dr med. Jan Bolinder, Stockholm, Sweden

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 18.03.2014

Zaakceptowano: 01.04.2014

Dostępne online: 13.04.2014

Słowa kluczowe:

- choroba Gauchera
- biomarkery
- ferrytyna

Keywords:

- Gaucher disease
- Biomarkers
- Ferritin

A B S T R A C T

Gaucher disease is a progressive, multisystem lysosomal storage disorder caused by the deficient activity of the lysosomal enzyme, glucocerebrosidase (GBA), arising from autosomal recessive mutations in the GBA1 gene (1q21). There are several biomarkers used in Gaucher disease (i.e., chitotriosidase, CCL18/PARC, tartrate resistant acid phosphatase, angiotensin-converting enzyme), however, all of them have some disadvantages. It is believed that none of these biomarkers has a significant correlation with the clinical severity of Gaucher disease. A high proportion of patients with type 1 Gaucher disease present with hyperferritinemia, however, the pathophysiology of the high ferritin serum levels in Gaucher disease has not yet been elucidated and different mechanisms are possible. This review presents a current knowledge on biomarkers useful for diagnostic and monitoring of Gaucher disease with a focus on ferritinemia.

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

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

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.04.004>

0001-5814/© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wprowadzenie

Choroba Gauchera (*Gaucher disease*) jest wieloukładową, wrodzoną chorobą metaboliczną o autosomalnie recesywnym typie dziedziczenia [1]. Z uwagi na występujące w tej chorobie zaburzenia hematologiczne należy pamiętać o chorobie Gauchera jako o jednym z rozpoznań różnicowych innych częstszych schorzeń hematologicznych przebiegających z małopłytkowością i splenomegalią [2, 3]. Choroba Gauchera jest najczęstszą sfingolipidozą oraz najczęstszą chorobą lizosomalną człowieka [1]. U jej podłoża leży deficyt aktywności enzymu lizosomalnego glukocerebrozydazy, znanego również jako glukozylceramidaza, β -glukozydaza, cerebrozydo- β -glukozydaza, czy E.C.3.2.1.45. W warunkach fizjologicznych rolą glukocerebrozydazy jest udział w biodegradacji glikosfingolipidów, podstawowego składnika błon komórkowych poprzez odszczepianie glukozy od cerebrozydu [1, 4]. Proces ten w największym stopniu zachodzi w makrofagach. Krytyczne obniżenie aktywności glukocerebrozydazy prowadzi do rozpoczęcia procesu gromadzenia (spichrzania) nierozłożonego glukocerebrozydu w komórkach makrofagów. Te wypełnione glukocerebrozydem makrofagi określa się mianem „komórek Gauchera” [1]. Mają one charakterystyczną morfologię i są możliwe do wykrycia w mikroskopie optycznym.

Objawy kliniczne choroby Gauchera są bardzo różnorodne, choć większość z nich zależy od dysfunkcji układu monocytów-makrofagów [1-4]. Dla celów klinicznych wyróżnia się 3 typy choroby Gauchera w zależności od występowania objawów neurologicznych (typy 2 i 3) lub ich nieobecności (typ 1). Zmienność fenotypowa choroby Gauchera jest niekiedy bardzo uderzająca. Obraz kliniczny może się nie tylko znacznie różnić pomiędzy poszczególnymi pacjentami czy chorym rodzeństwem, ale nawet pomiędzy wspólnie zamieszkującymi bliźniętami jednojajowymi dotkniętymi tą chorobą [5-7]. Typ 1 choroby Gauchera (GD1) jest najczęściej spotykaną formą tej choroby. Chociaż GD1 ma znacznie łagodniejszy przebieg w porównaniu z typami neuropatycznymi, to jednak u pewnych chorych może dawać ciężkie objawy już w okresie wczesnodziecięcym, a nieleczony lub niewłaściwie leczony prowadzić do śmierci pacjenta przed osiągnięciem przez niego wieku dorosłego [1, 4].

Historycznie, pierwszą skuteczną metodą leczenia choroby Gauchera było wykonanie allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego (*allogeneic bone marrow transplantation*; allo-BMT). Największe doświadczenie w świecie z zastosowaniem allo-BMT w leczeniu choroby Gauchera uzyskano w Sztokholmie w zespole kierowanym przez profesora Olle Ringdén [8]. Obecnie złotym standardem leczenia choroby Gauchera jest stosowanie enzymatycznego leczenia substytucyjnego/zastępczego (*enzyme replacement therapy*; ERT), które powinno być stosowane u wszystkich dzieci z typem 1 i 3 choroby, a także u spełniających kryteria włączenia do leczenia dorosłych z objawową GD1 [1, 9].

W przebiegu choroby Gauchera nierzadko dochodzi do rozwoju umiarkowanej hiperferrytynemii, jednakże jej znaczenie diagnostyczne i prognostyczne są mało poznane.

Ferrytyna w stanie zdrowia i choroby

Główną rolą ferrytyny w organizmie jest magazynowanie jonów żelaza i zabezpieczanie tkanek przed jego toksycznym wpływem [10]. W chorobach zapalnych, nowotworowych i w stanach zaburzonej oksygenacji ferrytyna jest kluczowym białkiem ograniczającym charakter oraz zasięg stresu oksydacyjnego. Ferrytyna jest zbudowana z 24 polipeptydów tworzących apoferrytinę czyli ferrytinę wolną od żelaza. Każda cząsteczka apoferrytyny może zmagazynować około 4500 atomów żelaza [11]. Produkcja ferrytyny regulowana jest przez stężenie hepcydyny, enzymu odgrywającego centralną rolę w gospodarce żelazowej [12]. W stanach niedoboru lub nadmiaru żelaza, chorobach infekcyjnych czy nowotworach złośliwych rolą hepcydyny jest „zablokowanie” żelaza w ferrytynie [13]. W ten sposób uniemożliwia ona wykorzystanie żelaza jako substratu do dalszego rozwoju mikroorganizmów czy komórek nowotworowych. Regulacja ta odbywa się poprzez liczne cytokiny prozapalne, jak czynnik martwicy guza α (*tumor necrosis factor- α* ; TNF- α), interleukina (IL)-1, IL-6 czy insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (*insulin-like growth factor-1*; IGF-1), zwiększające syntezę hepcydyny, która blokuje ferroportynę [14-17]. Żelazo jest wtedy zamykane wewnątrz makrofagów w postaci związanej z ferrytiną [18]. Makrofagi, komórki kluczowe w inicjacji odpowiedzi immunologicznej, są więc istotnym narzędziem blokującym dostęp patogenów do żelaza (*nutritional immunity*) [19-21].

Wykazano, że ferrytyna może mieć niekorzystne oddziaływanie na układ odpornościowy organizmu poprzez hamowanie aktywności limfocytów T [22], upośledzenie wydzielania przeciwciał [23] oraz wpływanie na zdolności fagocytarne granulocytów i makrofagów [24]. W konsekwencji prowadzi to do zwiększonego ryzyka zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych oraz osłabienia reakcji cytotoksycznej przeciwko komórkom nowotworowym.

Ferrytyna wewnątrzkomórkowa występuje w postaci nieglikozylowanej (*non-glycosylated ferritin*; NGF). W trakcie migracji ferrytyny do osocza wiążą się z nią reszty węglowodanowe i ferrytyna przechodzi w postaci glikozylowaną (*glycosylated ferritin*; GF) [25]. W warunkach fizjologicznych, większość ferrytyny osoczowej (50-80%) występuje w postaci GF, która cechuje się znacznie dłuższym okresem połowicznego rozpadu niż NGF (50 vs. 5 godzin) [26].

Oznaczenie stężenia ferrytyny w surowicy krwi okazało się przydatne prognostycznie w niektórych schorzeniach, w tym w chorobach hematologicznych. Również w chorobach spichrzeniowych stwierdzano podniesione wartości ferrytyny, jednak niewiele jest wiadomo o roli ferrytyny w diagnostyce i monitorowaniu tych chorób.

Biomarkery w diagnostyce i monitorowaniu choroby Gauchera

Uważa się, że dobry biomarker danej choroby powinien być znamienne podwyższony w chwili rozpoznania choroby, a jego aktywność lub poziom powinien odzwierciedlać jej nasilenie. Dobry biomarker nie powinien podlegać wpływom

innych czynników niezwiązanych z samą chorobą. Aktywność lub poziom biomarkera powinny ulegać adekwatnym zmianom w odpowiedzi na leczenie i korelować z odpowiedzią kliniczną. Ponadto, dobry biomarker powinno się oznaczać szybko, wiarygodnie i tanio z łatwo dostępnych próbek biologicznych.

W diagnostyce i monitorowaniu choroby Gauchera zastosowanie znajduje kilka biomarkerów: enzym chitotriozydaza, chemokina CCL18/PARC (*pulmonary and activation-regulated chemokine*; CCL18), a także enzym kwaśna fosfataza oporna na winian (*tartrate resistant acid phosphatase*, TRAP) oraz enzym konwertujący angiotensynę (*angiotensin-converting enzyme*; ACE) [1–4]. Uważa się jednak, że żaden z wyżej wymienionych biomarkerów nie wykazuje znaczącej korelacji z klinicznym stopniem ciężkości choroby Gauchera. Do obiektywizacji pomiaru tego ostatniego używa się najczęściej algorytmu zaproponowanego przez Zimrana (*Severity Score Index*; SSI) [27].

Najwcześniej do diagnostyki choroby Gauchera wprowadzono TRAP. Enzym ten, niezbędny w procesie resorpcji kości, jest produkowany w dużych ilościach przez aktywowane osteoklasty oraz komórki Gauchera [28]. Jednakże TRAP nie jest specyficzny dla choroby Gauchera, a ponadto jego wartości nie są znamienne podwyższone w tej chorobie. Dodatkowo TRAP jest białkiem niestabilnym, co wpływa na jego ograniczone zastosowanie w diagnostyce laboratoryjnej [29].

Kolejnym biomarkerem, który może być zastosowany w chorobie Gauchera, jest ACE [30]. Chociaż ACE jest produkowany w chorobie Gauchera przez makrofagi, to jest on niespecyficznym wskaźnikiem choroby. Poza tym, pomimo typowego 2–10-krotnego wzrostu jego aktywności w nieleczonej chorobie Gauchera, występuje duża rozpiętość otrzymywanych wartości ACE u pacjenta, utrudniająca interpretację uzyskanych wyników. Aktywność ACE może zależeć od występowania polimorfizmu genetycznego i, podobnie jak w przypadku TRAP, podwyższone wartości ACE występują u zdrowych osób. Ponadto obniżone wartości ACE występują u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE [31]. Hepatosplenomegalia koreluje w chorobie Gauchera z wyższą aktywnością ACE, a skuteczne leczenie tej choroby z zastosowaniem ERT skutkuje obniżeniem aktywności ACE. W większości przypadków ACE nie jest obecnie wykorzystywany w diagnostyce i monitorowaniu choroby Gauchera, a zwłaszcza nie jako pojedynczy biomarker.

Chitotriozydaza i CCL18 są aktualnie najczęściej stosowanymi biomarkerami choroby Gauchera [1]. Chitotriozydaza jest enzymem produkowanym przez aktywowane makrofagi, któremu przypisuje się pewne właściwości bakteriobójcze. U pacjenta z noworozpoznaną chorobą Gauchera aktywność chitotriozydazy w surowicy krwi jest zwykle 100–4000-krotnie wyższa w porównaniu z osobami zdrowymi [32]. Chitotriozydaza jest obecnie najczęściej oznaczanym biomarkerem choroby Gauchera, a jej aktywność koreluje ze stopniem ciężkości choroby, osiągając wyższe wartości w bardziej zaawansowanych postaciach klinicznych choroby. Monitorowanie poziomu chitotriozydazy w chorobie Gauchera jest także wykorzystywane do śledzenia odpowiedzi na leczenie [33–36] oraz do oceny aktywności choroby Gauchera po zaprzestaniu leczenia [37, 38].

Warty podkreślenia jest fakt, że zastosowanie chitotriozydazy jako biomarkera w chorobie Gauchera jest ograniczone dość częstym występowaniem niedoboru tego enzymu (ok. 5% chorych). Zależy on od autosomalnej recesywnej mutacji genu kodującego chitotriozydazę [39]. Heterozygotyczne występowanie tej mutacji stwierdza się u około 1/3 populacji, co w konsekwencji obniża otrzymane wartości aktywności chitotriozydazy o połowę. Z drugiej strony, podwyższoną aktywność chitotriozydazy (choć mniej podwyższoną niż w chorobie Gauchera) można stwierdzić również w innych chorobach lizosomalnych (np. chorobie Niemann-Picka typu C) [40], jak też w licznych chorobach nielizosomalnych (sarkoidoza, leiszmanioza trzewna, zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, talasemia, przewlekła obturacyjna choroba płuc, malaria) [41–45].

Podobnie do chitotriozydazy, osoczowe stężenie CCL18 jest znacznie podwyższone (10–40-krotnie) u pacjentów z noworozpoznaną chorobą Gauchera [46, 47]. Niestety CCL18 nie jest specyficzne dla choroby Gauchera, a jego stężenie wzrasta w innych chorobach spichrzeniowych. CCL18 jest stosowane przede wszystkim do monitorowania przebiegu choroby Gauchera u pacjentów wykazujących niedobór aktywności chitotriozydazy [48].

Stosunkowo niedawno zauważono, że u pacjentów z chorobą Gauchera stwierdza się wysokie stężenia chemokin osoczowych: makrofagowej proteiny zapalnej 1 α (*macrophage inflammatory protein 1 α* ; MIP-1 α) oraz makrofagowej proteiny zapalnej 1 β (*macrophage inflammatory protein 1 β* ; MIP-1 β) [49]. Białka te są produkowane przez zapalne makrofagi w śledzionie, a nie komórki Gauchera. Ogranicza to ich przydatność jako biomarkera, ponieważ w odróżnieniu od chitotriozydazy czy CCL18 dynamika zmian stężeń MIP-1 α i MIP-1 β nie koreluje z odpowiedzią na leczenie w chorobie Gauchera. Zaobserwowano natomiast zależność pomiędzy podwyższonym poziomem MIP-1 β a zmianami w zakresie układu kostnego, pomimo stosowania ERT [49]. W chwili obecnej nie stosuje się oznaczania MIP-1 α i MIP-1 β do rutynowej diagnostyki i monitorowania choroby Gauchera, a aktualne badania koncentrują się raczej na ustaleniu roli MIP-1 β jako czynnika prognostycznego choroby układu kostno-szkieletowego w GD1.

Homeostaza żelazowa i ferrytynemia w chorobie Gauchera

Lizosomy biorą m.in. udział w procesie endocytozy substancji pozakomórkowych oraz degradacji autofagalnej uszkodzonych organelli komórkowych [50]. Uczestniczą one także w degradacji białek wiążących żelazo, które spełniają rolę w homeostazie żelaza. Lizosomy są magazynem chroniącym komórkę przed labilnym żelazem, ale same stają się podatne na wpływ stresu oksydacyjnego prowadzącego do zaburzenia ich funkcji [51]. Pod wpływem wolnych rodników tlenowych powstających w reakcji Fentona lizosom może łatwo ulec uszkodzeniu. Rozerwanie błony lizosomalnej i uwolnienie do cytoplazmy zawartości lizosomu zawierającej enzymy hydrolityczne i wolne żelazo może doprowadzić do apoptozy komórki [52]. Utrzymanie odpowiednio niskiego stężenia wolnego żelaza w obrębie lizosomu i jego szybki

transport do cytoplazmy są warunkiem normalnego funkcjonowania komórki.

Choroby przebiegające z nadmiarem żelaza charakteryzują się jego zwiększoną ilością w lizosomach [53]. Przypuszcza się, że prowadzi to do dysfunkcji lizosomów i może być jedną z przyczyn powstania chorób spichrzeniowych [53–55]. Z drugiej strony zaburzenia funkcji lizosomów (np. w chorobach spichrzeniowych) mogą wtórnie wpływać negatywnie na gospodarkę żelazem.

Na podwyższony poziom ferrytynemii w chorobie Gauchera zwrócono uwagę ok. 30 lat temu, kiedy Morgan i wsp. stwierdzili 10-krotne podwyższenie wartości ferrytynemii u pacjentów z GD1 [56]. Podkreślali oni ryzyko mylnego rozpoznania pierwotnej hemochromatozy u pacjentów z chorobą Gauchera.

W późniejszym okresie zauważono, że podwyższona ferrytynemia stwierdzana w chwili rozpoznania choroby Gauchera ulegała wyraźniejszemu obniżeniu pod wpływem leczenia z użyciem ERT u chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie, w porównaniu z pacjentami, którzy nie odpowiadali na ERT [57].

Stirnemann i wsp. wykazali ostatnio, że podwyższona ferrytynemia u pacjentów z chorobą Gauchera przed włączeniem leczenia ulegała szybkiemu obniżeniu po włączeniu ERT [58]. Badanie to wykazało również, że ferrytynemia może być wskaźnikiem predykcyjnym wystąpienia zmian kostnych w GD1. Ponadto autorzy proponują oznaczanie mutacji genu HFE u wszystkich pacjentów z chorobą Gauchera i hiperferrytynemią w celu wykluczenia pierwotnej hemochromatozy. Dotyczy to szczególnie chorych, u których stwierdzono podwyższenie poziomu transferyny wysyczonej żelazem, w celu wykluczenia wrodzonej hemochromatozy [58].

W 2010 roku Stein i wsp. stwierdzili prawie 4-krotne podwyższenie stężenia osoczowego ferrytyny u pacjentów z chorobą Gauchera [59]. Wykazali oni także korelację stopnia ferrytynemii z niektórymi parametrami ciężkości choroby (SSI), takimi jak hepatomegalia lub wcześniejsza splenektomia. W grupie chorych po splenektomii stwierdzono średnio 6,5-krotne podwyższenie ferrytynemii, w porównaniu z pacjentami mającymi śledzionę o prawidłowej wielkości, u których ferrytynemia przekraczała wartości prawidłowe 2,6-krotnie. Nie ustalono, czy powyższa różnica spowodowana była cięższą postacią choroby Gauchera u pacjentów poddanych splenektomii, czy sama splenektomia prowadziła do zwiększonej akumulacji żelaza [59]. Chociaż całościowa ocena ciężkości choroby Gauchera wg SSI nie korelowała ze stężeniem ferrytyny, to leczenie z użyciem ERT powodowało obniżenie poziomu ferrytynemii do wartości średnio 1,5-krotnie wyższych od wartości prawidłowych.

Podobne wyniki uzyskali Mekinian i wsp., którzy obserwowali hiperferrytynemię w chwili rozpoznania GD1 oraz jej obniżanie po włączeniu ERT [60]. Zauważyli oni również, że w przeciwieństwie do limfohistiocytozy hemofagocytarnej, stopień hiperferrytynemii w GD1 nie koreluje z ciężkością choroby wg SSI. Analiza wykresów zmian ferrytynemii podczas leczenia z użyciem ERT wykazała podobną dynamikę spadku ferrytynemii u wszystkich badanych. Jednakże u pacjentów z wyjściowo wysokimi wartościami ferrytynemii obniżenie jej poziomu następowało do wartości wyższych niż u pacjentów z wyjściowo niższą ferrytynemią

[60]. U tych ostatnich pacjentów stężenie osoczowe ferrytyny w niektórych wypadkach ulegało normalizacji na skutek leczenia ERT. W badaniu tym nie stwierdzono jednak różnic w wartościach ferrytynemii u pacjentów po splenektomii i u tych z zachowaną śledzioną.

Hiperferrytynemia z niskim poziomem GF jest markerem aktywacji makrofagów [61]. Stirnemann i wsp. wykazali występowanie hiperferrytynemii z niską GF u pacjentów z nieleczoną chorobą Gauchera [62]. W trakcie stosowania ERT stężenie ferrytyny całkowitej obniżało się z równoczesnym wzrostem stężenia GF. Tak więc obniżenie ferrytynemii korelowało ze znaczącym spadkiem NGF. Zjawisko to można wytłumaczyć nieefektywną glikozylacją ferrytyny przy jej wzmożonej produkcji w aktywnej chorobie Gauchera. ERT hamuje aktywność makrofagów chorego, co w konsekwencji prowadzi do efektywnej glikozylacji ferrytyny przy sumarycznie zmniejszającej się produkcji tego białka [62]. Proporcja GF/NGF, a w szczególności absolutne miano NGF, może być zatem wskaźnikiem aktywności choroby Gauchera i dodatkowym biomarkerem w monitorowaniu jej leczenia.

Hiperferrytynemia występowała także w chwili rozpoznania choroby Gauchera u większości pacjentów ze sztokholmskiej kohorty GD1 [63]. Ponadto stwierdzono, że poziom ferrytynemii był znamienne wyższy u pacjentów o etnicznie szwedzkim pochodzeniu w porównaniu z chorymi pochodzącymi z innych krajów świata. Stan kliniczny pacjentów etnicznie szwedzkich był cięższy (SSI średnio 9) w porównaniu z pozostałymi chorymi (SSI średnio 4). Możliwe, że pacjenci etnicznie szwedzcy mają cięższą postać choroby Gauchera, co koreluje z wyższym poziomem ferrytynemii, z uwagi na fakt częstego występowania wśród nich mutacji L444P (ciężkiej mutacji neuronopatycznej) genu GBA1. W badaniu analizowano również osoczowe stężenie rozpuszczalnego receptora dla interleukiny-2 (sIL-2R), które odzwierciedla aktywność głównie limfocytów T [63]. Poziom sIL-2R znajdował się w granicach normy. Może to wskazywać na hamowanie funkcji limfocytów T poprzez immunosupresyjne właściwości hiperferrytynemii. Mogłoby to wyjaśniać fakt zwiększonej zapadalności na nowotwory złośliwe wśród pacjentów z chorobą Gauchera.

Podsumowanie

Choroba Gauchera, jedna z lizosomalnych chorób spichrzeniowych, charakteryzuje się częstym występowaniem hiperferrytynemii. Wynika to ze zmodyfikowanej i/lub zaburzonej regulacji gospodarki żelazowej. Hiperferrytynemię można stwierdzić u większości pacjentów z chorobą Gauchera w chwili rozpoznania, a obniżenie poziomu ferrytynemii w trakcie leczenia. Dokładne mechanizmy odpowiedzialne za te zmiany są mało poznane. Ogniwem łączącym patomechanizm tych zjawisk jest rola makrofagów, które będąc komórkami docelowymi terapii choroby Gauchera, spełniają równocześnie kluczową rolę w gospodarce żelazowej.

Z tego powodu oznaczanie stężenia ferrytyny w osoczu wydaje się być istotnym elementem w ocenie ciężkości choroby Gauchera i jej odpowiedzi na leczenie. Chociaż pojedynczo ferrytyna nie jest idealnym biomarkerem w chorobie Gauchera, to poszerzenie panelu badań o nią

może dostarczyć dodatkowych informacji o zaawansowaniu choroby i przebiegu leczenia, a także ujawnić choroby współistniejące jak przeładowanie żelazem, proces zapalny lub przeciwnie, stany niedoboru żelaza. Oprócz zastosowania ferrytyny jako dodatkowego biomarkera w chorobie Gauchera, warto pamiętać o jej immunosupresyjnym działaniu, co może wyrażać się zwiększoną podatnością na zakażenia oraz zapadalnością na niektóre choroby nowotworowe.

Wkład autorów/Authors' contribution

FL – opracowanie przeglądu piśmiennictwa i tekstu artykułu, weryfikacja całości tekstu; ABS – koncepcja pracy, weryfikacja całości tekstu; MM – koncepcja pracy, opracowanie przeglądu piśmiennictwa i tekstu artykułu, weryfikacja całości tekstu.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

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

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Machaczka M. Co hematolog powinien wiedzieć o chorobie Gauchera. *Acta Haematol Pol* 2013;44:301–306.
- [2] Machaczka M, Rucińska M, Jurczak W, et al. Choroba Gauchera I typu rozpoznana u pacjenta z zespołem Parkinsona oraz leukopenią i malopłytkowością. *Acta Haematol Pol* 1998;29:515–521.
- [3] Sokołowska B, Skomra D, Czartoryska B, et al. Choroba Gauchera – jedna z możliwych przyczyn splenomegalii. *Pol Arch Med Wewn* 2004;112:1107–1112.
- [4] Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008;372:1263–1271.
- [5] Amato D, Stachiw T, Clarke JTR, Rivard GE. Gaucher disease: variability in phenotype among siblings. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:659–669.
- [6] Lachmann RH, Grant IR, Halsall D, Cox TM. Twin pairs showing discordance of phenotype in adult Gaucher's disease. *Q J Med* 2004;97:199–204.
- [7] Elstein D, Gellman A, Altarescu G, et al. Disease severity in sibling pairs with type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:79–83.
- [8] Machaczka M, Kämpe Björkqvall C, Myhr-Eriksson K, et al. Thirty years' experience of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease in Sweden. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(Suppl 1). S317 (PH-P451).
- [9] Machaczka M, Hast R, Dahlman I, et al. Substrate reduction therapy with miglustat for type 1 Gaucher disease: a retrospective analysis from a single institution. *Ups J Med Sci* 2012;117:28–34.
- [10] Arosio P, Levi S. Ferritin, iron homeostasis, and oxidative damage. *Free Radic Biol Med* 2002;33:457–463.
- [11] Harrison PM, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta* 1996;1275. 161-203.12.
- [12] Muckenthaler MU. Fine tuning of hepcidin expression by positive and negative regulators. *Cell Metab* 2008;8:1–3.
- [13] Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol* 2009;122:78–86.
- [14] Rogers JT, Bridges KR, Durmowicz GP, et al. Translational control during the acute phase response. Ferritin synthesis in response to interleukin-1. *J Biol Chem* 1990;265:14572–14578.
- [15] Wei Y, Miller SC, Tsuji Y, et al. Interleukin 1 induces ferritin heavy chain in human muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;169:289–296.
- [16] Smirnov IM, Bailey K, Flowers CH, et al. Effects of TNF-alpha and IL-1 beta on iron metabolism by A549 cells and influence on cytotoxicity. *Am J Physiol* 1999;277:L257–L263.
- [17] Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2014;113:1271–1276.
- [18] Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090–2093.
- [19] Recalcati S, Locati M, Marini A, et al. Differential regulation of iron homeostasis during human macrophage polarized activation. *Eur J Immunol* 2010;40:824–835.
- [20] Yang F, Liu XB, Quinones M, et al. Regulation of reticuloendothelial iron transporter MTP1 (Slc11a3) by inflammation. *J Biol Chem* 2002;277:39786–39791.
- [21] Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Datta V, et al. TLR4-dependent hepcidin expression by myeloid cells in response to bacterial pathogens. *Blood* 2006;107:3727–3732.
- [22] Nishiya K, Hashimoto K. Elevation of serum ferritin levels as a marker for active systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:39–44.
- [23] Hann HWL, Stahlhut MW, Lee S, et al. Effects of isoferritins on human granulocytes. *Cancer* 1989;63:2492–2496.
- [24] Broxmeyer HE, Bognacki J, Dorner MH, De Sousa M. Identification of leukemia-associated inhibitory activity as acidic isoferritins. A regulatory role for acidic isoferritins in the production of granulocytes and macrophages. *J Exp Med* 1981;153:1426–1444.
- [25] van Reeth C, Le Moël G, Lasne Y, et al. Serum ferritin and isoferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J Rheumatol* 1994;21:890–895.
- [26] Cazzola M, Bergamaschi G, Tonon L, et al. Hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome: relationship between phenotypes and specific mutations in the iron-responsive element of ferritin light-chain mRNA. *Blood* 1997;90:814–821.
- [27] Zimran A, Sorge J, Gross E, et al. Prediction of severity of Gaucher's disease by identification of mutations at DNA level. *Lancet* 1989;2:349–352.
- [28] Tuchman LR, Suna J, Carr JJ. Elevation of serum acid phosphatase in Gaucher's disease. *J Mt Sinai Hosp* 1956;23:227–229.
- [29] Robinson DB, Glew RH. Acid phosphatase in Gaucher's disease. *Clin Chem* 1980;26:371–382.
- [30] Lieberman J, Beutler E. Elevation of serum angiotensin converting enzyme in Gaucher disease. *N Eng J Med* 1976;294:1442–1444.

- [31] Struthers AD, Anderson G, MacFadyen RJ, et al. Non-adherence with ACE inhibitor treatment is common in heart failure and can be detected by routine serum ACE activity assays. *Heart* 1999;82:584-588.
- [32] Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 1994;93:1288-1292.
- [33] Young E, Chatterton C, Vellodi A, Winchester B. Plasma chitotriosidase activity in Gaucher disease patients who have been treated either by bone marrow transplantation or by enzyme replacement therapy with alglucerase. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:595-602.
- [34] Czartoryska B, Tylki-Szymanska A, Górska D. Serum chitotriosidase activity in Gaucher patients on enzyme replacement therapy (ERT). *Clin Biochem* 1998;31:417-420.
- [35] Poll LW, Koch JA, Willers R, et al. Correlation of bone marrow response with hematological, biochemical, and visceral responses to enzyme replacement therapy of nonneuronopathic (type 1) Gaucher disease in 30 adult patients. *Blood Cells Mol Dis* 2002;28:209-220.
- [36] Casal JA, Lacerda L, Pérez LF, et al. Relationships between serum markers of monocyte/macrophage activation in type 1 Gaucher's disease. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:52-55.
- [37] Czartoryska B, Tylki-Szymanska A, Ługowska A. Changes in serum chitotriosidase activity with cessation of replacement enzyme (cerebrosidase) administration in Gaucher disease. *Clin Biochem* 2000;33:147-149.
- [38] vom Dahl S, Poll LW, Haussinger D. Clinical monitoring after cessation of enzyme replacement therapy in M. Gaucher *Br J Haematol* 2001;113:1084-1087.
- [39] Boot RG, Renkema GH, Verhoek M, et al. The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency. *J Biol Chem* 1998;273:25680-25685.
- [40] Guo Y, He W, Boer AM, et al. Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis* 1995;18:717-722.
- [41] Boot RG, Hollak CE, Verhoek M, et al. Plasma chitotriosidase and CCL18 as surrogate markers for granulomatous macrophages in sarcoidosis. *Clin Chim Acta* 2010;411:31-36.
- [42] Brinkman J, Wijburg FA, Hollak CE, et al. Plasma chitotriosidase and CCL18: early biochemical surrogate markers in type B Niemann-Pick disease. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:13-20.
- [43] vom Dahl S, Harzer K, Rolfs A, et al. Hepatosplenomegaly lipodosis: what unless Gaucher? Adult cholesteryl ester storage disease (CESD) with anemia, mesenteric lipodystrophy, increased plasma chitotriosidase activity and a homozygous lysosomal acid lipase -1 exon 8 splice junction mutation. *J Hepatol* 1999;31:741-746.
- [44] Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Mol Genet Metab* 2008;94:319-325.
- [45] Boven LA, Van Meurs M, Van Zwam M, et al. Myelin-laden macrophages are anti-inflammatory, consistent with foam cells in multiple sclerosis. *Brain* 2006;129:517-526.
- [46] Boot RG, Verhoek M, De Fost M, et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood* 2004;103:33-39.
- [47] Deegan PB, Moran MT, McFarlane I, et al. Clinical evaluation of chemokine and enzymatic biomarkers of Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2005;35:259-267.
- [48] Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, et al. 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;31:319-336.
- [49] van Breemen MJ, de Fost M, Voerman JS, et al. Increased plasma macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha and MIP-1beta levels in type 1 Gaucher disease. *Biochim Biophys Acta* 2007;1772:788-796.
- [50] de Duve C. The lysosome turns fifty. *Nat Cell Biol* 2005;7:847-849.
- [51] Kurz T, Terman A, Gustafsson B, Brunk UT. Lysosomes and oxidative stress in aging and apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 2008;1780:1291-1303.
- [52] Brunk UT, Neuzil J, Eaton JW. Lysosomal involvement in apoptosis. *Redox Rep* 2001;6:91-97.
- [53] Peters TJ, Seymour CA. Acid hydrolase activities and lysosomal integrity in liver biopsies from patients with iron overload. *Clin Sci Mol Med* 1976;50:75-78.
- [54] Seymour CA, Peters TJ. Organelle pathology in primary and secondary haemochromatosis with special reference to lysosomal changes. *Br J Haematol* 1978;40:239-253.
- [55] Selden C, Owen M, Hopkins JM, Peters TJ. Studies on the concentration and intracellular localization of iron proteins in liver biopsy specimens from patients with iron overload with special reference to their role in lysosomal disruption. *Br J Haematol* 1980;44:593-603.
- [56] Morgan MA, Hoffbrand AV, Laulicht M, et al. Serum ferritin concentration in Gaucher's disease. *Br Med J* 1983;286:1864.
- [57] Poll L, Koch JA, Willers R, et al. Correlation of bone marrow response with hematological, biochemical and visceral responses to enzyme replacement therapy of nonneuronopathic (type 1) Gaucher disease in 30 adult patients. *Blood Cells Mol Dis* 2002;28:209-220.
- [58] Stirnemann J, Belmatoug N, Vincent C, et al. Bone events and evolution of biologic markers in Gaucher disease before and during treatment. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R156.
- [59] Stein P, Yu H, Jain D, Mistry PK. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol* 2010;85:472-476.
- [60] Mekinian A, Stirnemann J, Belmatoug N, et al. Ferritinemia during type 1 Gaucher disease: mechanisms and progression under treatment. *Blood Cells Mol Dis* 2012;49:53-57.
- [61] Lambotte O, Cacoub P, Costedoat N, et al. High ferritin and low glycosylated ferritin may also be a marker of excessive macrophage activation. *J Rheumatol* 2003;30:1027-1028.
- [62] Stirnemann J, Boutten A, Vincent C, et al. Impact of imiglucerase on the serum glycosylated-ferritin level in Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2011;46:34-38.
- [63] Lorenz F, Bulanda A, Kleinotiene G, et al. Analysis of ferritinemia and serum soluble interleukin-2 receptor α concentration in type 1 Gaucher disease. *Acta Haematol Pol* 2013;44(Suppl 1):180-181.