

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY / SYSTEMATIC REVIEW

Otrzymano/Submitted: 07.01.2020 • Zaakceptowano/Accepted: 18.03.2020

© Akademia Medycyny

Najczęstsze objawy choroby Gauchera w praktyce ratownika medycznego

The most common symptoms of Gaucher disease in paramedic practice

Damian Wantuch, Karol J. Zdybek

Instytut Nauk o Zdrowiu, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski



Streszczenie

Wstęp. Choroba Gauchera jest jedną z rzadkich chorób występujących na świecie. Polega na braku lub małej aktywności enzymu glukocerebrozydu. Możemy wyróżnić jej trzy typy. Leczenie typu 1 i 3 polega na dożylniej enzymatycznej terapii zastępczej. Objawy, w zależności od typu, mają zróżnicowany charakter. **Material i metody.** Przeanalizowano następujące bazy danych: PubMed, Google Scholar, Mendeley. Przedstawiono schematy PRISMA do poszczególnych powikłań w chorobie Gauchera. **Wnioski.** Ratownik medyczny, podczas badania fizykalnego pacjenta z chorobą Gauchera musi wykazać się niezwykłą czujnością, ponieważ objawy dają obraz nieswoistej jednostki chorobowej. Postępowanie w przypadku objawów choroby nie różni się znacząco od postępowania zgodnego z aktualnymi wytycznymi. *Anestezjologia i Ratownictwo 2020; 14: 18-27.*

Słowa kluczowe: choroba Gauchera, ratownictwo medyczne, choroba rzadka

Abstract

Background. Gaucher's disease is one of the rare diseases occurring in the world. We can distinguish three types. It consists in the lack or low activity of the glucocerebroside enzyme. Treatment types 1 and 3 consist of intravenous enzyme replacement therapy. Symptoms, depending on the type, have a different nature. **Material and methods.** The following databases were analyzed: PubMed, Google Scholar, Mendeley. PRISMA diagrams for individual complications in Gaucher disease are presented. **Results.** The paramedic, during a physical examination of a patient with Gaucher's disease, must be extremely vigilant, because the symptoms give a picture of a non-specific disease entity. Management of symptoms of the disease is not significantly different from management according to current guidelines. *Anestezjologia i Ratownictwo 2020; 14: 18-27.*

Keywords: Gaucher disease, emergency medical services, rare disease

Wstęp

Pojęcie choroby rzadkiej możemy scharakteryzować jako zjawisko dotyczące niewielkiej liczby populacji [1]. Zgodnie z wytycznymi europejskimi, przypadłość możemy zakwalifikować jako chorobę rzadką, gdy dotyka 1 osoby na 2000 mieszkańców. W piśmiennictwie zostało scharakteryzowanych 5000 chorób

sklasyfikowanych jako choroby rzadkie. Dotyczą one około 6-8% mieszkańców Unii Europejskiej. Dane statystyczne mówią, że u 1 na 17 mieszkańców Unii Europejskiej zostanie zdiagnozowana choroba rzadka [2]. Długość życia pacjentów z rozpoznaną rzadką chorobą w większości przypadków zostanie skrócona – około 60% chorych cierpiących z powodu rzadkiej choroby umrze wcześniej, niż osoby niecierpiące

z tego powodu. Głównymi przyczynami występowania chorób rzadkich są czynniki genetyczne, których przebieg kliniczny jest stosunkowo ciężki. Choroby te najczęściej ujawniają swoje symptomy w wieku dziecięcym [1].

Choroby rzadkie często były określane jako „choroby sieroce”. Początkowe nikłe zainteresowanie pacjentami z tym rodzajem chorób powodowało, że czuli się oni odrzuceni przez społeczeństwo, polityków, a także systemy opieki zdrowotnej. Określenie takie wynikało również z tego, że koncerty farmaceutyczne początkowo nie były zainteresowane opracowywaniem skutecznych leków i terapii, ponieważ mała liczba chorych nie dostarczałaby odpowiednich dochodów [3]. Nie wszystkie choroby rzadkie są chorobami pochodzenia genetycznego, jednak zdecydowana większość chorób uwarunkowanych genetycznie stanowi choroby rzadkie. Charakteryzują się one swoim postępowaniem w ciągu życia, są ciężkie i stosunkowo trudne w leczeniu. Ujawniają się one najczęściej w wieku dziecięcym, jednak w przypadku około 50% chorób objawy kliniczne ujawniają się dopiero w wieku dorosłym [3].

Cel pracy

Celem pracy było określenie i omówienie najczęstszych objawów choroby Gauchera, z którymi może spotkać się ratownik medyczny w swojej praktyce zawodowej.

Materiał i metody

Usystematyzowano dostępną wiedzę w oparciu o dostępne piśmiennictwo. Poniżej przedstawiono schematy PRISMA do poszczególnych powikłań w chorobie Gauchera. Przeanalizowano następujące bazy danych: PubMed, Google Scholar, Mendeley. Schematy wyszukiwania wg PRISMA zostały przedstawione w konkretnych powikłaniach przy ich omawianiu.

Wprowadzenie

Choroba Gauchera jest zaliczana do grupy chorób heterogennych. Jej najcięższa postać może prowadzić do śmierci w łonie matki lub jako ciężka, ostro postępująca choroba degeneracyjna ośrodkowy układ nerwowy (OUN) prowadzi do śmierci w pierwszych latach życia. Ponadto u części pacjentów choroba ma przebieg niezwykle łagodny, w niektórych przypad-

kach bezobjawowy nawet do osiągnięcia dorosłości [4]. Jest to wrodzona choroba lizosomalna spichrzeniowa, której przyczyną jest zbyt mała aktywność enzymu glukocerebrozydazy, który jest zależny od dziedziczonych mutacji genu autosomalnie recesywnie GBA1. Enzym ten ma za zadanie rozkład glukocerebrozdu, który jest ważnym budulcem błon komórkowych. Na skutek choroby Gauchera dochodzi do kumulacji nierozłożonego glukocerebrozdu w komórkach, ponieważ enzym glukocerebrozydazy wykazuje swoje obniżone działanie. Zjawisko to zachodzi w różnorakich tkankach i organach o innym stopniu nasilenia, natomiast najbardziej w układzie monocytów-makrofagów, jako następstwo ich aktywności fagocytarnej. Komórkami Gauchera możemy określić makrofagi wypełnione glukocerebrozdem. Charakterystyczne powiększenie organów (np. śledziony czy wątroby), występujące w tym schorzeniu jest spowodowane naciekaniami tych komórek. Komórki Gauchera powodują również niewydolność szpiku kostnego czy układu kostnego [4,5]. W tym momencie znanych jest około 300 mutacji genów, które powodują chorobę Gauchera. Objawy głównie zależą od dysfunkcji układu monocytów-makrofagów, jednak podział na typy kliniczne choroby wyróżnia się na podstawie występujących zaburzeń neurologicznych. Możemy wyróżnić 3 typy choroby: typ I charakteryzuje się brakiem objawów neurologicznych, natomiast w chorobie typu II i III te objawy występują. Do pozostałych objawów klinicznych choroby możemy zaliczyć: hepatomegalię, hiperspemizm, małopłytkowość, niedokrwistość, a także dolegliwości związane z układem kostnym [4].

▪ Typ I

Jest to najczęściej występujący typ choroby, nazywany często typem dorosłych, gdyż jego objawy manifestują się w wieku 10-70 lat, w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Resztkowa aktywność enzymu jest zachowana, co powoduje, że przebieg choroby jest najłagodniejszy w porównaniu z innymi typami. Dzięki temu pacjenci z tym typem choroby nie wyróżniają się na tle osób nieleczonych z powodu choroby Gauchera. Typowymi objawami są: przewlekłe zmęczenie, małopłytkowość, niedokrwistość, powiększenie śledziony i wątroby, a także objawy ze strony układu kostnego. U pacjentów z tym typem choroby może dojść do zawału śledziony czy marskości wątroby. Dolegliwości ze strony układu kostnego mogą występować w 3 postaciach. Pierwsza z tych

postaci może występować jako choroba ogniskowa, spowodowana przez zawały kości z powodu zakrzepicy czy stanów zapalnych. Choroba ogniskowa powoduje nieodwołalne uszkodzenie układu kostnego w postaci osteosklerozy i osteokrozy. Druga postać, może mieć charakter lokalny, w okolicy szpiku kostnego zajętego przez komórki Gauchera, co prowadzi do zmiany grubości warstwy korowej kości, zniekształceń kości długich czy złamań kompresyjnych. Trzecia postać może występować w formie uogólnionej osteopenii i osteoporozy.

▪ Typ II

Jest to rzadko występujący typ choroby (tzw. typ niemowlęcy), jednak charakteryzuje się on bardzo agresywnym i nieuleczanym przebiegiem. W większości przypadków jest on diagnozowany w 3-6 miesiącu życia. Głównymi objawami tego typu są: trudności w połknięciu i przyjmowaniu pokarmów, co często prowadzi do zachyłkowego zapalenia płuc, napady skurczu krtani, zez zbieżny czy sztywność mięśniowa. Skuteczne leczenie tej postaci nie występuje i najczęściej do zgonu dziecka dotkniętego chorobą dochodzi przed 3 rokiem życia.

▪ Typ III

Objawy tego typu schorzenia (tzw. młodzieńczego) występują w wieku dziecięcym, jednak w niektórych przypadkach niepokojące oznaki można było zaobserwować w wieku nastoletnim. W typie 3 choroby, oprócz objawów występujących w typie 1, można dodatkowo zaobserwować objawy neurologiczne w przebiegu zajęcia OUN. Jednym z pierwszych objawów są nieprawidłowe ruchy gałek ocznych, natomiast z biegiem czasu dochodzą inne objawy neurologiczne, takie jak: ataksja, parapareza spastyczna, padaczka miokloniczna, utrata koordynacji ruchowej, trudności w uczeniu się, a także postępująca demencja. Należy pamiętać, że każdy przypadek jest inny, więc nie u każdego pacjenta choroba będzie manifestować te same identyczne objawy. Postać ta ma ciężki przebieg, śmierć pacjentów nieleczonych występuje przeważnie w wieku około 12 lat; pacjenci leczeni dożywają wieku wczesno dorosłego [4-6].

Diagnostyka

Choroba Gauchera jest bardzo zróżnicowanym schorzeniem, w zależności od typu może spowodować przedwczesną śmierć w łonie matki, u niektórych

pacjentów może powodować ciężkie objawy, a u części chorych może przebiegać bezobjawowo lub z objawami, które nie są szczególnie uciążliwe. Dawniej występujące objawy kliniczne, a także obecność komórek Gauchera w materiale aspiracyjnym uzyskanym po biopsji wątroby, śledziony czy szpiku kostnym, stanowiły podstawę do rozpoznania choroby Gauchera u pacjentów. Aktualnie do potwierdzenia choroby niezbędne jest oznaczenie aktywności β -glukocerebrozydazy w leukocytach krwi albo hodowanych fibroblastach skóry. Dodatkowe badania krwi demonstrowują zaburzenia krzepliwości krwi, niedokrwistość czy małopłytkowość. Od niedawna komórki Gauchera można stwierdzić badając leukocyty z krwi kapilarnej. Badanie to nazywane jest „testem suchej kropli” i pozwala na bardzo szybką i mało inwazyjną diagnostykę choroby Gauchera. Badanie przedmiotowe ukazuje patologiczne powiększenie wątroby i/lub śledziony. Badania radiologiczne również ukazują powiększenie narządów, a także zmiany kostne. Aby potwierdzić wystąpienie choroby należy również przeprowadzić badanie genetyczne, które pozwala określić, czy ma miejsce jedna z trzech rodzajów mutacji genetycznej. Określenie rodzaju mutacji może określić, czy będą występować objawy ze strony OUN. Istnieje możliwość diagnostyki prenatalnej, polegającej na zaobserwowaniu stopnia aktywności enzymu w kosmkach kosmówki, a także w hodowli komórek płynu owodniowego [5].

Leczenie

Najważniejszymi celami leczenia choroby jest ograniczenie czy zahamowanie postępu choroby, poprawa wyników hematologicznych, zmniejszenie powiększonych narządów, zwalczanie dolegliwości ze strony układu kostnego, a także polepszenie jakości życia pacjentów [5]. Obecnie do leczenia choroby Gauchera stosuje się enzymatyczną terapię zastępczą (ang. enzyme replacement therapy – ERT). Terapia enzymatyczna wskazana jest dla wszystkich dzieci z rozpoznaną chorobą typu 1 i 3. Terapia ta wskazana jest u pacjentów dorosłych z rozpoznanym typem 1 choroby. Wszyscy pacjenci muszą spełniać kryteria, które pozwalają na rozpoczęcie leczenia. Leczenie dzieci z typem 2 choroby nie jest zalecane, ponieważ terapia nie przynosi efektów, a najczęściej śmierć dziecka ma miejsce w ciągu kilku lat. W tym momencie w Unii Europejskiej są zarejestrowane dwie substancje, służące do prowadzenia terapii enzymatycznej w cho-

robie Gauchera. Jednym z preparatów jest Cerezyme® (Genzyme), zawierający w swoim składzie imiglicerazę oraz drugim VPRIV® (Shire HGT), zawierający vela-glucerazę-alfa. Obydwa leki podaje się drogą dożylną przez całe życie co 2 tygodnie. Dawka leku zależna jest od typu choroby i wieku pacjenta i wynosi około 15-60 jednostek/kg masy ciała. Do poprawy wyników morfologii i zmniejszenia powiększonej wątroby czy śledziony przeważnie dochodzi po 6-12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia [4]. Istnieje również inna metoda leczenia – jest to terapia redukcji substratowej (ang. substrate reduction therapy – SRT). Substancją czynną jest miglustat. Lek ten stosuje się u pacjentów, u których nie można stosować leczenia enzymatycznego ERT. Terapię tę stosuje się w chorobie typu 1, choć trwają badania nad wykorzystaniem w leczeniu typu 3 skojarzenia miglustatu z dużymi dawkami imiglicerazy. Zaletą takiej terapii jest możliwość przejścia miglustatu przez barierę krew-mózg. Dodatkowo, charakteryzuje się on dłuższym czasem półtrwania w mózgu, aniżeli w surowicy krwi. Usunięcie śledziony (splenektomia) nie jest zalecane, gdyż jej usunięcie spowoduje nagromadzenie komórek Gauchera w pozostałych narządach [5].

Epidemiologia

Choroba Gauchera dotyczy wszystkich grup etnicznych, co oznacza, że występuje ona na całym świecie. Na zachodzie odnotowuje się około 1: 100 000-200 000 przypadek choroby. Jako ciekawostkę należy potraktować fakt, że dotąd nie odnotowano przypadku choroby na Islandii. Niektóre obszary geograficzne i ludność, która żyje na ich terenach są bardziej narażeni na wystąpienie choroby. Na północy Szwecji częstość występowania choroby wynosi około 1 przypadek na 10 000 mieszkańców. Dane statystyczne mówią, że najbardziej narażona na zachorowanie jest ludność żydowska o pochodzeniu wschodnioeuropejskim (Żydzi Aszkenazyjscy) – częstość występowania choroby określa się w granicach 1 zachorowanie na 450-1000 osób [4]. Choroba Gauchera typu 1 w skali światowej jest szacowana na 1: 50 000- 1:100 000 osób. W badaniu prowadzonym we Francji oszacowywano 0,74 przypadków choroby na 100 000. W 2000 roku badanie określające liczbę osób chorych określono jako 0,33/ 100 000 osób, jednak badanie powtórzone w 2012 roku mówiło o 0,67 przypadków na 100 000 osób. Różnica ta może wynikać z szerszego obszaru

kraju, który został poddany badaniom (436 osób w 2012 roku, w porównaniu do 155 osób badanych w 2000 roku). Badania przeprowadzone w Czechach wahały się w przedziale 1,13 do 1,75 na 100 000 żywych urodzeń w populacji australijskiej. Biorąc pod uwagę podział choroby na trzy wyodrębnione typy ze względu na objawy, możemy powiedzieć, że typ 1 choroby jest najczęstszym i występuje w 94% przypadków stwierdzonym w świecie zachodnim. Pozostałe typy choroby, czyli typ 2 i typ 3 są stosunkowo rzadsze niż typ 1 i określa się, że występują u 1 osoby na 100 000-300 000 urodzeń [7]. W badaniach przeprowadzonych na terenie Stanów Zjednoczonych w latach 1950-2010, uwzględniających 184 przypadków śmierci osób z rozpoznaną chorobą Gauchera typu 1, u których nie zastosowano odpowiedniego leczenia, stwierdzono, że głównymi przyczynami śmierci były nowotwory złośliwe, samobójstwo i przedawkowanie leków, marskość wątroby, a także posocznica. Kolejnymi przyczynami zgonów były również: krwawienie z przewodu pokarmowego, powikłania po usunięciu śledziony, nadciśnienie płucne czy też parkinsonizm. Grupa badawcza zawierała 111 mężczyzn/184 osób, co daje 60,3%. Większość badanych była pochodzenia aszkenazyjskiego żydowskiego – 124/184 osób [8].

Wyniki

W zależności od typu choroby, pacjenci cierpią w swoim życiu na różnorakie objawy choroby Gauchera. Stosunkowo niegroźne stany i schorzenia dla populacji osób zdrowych, dla pacjentów z chorobą Gauchera mogą okazać się poważne. Ratownik medyczny, przeprowadzając badanie przedmiotowe i podmiotowe musi mieć to na uwadze. Ze względu na typ choroby możemy wyróżnić wybrane stany chorobowe. **W typie pierwszym** dominują objawy hematologiczne, a także ze strony układu kostnego, takie jak **małopłytkowość**, która została zaobserwowana u większości nieleczonych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1. Badania przeprowadzone przez International Collaborative Group Gaucher Registry wykazały występowanie jej łagodnej postaci u 40% pacjentów, natomiast objawy umiarkowanej małopłytkowości stwierdzono u 45%, a 15% chorych wykazuje ciężką małopłytkowość. Należy pokreślić, że małopłytkowość w chorobie Gauchera ma swoje podstawy w stopniu zajęcia szpiku kostnego przez komórki Gauchera, a także od hipersplenizmu, jednak

nie zauważono powiązań z powiększeniem śledziony. Może to świadczyć o innych powodach występującej niedokrwistości, takich jak stopniowe zajęcie szpiku kostnego przez komórki Gauchera, niedobór witaminy B12 i żelaza, hemoliza czy też zaburzenia w transportowaniu i prawidłowym metabolizmie żelaza.

Jednoczesne powiększenie śledziony i wątroby, czyli hepatosplenomegalia, a także splenomegalia czy limfadenopatia są objawami, dzięki którym można podejrzewać chorobę Gauchera. Patologiczne powiększenie narządów spowodowane jest zajęciem ich przez komórki Gauchera. W niektórych przypadkach w powiększonych narządach, występują łagodne guzki, które mogą sugerować zmiany o podłożu nowotworowym.

U pacjentów, u których rozpoznano chorobę, stwierdzono, że mogą występować również **zaburzenia funkcjonowania czynników krzepnięcia krwi**, a także płytek krwi. Zaburzenia związane z krzepliwością krwi występujące w chorobie Gauchera mają zróżnicowane pochodzenie. Poziomy czynników krzepnięcia II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII są obniżone u niektórych chorych. Agregacja płytek krwi także może przebiegać

w nieprawidłowy sposób, co zwiększa ryzyko

krwawień śluzówkowych, które mogą występować nagle. Biorąc to pod uwagę, u pacjentów z chorobą Gauchera ryzyko krwawień jest stosunkowo wysokie podczas zabiegów dentystycznych, podczas porodu czy w czasie zabiegów chirurgicznych [4,5].

Kolejnym objawem choroby typu pierwszego jest **niedokrwistość i trombocytopenia** poniżej $<80 \text{ tys./mm}^3$. Głównymi objawami takich zaburzeń jest łatwe powstawanie siniaków na ciele, osłabienie i zmęczenie. Niedokrwistość w chorobie Gauchera wywodzi się z niszczenia przez

powiększoną śledzionę elementów morfotycznych krwi. Leczenie niedokrwistości polega na stosowaniu czynników stymulujących erytropoezę, a także na suplementowaniu preparatami żelaza, najczęściej jest ono podawane w postaci wlewów dożylnych [9].

Zawał śledziony może mieć miejsce w przypadku zatkania naczyń przynależących do śledziony. Przyczyną może być zator lub zakrzepica naczyń. Poprzez mocne ukrwienie śledziony (przepływa przez nią 5% pojemności minutowej serca) jest ona podatna na zatory [10]. Istnieje wiele zaburzeń krwotocznych,

Tabela I. Zawał śledziony w chorobie Gauchera – literatura dostępna wg schematu PRISMA

Table I. Spleen infarction in Gaucher disease

Identyfikacja	Wyniki zidentyfikowane przez wyszukiwanie w bazie danych (na podstawie słów kluczowych i pełnego tekstu) (n = 60)	Wyniki zidentyfikowane poprzez ręczne wyszukiwanie w bazie danych czasopism (2009-2019) (n = 52)
Ekranizacja	Wyniki po odrzuceniu duplikatów (n = 17)	
Kwalifikacja	Przeładowane wyniki (n = 17)	Wyniki odrzucone (n = 0)
Uwzględnienie	Oceniono artykuły pełnotekstowe do kwalifikacji (n = 8)	Odrzucenie artykułów pełnotekstowych z powodu: artykuł nie dotyczy tylko zawału śledziony w chorobie Gauchera (n = 9)
	Badania zawarte w przeglądzie jakościowym (n = 8)	

które mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia zakrzepicy [11,12]. Podczas analizy aktualnego piśmiennictwa można zauważyć, że różne mechanizmy opisywane w zawałach śledziony nie są charakterystyczne dla jednego rodzaju jednostki chorobowej. Śledziona może być również podatna na zawały z powodu nieprawidłowości anatomicznych. Mimo to zawał śledziony jest rzadkim powikłaniem i rzadko opisywanym w dostępnej literaturze [13,14]. Zwykle nie ma możliwości odnalezienia jednego, charakterystycznego i typowego obrazu diagnostycznego związanego z zawałem śledziony. Istotne jest jednak odnalezienie cech, które sugerują takie rozpoznanie, a w przypadku podejrzenia zawału śledziony należy wykonać tomografię komputerową w celu potwierdzenia rozpoznania.

Objawy ze strony układu kostnego mogą przybierać różnoraką postać. Nieprawidłowe modelowanie kości, tzw. kształt kolby Erlenmeyera, osteopenia, która przyczynia się do podwyższonego ryzyka patologicznych złamań kości oraz kompresyjnych złamań kręgow, stanowią poważne dolegliwości ze strony układu kostnego. Dodatkowo u pacjentów z chorobą Gauchera występują dolegliwości bólowe ze strony kości. Należy również zaznaczyć, że pacjenci, u których zdiagnozowano typ 1 choroby Gauchera zmagają się z uciążliwymi stanami bólowymi ze strony układu szkieletowego. Zajęcie układu kostnego dobrze uwidacznia w badaniu rezonansem magnetycznym nacieczenie szpiku kostnego makrofagami, zmianę proporcji frakcji tłuszczowej szpiku. W chorobie Gauchera dochodzi do patologicznej łamliwości kości i tym samym występowania urazów kostnych. Najczęściej dochodzi do złamań zamkniętych, izolowanych wskutek nawet niewielkiej siły działającej na tkankę. Prawidłowe zaopatrzenie złamań ogranicza dolegliwości bólowe, ale przede wszystkim zapobiega powikłaniom pourazowym, w tym występowaniu krwawień wewnętrznych z powodu urazu naczyń przebiegających w okolicy kości. Biorąc pod uwagę, iż pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Gauchera zmagają się z małopłytkowością, tendencja do występowania silnych krwawień zagrażających życiu występuje u nich znacznie częściej niż w przypadku pacjentów niehematologicznych [5,15].

Typ drugi choroby, tzw. niemowlęcy, charakteryzuje się agresywnym i nieuleczalnym przebiegiem. Jego najczęstszymi objawami, z którymi może mieć styczność ratownik medyczny w swojej pracy zawodowej są:

■ **Trudności w przełykaniu**

Trudności w przełykaniu (dysfagia) polegają na wystąpieniu problemu z przenoszeniem pokarmu z ust do żołądka. Dysfagia spowodowana jest zazwyczaj zaburzeniami neurologicznymi lub mięśniowymi. Zwykle występuje częściej u osób dorosłych niż u niemowląt. Trudności w przełykaniu związane są z osłabieniem mięśni jamy ustnej. Chorzy często mają problem z przeżuwaniami pokarmu, wyciekami pokarmu z ust. Zaburzenia połykania możemy podzielić na różne rodzaje:

- dysfagia ustno-gardłowa – zaburzona jest koordynacja fazy ustno-gardłowej, przez co jest zaburzony ruch kęsa pokarmowego;
- dysfagia mechaniczna – w tym przypadku występuje jakaś przeszkoda w obrębie przełyku bądź gardła;
- dysfagia czynnościowa – ma miejsce w przypadku nerwicy albo innych schorzeń pochodzenia somatycznego;
- odynofagia – jest to bolesne przełykanie (dotyczy zaburzenia w fazie ustnej, gardłowej i przełykowej) [17-19].

W przypadku dysfagii nieodwracalnej (a taka istnieje w przypadku choroby Gauchera), pomoc pacjentowi polega na udzieleniu wskazówek dietetycznych. Należy pacjentowi zalecić spożywanie pokarmów wysokoenergetycznych, które zawierają wszystkie składniki odżywcze. Należy prowadzić edukację z zakresu postawy ciała – podbródek powinien być lekko skierowany w kierunku klatki piersiowej. Zaleca się przyjęcie pozycji siedzącej na 0,5-1 godziny po jedzeniu i piciu oraz stosowanie przerw w jedzeniu w przypadku pacjentów osłabionych [19,20].

■ **Skurcz krtani**

Skurcz krtani to długotrwałe zamknięcie strun głosowych. Skurcz krtani powoduje zaburzenia oddychania i może doprowadzić do hipoksemii, która może być powodem bradykardii. Do skurczu krtani może dojść również podczas znieczulenia pacjenta z Zespołem Gauchera (i nie tylko). Aby zmniejszyć ryzyko powstania laryngospazmu należy miejscowo podać 4% lub 2% lidokainę, którą można rozpylić na struny głosowe. Skurcz krtani nie trwa długo i zaraz po nim następuje oddech własny. W momencie zaczerpnięcia tchu podczas znieczulenia, anestezjolog powinien być gotowy na to, aby w tym momencie zaintubować pacjenta. Należy pamiętać, żeby nie wsuwać

Tabela II. Trudności w przełykaniu w chorobie Gauchera
Table II. Difficulty swallowing in Gaucher disease

Identyfikacja	Wyniki zidentyfikowane przez wyszukiwanie w bazie danych (na podstawie słów kluczowych i pełnego tekstu) (n = 272)	Wyniki zidentyfikowane poprzez ręczne wyszukiwanie w bazie danych czasopism (2009-2019) (n = 128)
Ekranizacja	Wyniki po odrzuceniu duplikatów (n = 82)	
Kwalifikacja	Przeglądane wyniki (n = 82)	Wyniki odrzucone (n = 74)
Uwzględnienie	Oceniono artykuły pełnotekstowe do kwalifikacji (n = 8)	
	Odrzucenie artykułów pełnotekstowych z powodu: artykuł nie dotyczy tylko trudności w połykaniu w chorobie Gauchera (n = 7)	
	Badania zawarte w przeglądzie jakościowym (n = 1)	

rurki intubacyjnej na siłę, gdyż może to prowadzić do uszkodzenia strun głosowych. W przypadku intubacji pacjenta należy zadbać o prawidłowe zabezpieczenie rurki intubacyjnej [21]. Zdarzają się również sytuacje, gdy skurcz krtani się przedłuża. W takiej sytuacji należy go przerwać poprzez skierowaną ku przodowi trakcję kątów żuchwy (rękoczyn uniesienia żuchwy). Silny, przedłużony skurcz krtani może być wskazaniem do zastosowania środka zwiotczającego mięśnie z narkotykiem paraliżującym. Jeśli chodzi o działania ratownicze, istotną kwestią jest rozpoznanie przyczyny niedrożności dróg oddechowych. Jeżeli saturacja spada poniżej 80% i możemy spodziewać się bradykardii, należy wdrożyć podstawowe leczenie; należy:

- wyeliminować czynniki, które mogą wyzwać skurcz krtani (np. alergeny);
- sprawdzić, czy w jamie ustnej nie znajduje się pokarm, treść żołądkowa itd.;
- zastosować maskę CPAP ze 100% tlenem (jeśli istnieje taka możliwość).

Można również rozważyć podaż leków antyhistaminowych i włączyć opcjonalnie sterydoterapię w celu zniwelowania powikłań i możliwości powtórnego

wystąpienia bronchospazmu [22].

Sztywność mięśniowa polega na zwiększeniu napięcia mięśniowego, co prowadzi do skurczu wielu mięśni, niezależnych od siebie. Do sztywności mięśniowej dochodzi najczęściej z powodu zmniejszenia ilości sarkomerów w mięśniach, których jest podstawową jednostką funkcjonalną mięśni [23]. Zazwyczaj objaw ten ustępuje samowolnie po kilku minutach, więc działanie ogranicza się do podstawowych zasad zapewnienia bezpieczeństwa.

W typie 3 choroby Gauchera objawy świadczące o chorobie są takie same jak w typie 1, jednak dodatkowo mogą pojawiać się objawy neurologiczne, takie jak **parapareza spastyczna**, niedowład kończyn, spowodowany uszkodzeniem dróg ruchowych w obrębie rdzenia kręgowego. Podczas próby biernej poruszenia kończyną dotkniętą niedowładem można zaobserwować opór mięśniowy [24].

Kolejnym objawem choroby są **padaczki miokloniczne**. Jest to niejednorodna grupa chorób, która zazwyczaj posiada charakterystyczny obraz kliniczny, na który składają się: napady miokloniczne z innymi napadami toniczno-klonicznymi. W ich wyniku nastę-

Tabela III. Skurcz krtani w chorobie Gauchera
Table III. Laryngospasm in Gaucher disease

Identyfikacja	Wyniki zidentyfikowane przez wyszukiwanie w bazie danych (na podstawie słów kluczowych i pełnego tekstu) (n = 2415)	Wyniki zidentyfikowane poprzez ręczne wyszukiwanie w bazie danych czasopism (2009-2019) (n = 943)
Ekranizacja	Wyniki po odrzuceniu duplikatów (n = 266)	
Kwalifikacja	Przeładowane wyniki (n = 266)	Wyniki odrzucone (n = 198)
Uwzględnienie	Oceniono artykuły pełnotekstowe do kwalifikacji (n = 198)	Odrzucenie artykułów pełnotekstowych z powodu: artykuł nie dotyczy tylko Laryngospazmu w chorobie Gauchera (n = 194)
Uwzględnienie	Badania zawarte w przeglądzie jakościowym (n = 1)	

puje psychodegeneracja pacjentów, w miarę upływu czasu dochodzi do poważnych zaburzeń neurologicznych, takich jak ataksja mózdkowa [25].

Dyskusja

Ratownik medyczny, podczas badania podmiotowego i przedmiotowego pacjenta, musi wykazać się niezwykłą czujnością w związku z objawami choroby Gauchera. Odpowiednie rozpoznanie pozwala na podjęcie właściwych decyzji związanych z leczeniem czy transportem pacjenta do podmiotu leczniczego. Nie należy lekceważyć stosunkowo błahych objawów, które u osób nieobciążonych chorobą genetyczną nie spowodują znaczących zmian w zdrowiu pacjenta. W przypadku pacjentów cierpiących z powodu choroby Gauchera niektóre objawy mogą wpłynąć znacząco na stan zdrowia, a nawet życie pacjenta. Dlatego też zebranie solidnego wywiadu, od pacjenta czy też rodziny, pozwala na prawidłowe wdrożenie procedur z należytymi modyfikacjami.

Najpoważniejszymi wybranymi stanami nagłymi w chorobie Gauchera są: krwawienia, skłonność

do złamań kości a także niedrożność górnych dróg oddechowych w wyniku laryngospazmu. Skłonność do krwawień u pacjentów z chorobą Gauchera jest spowodowana czynnikami hematologicznymi – w badaniach laboratoryjnych obserwujemy małopłytkowość niedokrwistość, a także trombocytopenię. Machaczka zaznacza, że objawy hematologiczne mogą stanowić poważny problem, gdyż do krwawień może dochodzić podczas zabiegów stomatologicznych, chirurgicznych, a także podczas porodów [6]. W takich przypadkach niezbędny jest transport do szpitala w celu podjęcia leczenia. Jędrzejek i wsp. w swojej pracy pt. „Choroba Gauchera – problem diagnozy oraz ocena skuteczności leczenia enzymatycznego. Prezentacja 4 przypadków”, omawiając przypadki osób z chorobą Gauchera typu I zaznaczają, że badane pacjentki we wcześniejszych latach uskarżały się na problemy z krzepliwością krwi – występowały obfite miesiączki, wydłużony czas krwawienia po usunięciu zęba, a także obfite krwawienie podczas operacji laparoskopowej z powodu torbieli jajnika [5]. Objawy występujące prawie zawsze u dorosłych pacjentów z typem I choroby Gauchera to: uczucie zmęczenia, osłabienie, bóle kostne i tendencja do

samoistnych złamań kości oraz kompresyjnych złamań kręgow [5]. Badania prowadzone przez francuskiego „Observatoire” na temat choroby Gauchera i występowania złamań kręgow wykazały, że kompresyjne złamanie kręgow jest częstą przypadłością w powikłaniach związanych z objawami w omawianej jednostce chorobowej. Dane zostały zebrane od 105 dorosłych chorych pacjentów z typem pierwszym choroby Gauchera. Powikłania kostne zgłosiło 85% badanych, zaś złamanie kręgow zdiagnozowano u 16 badanych (tj. 15% osób z grupy badawczej). W ujętej grupie zaobserwowano również 5 pacjentów z mnogim złamaniem kręgow [15]. Pacjentów zgłaszających ból kręgosłupa należy zbadać oraz przygotować do zabezpieczenia odcinka kręgosłupa, w którym pacjent odczuwa dyskomfort oraz dolegliwości bólowe. Dobierając sprzęt niezbędny do stabilizacji odcinka kręgosłupa, który jest urazową częścią kośćca, w opiece przedszpitalnej należy wziąć pod uwagę czy dobór sprzętu nie wywoła dyskomfortu i nie pogłębi dolegliwości bólowych. Racjonalne jest użycie sprzętu zapewniającego komfort, z powierzchnią o dużym tarciu i zdolności rozpraszania energii, która powstaje w trakcie transportu poszkodowanego do szpitala lub innego ośrodka wyskospecjalistycznego. Warto w tej sytuacji rozważyć użycie materaca próżniowego lub noszy z matercem wraz z pasami mocującymi. Wybierając określoną metodę stabilizacji poszkodowanego należy pamiętać, aby dostęp do dróg oddechowych był łatwy, a szybkie działania w razie konieczności wykonania czynności drażniących drogi oddechowe, nie były opóźnione przez niewłaściwy wybór metody stabilizacji [16]. Ze względu na ryzyko urazów kręgosłupa piersiowego u pacjentów z chorobą Gauchera (szczególnie w przypadku pacjentów z chorobą Gauchera typu III, gdy występuje deformacja kości z objęciem patologicznym kifozy kręgosłupa w odcinku piersiowym) należy pamiętać, iż ułożenie na desce ortopedycznej może spowodować występowanie dyskomfortu i zwiększenie dolegliwości bólowych.

Zasady unieruchamiania kończyny urazowej można przedstawić w kilku krokach. Należy uwidocznic uszkodzoną kończynę, pamiętając o nieściągnięciu odzieży osłaniającej miejsce urazu przed przecięciu materiału, nie ryzykując pogłębienia urazu i nie doprowadzając do zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień wskutek urazu naczyń przebiegających w okolicy kośćca. Przed podjęciem jakichkolwiek działań należy sprawdzić tętno na tętnicach

obwodowych i czucie na kończynie, przez poproszenie poszkodowanego o poruszenie placami kończyny. Miejsce badania tętna można oznaczyć markerem. Zastosowanie szyny stabilizacyjnej pomaga zmniejszyć dolegliwości bólowe u pacjenta oraz zabezpiecza przed zwiększaniem urazowości. Szynę należy wyłożyć miękkim materiałem (lignina lub materiał syntetyczny). Jest to szczególnie ważne, jeśli współistnieją obrażenia skóry lub stwierdza się ucisk złamanych fragmentów kostnych do wewnątrz na nieuszkodzoną skórę. Jeżeli doszło do złamania otartego nie należy próbować umieszczać fragmentów kostnych pod tkanką skórną. Zaleca się również założenie wilgotnego, jałowego materiału opatrunkowego na fragmenty kostne, ponieważ wdrożenie takiej procedury korzystniej wpływa na proces gojenia, szczególnie jeśli u poszkodowanego przewidywany jest dłuższy transport do ośrodka specjalistycznego [15]. Skurcz krtani, zwany inaczej laryngospazmem, może być bezpośrednią przyczyną zadysponowania Zespołu Ratownictwa Medycznego. Jest to bowiem stan zagrażający życiu, ponieważ w jego wyniku dochodzi do niedrożności górnych dróg oddechowych, co w następstwie prowadzi do hipoksji. Działanie ratunkowe na miejscu zdarzenia polega na udrożnieniu dróg oddechowych, a także na zastosowaniu maski CPAP z 100% tlenem [16,21].

Wnioski

1. Choroba Gauchera zalicza się do chorób rzadkich.
2. Objawy choroby niejednokrotnie podczas badania fizykalnego dają nieswoisty obraz jednostki chorobowej.
3. Postępowanie z wybranymi stanami nagłymi w chorobie Gauchera nie różni się znacząco od postępowania zgodnie z przyjętymi, aktualnymi wytycznymi.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Damian Wantuch

Instytut Nauk o Zdrowiu

Kolegium Nauk Medycznych

Uniwersytet Rzeszowski

ul. Warzywna 1A; 35-310 Rzeszów

☎ (+48 79) 838 94 77

✉ dwantuch@o2.pl

Piśmiennictwo/References

1. Machaczka M. Zarys problemu chorób rzadkich na podstawie omówienia serii przypadków pacjentów z chorobą Gauchera. Artykuł III Konferencji. *PrzypadkiMedyczne.pl*, 2016;81:378-84.
2. Jonas K, Waligóra M, Hołda M, Sulicka-Grodzicka J, Strach M, Podolec P, et al. Wiedza studentów kierunków medycznych na temat chorób rzadkich – efekt celowanej interwencji edukacyjnej. *Przegl Epidemiol.* 2017;71(1):80-9.
3. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/pages/31/faqs-about-rare-diseases>.
4. Markuszewska-Kuczyńska A, Machaczka M. Zarys objawów klinicznych, leczenia oraz trudności w rozpoznawaniu choroby Gauchera. *Acta Haematol Pol.* 2015;46:149-57.
5. Jędrzejek M, Wiślińska K, Świder G. Choroba Gauchera – problem diagnozy oraz ocena skuteczności leczenia enzymatycznego. Prezentacja 4 przypadków. *PrzypadkiMedyczne.pl*. 2012;27:105-12.
6. Machaczka M. Co hematolog powinien wiedzieć o chorobie Gauchera. *Acta Haematol Pol.* 2013;44(3):301-6.
7. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology.* 2017;22:65-73.
8. Weinreb NJ, Barbooth DS, Lee RE. Causes of death in 184 patients with type 1 Gaucher disease from the United States who were never treated with enzyme replacement therapy. *Blood Cells Molec Dis.* 2018;68:211-7.
9. Jackowska T, Wójtowicz J. Niedokrwiłość chorób przewlekłych. *Post Nauk Med.* 2014;XXVII(10B).
10. Wilkins BS. The spleen. *Br J Hematol.* 2002;117:265-74.
11. Austin SK, Lambert JR. The JAK2 V617F mutation and thrombosis. *Br J Hematol.* 2008;143:307-20.
12. Colaizzo D, Amitrano L, Guardascione MA, Tiscia GL, D'Andrea G, Longo VA, et al. Outcome of patients with splanchnic venous thrombosis presenting without overt MPN: a role for the JAK2 V617F mutation re-evaluation. *Thromb Res.* 2013;132:e99-e104.
13. Priyadarshi RN, Anand U, Kumar B, Prakash V. Torsion in wandering spleen: CT demonstration of whirl sign. *Abdom Imaging.* 2013;38:835-8.
14. Myung DS, Chung CY, Park HC, Kim JS, Cho SB, Lee WS, et al. Cerebral and splenic infarctions after injection of N-butyl-2-cyanoacrylate in esophageal variceal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2013;19:5759-62.
15. Javier RM. Złamanie kręgow w chorobie Gauchera typu 1. *Osteoporos Int.* 2011.
16. Campbell JE, Alson R. L. ITLS 2017 (International Trauma Life Support) – Ratownictwo przedszpitalne w urazach. *Med Prakt.* 2017;(8).
17. Dobrzyński P, Chęciński P. Zaburzenia połykania (dysfagia). *Terapia.* 2001;1:35-8.
18. Twycross R. Alimentary symptoms — dysfagia. W: (red.) Symptom management in advanced cancer. Radcliffe Medical. 1997;349:496-8.
19. Twycross RG. Dysphagia, dyspepsia and hiccup. W: Doyle D, Hanks GWC, Mc Donald N (red.). *Oxford Textbook of palliative medicine.* Oxford University Press; 1993. pp. 291-9.
20. Leppert W, Kozikowska J, Łuczak J. Objawy ze strony układu pokarmowego u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową. *Nowa Med.* 1997;18-39.
21. Roy WL, Lerman J. Laryngospasm in paediatric anaesthesia. *Can J Anaesth.* 1988;35:93-8.
22. Roberts JR, Hedges JR, Custalow CB, Chanmugam AS, Chudnofsky CR, McManus LTC J. Wyd. I polskie, Jakubaszko J (red.). *Procedury kliniczne w medycynie ratunkowej. Część 1.* Wrocław: Edra Urban & Partner; 2016.
23. Kuszewski M, Saulicz E, Gnat R. Potencjalny paradoks: Szywność mięśni – niezbędna czy niepożądana? *Fizjoterapia.* 2008;16(1):92-8.
24. Kochański A, Dierick I, Timmerman V, Hausmanowa-Petrusewicz I. Zespół Silvera – opis przypadku. *Neurol Neurochir Pol.* 2007;41(6):562-6.
25. Mazurkiewicz-Beldzińska M, Matheisel A. Padaczka we wrodzonych chorobach metabolicznych. *Pol Przegl Neurol.* 2008;(4)supl.A.