

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

Képalkotó vizsgálatok diagnosztikai értéke Gaucher-kórban

dr. Tóth Judit

Témavezető: prof. dr. Maródi László

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Általános Orvosi Kar Radiológiai Klinika
Debrecen, 2003

Tartalomjegyzék:

Rövidítések jegyzéke	1
1. Bevezetés	
1.1. A Gaucher – kór genetikai háttere és pathomechanizmusa	2
1.2. A Gaucher – kór klasszifikációja	3
1.3. A Gaucher – kór klinikuma (tünetek)	3
1.4. Laboratóriumi leletek Gaucher – kórban	5
1.5. A diagnózis felállítása Gaucher – kórban	5
1.6. Képalkotó eljárások	5
1.6.1. Hasi szervek	6
1.6.2. Csontok, ízületek	6
1.7. A Gaucher-kór terápiája	8
2. Célkitűzések	9
3. Betegek és módszerek	10
3.1. MR vizsgálati protokoll	12
3.1.1. Hasi MR vizsgálat	12
3.1.2. Femur MRI vizsgálat	13
3.1.3 Tüdő HRCT vizsgálat	15
4. Eredmények	15
4.1. Alapvizsgálás	16
4.2. A nem kezelt betegek eredményei, kórlefolysa	23
4.3. A kezelt betegek eredményei, kórlefolysa	25
4.4 Az ESZT megszakításának hatása	38
4.5 A splenectomizált betegek eredményei	41
5. Megbeszélés	46
6. Új megállapítás és következtetések	59
7. Irodalomjegyzék	62
7.1. A szerző értekezést megalapozó in extenso közleményei	67
8. Köszönetnyilvánítás	68

Rövidítések jegyzéke:

CT – Computer Tomográfia

DEXA – Dual Energy X-Ray Absorptiometry

ESZT – Enzim Szubsztitúciós Terápia

HRCT – High Resolution Computed Tomography

MRI – Mágneses Rezonancia Imaging

MRQCSI – Magnetic Resonance Quantitative Chemical Shift Imaging

NE – nemzetközi egység

STIR – Short Tau Inversion Recovery

T - Tesla

ttkg – testtömeg kilogramm

1. Bevezetés:

A Gaucher-kórt elsőként Philippe Charles Ernest Gaucher írta le 1882-ben. A megbetegedés öröklődő voltára a századforduló táján derült fény, a későbbiekben a Gaucher-kórt az autoszomális recesszíven öröklődő, lizoszomális, enzim hiányon alapuló tárolási betegedések közé sorolták. A betegség a mindennapi orvosi gyakorlatban ritka, de a tárolási megbetegedések között a leggyakoribb, előfordulási gyakorisága 1: 40 000-60 000, az ashkenázi zsidó populációban pedig 1: 500-1000 (25). 1965-ben sikerült azonosítani a hiányzó enzimet (19), 1972-től van mód a Gaucher-kór perinatalis diagnosztizálására és 1984-ben sikerült a glukocerebrozidázt kódoló gént klónozni. 1991 óta van lehetőség az enzimpótló kezelésre, amely mellett a betegek panaszai enyhülnek, a tünetek jelentősen javulnak. A betegség klasszikus rtg. jelei régóta ismertek. Az MRI vizsgálat szerepének tisztázása a kivizsgálásban, és a terápia hatásának lemerésében, az utóbbi évtizedben folyik.

1.1. A Gaucher-kór genetikai háttere és pathomechanizmusa:

A Gaucher-kór autoszomális, recesszíven öröklődő, lipid tárolásos betegség, melyet a makrofágok lizoszómáiban tárolt glükolipid akkumulációja okoz. Ennek hátterében leggyakrabban a glukocerebrozidáz (béta-D-glükozidáz) enzim elégtelen működése hátterében ritkábban a saposin C koenzim defectusa áll (104). A glukocerebrozidáz a glukocerebrozid ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{12}\text{-CH=CH(OH)-CH(NH}_2\text{)-CH}_2\text{OH}$) hasítását végzi el, amelynek eredményeként ceramid és glükóz keletkezik. A glukocerebrozid a szervezetben, szabályos esetben is megtalálható, a vörösvértestek és a fehérvérsejtek bomlásterméke. Ha a glukocerebrozidázt kódoló génen mutáció jön létre, lizoszomális savi hidroláz hiány alakul ki, amelynek következtében a glukocerebrozid halmozódik fel a monocytákban és makrofágokban. A glukocerebrozidázt kódoló gén az 1. kromoszóma hosszú karján az 1q2.1-3.1 szakaszon található. A génnek több mint száz mutációja ismert, amelynek típusa, és a betegség genotípusa között összefüggés van. A Gaucher-sejtek 20-200 mikrométer átmérőjűek, a lipideket sorokban tartalmazó lizoszómáktól a citoplazmájuk gyűrött zsírpapírra emlékeztető, a magot excentrikusan tartalmazzák a sejtek. Normális esetben 60-280 mikrogramm glukocerebrozidot tartalmaz 1 gramm lépszövet, a Gaucher-kóros betegek lépe kétszázszor nagyobb koncentrációban tartalmazhatja ezt az anyagcsereterméket. A kórkép diagnosztizálásához nem elegendő a Gaucher-sejtet kimutatni, hiszen pseudo-Gaucher sejteket lymphoproliferatív megbetegedésben (krónikus myeloid leukémia, akut myeloid leukémia,

Hodgkin-kór) is lehet találni, illetve más anyagcserebetegségekben, pl. Niemann Pick-kórban (94,96,112). A diagnózist a leukocyta béta-glükocerebrozidáz aktivitását kimutató enzim assay-vel és mutáció analízissel kell megerősíteni.

1.2. A Gaucher-kór klasszifikációja:

A kórkép három formája ismert, amelyek közül az 1. típusú (nem neuronopathiás) Gaucher-kór fordul elő a leggyakrabban, a betegek 99%-a ide sorolható (16). A tünetek 60%-ban 10 éves kor alatt jelentkeznek, de ritkán előfordul, hogy a betegek idős korukig tünetmentesek maradnak (15). A legfontosabb tünetek: progresszív anaemia, thrombocytopenia, hypersplenia, hepatosplenomegalia, leukopenia, csontérintettség, ritkábban tüdő-, pancreas-, mellékvese-, pajzsmirigy-, illetve veseelváltozások. A 2. típusú (akut neuronopathiás) Gaucher-kórban a születés utáni első hat hónapban jelentkezik a hepatosplenomegalia és olyan súlyos idegrendszeri tünetek, hogy a betegek rendszerint az első két évben meghalnak. A neurológiai tünetek annak következtében jönnek létre, hogy a Gaucher-sejtek perivascularisan rakódnak le, és neuronális gyulladás, gliózis alakul ki. A vezető triász: strabismus, trismus és fej retractio. A 3. típusú (subakut neuronopathiás) megbetegedésben a betegek az 1. forma számos tüneteit mutathatják, olykor mindet, és emellett központi idegrendszeri elváltozások is jelentkeznek (myoclonusos rohamok, progresszív demencia és horizontális tekintésbénulás).

1.3. A Gaucher-kór klinikuma (tünetek):

Gaucher-kórban azok a szervek érintettek, amelyekben a makrofágok megtalálhatók. Radiológiai szempontból is az egyik vezető tünet a lép megnagyobbodása, amelynek következtében a has elődomborodik. A lép térfogata a normális százszorosát is elérheti (20). A splenomegalia leggyakrabban hyperspleniával társul (thrombocytopenia, anaemia, leukopenia) (65). Az anaemia létrejöttében a Gaucher-sejtes infiltráció is szerepet játszik. Jellemző a hepatomegalia is, a májvolumen a normál térfogat másfél-kétszeresére nőhet. Általában nem társul májfunkciós eltéréssel; portális hypertenziót okozó pseudocirrhosis, májelégtelenség ritkán alakul ki (2,50). Nem splenectomizált betegekben a splenomegalia

dominál, a hepatomegalia kisebb fokú. A splenectomia azonban, a lép tároló szerepének kiesésével, előmozdítja a Gaucher-sejtek invázióját és a degeneratív csontízületi folyamatok mellett, a hepatomegaliát és a májdiszfunkciót is súlyosbíthatja (89,95).

A mozgásszervek érintettsége, az enyhe végtagfájdalomtól a súlyos, destruktív csontelváltozásokig, a betegek életminőségét jelentősen befolyásolja. A tárolási betegségek közül a Gaucher-kór érinti leggyakrabban a csontízületi rendszert, amelynek gyakorisága 80 % körüli (11,79), ezen belül a femur érintettsége közel 100%. A csontérintettség a mérsékelt osteopeniától az ízület teljes pusztulását eredményező, súlyos csontdestrukcióig terjedhet (26,51,76). A csontvelő Gaucher-sejtes infiltrációja azonban éveken át tünetmentes is lehet és csak a váratlanul bekövetkező patológiás törés figyelmeztet a csont érintettségére. A Gaucher-sejt fészkek roncsolják a csontállományt, emiatt szabálytalan alakú osteolyticus gócok jelenhetnek meg. A csontvelőben felszaporodó Gaucher-sejtek a velőüreg kiszélesedését okozzák, a cortex elvékonyodik. A hosszú csöves csontok körülírt helyeken, általában a nagy ízületek közelében kiszélesednek. Ez leggyakrabban a combcsont distalis részében következik be, amely a jellegzetes háromszögletű "Erlenmeyer-lombik" deformitást eredményezi. Hasonló elváltozások jöhetnek létre más hosszú csöves csontokban, a mandibulában, a bordákban, késői stádiumban a kis csöves csontokban is. Relative gyakori szövődmény a femurfej asepticus necrosisa, amely gyermekekben és felnőttekben egyaránt előfordulhat (56). A betegség ritkán extraossealisan is megjelenhet (44,46,84).

A lymphadenomegalia nem obligát tünet. Elsősorban a nyaki, az axillaris és suboccipitalis, ritkábban a hasi, mellkasi tájékokat érinti.

A Gaucher-sejtek infiltrálhatják az alveolusok falát, a tüdő kisereit, az alveolaris teret és a mediastinalis nyirokcsomókat (57,72,74,97). A következmény a bronchiolusok összenyomása, tüdőgyulladások jelentkezése, amely a 2. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegekben gyakori halálok. A hosszabb lefolyású felnőttkori formákban elsősorban pulmonalis hypertensio és cor pulmonale alakul ki (81).

A betegekben Gaucher-sejtek csaknem minden szervben megtalálhatók, infiltrálhatják a veséket, a bélcsatornát, a pajzsmirigyet, a thymust. Az irodalomban ismertek pericarditissal, constrictioval szövődött esetek (14,41,99). A Gaucher-kór és a Parkinson-kór együttes előfordulásakor az extrapyramidalis mozgászavar fiatalabb korban nyilvánul meg, terápiára kevésbé reagál (75). Ismert a betegségnek súlyos haemorrhagiás colitissal szövődött formája, ahol szövettanilag igazoltan bélmucosa diffúz infiltrációja vezetett a gastrointestinalis vérzés kialakulásához. A betegség ritkán amyloidosisal társul (40).

1.4. Laboratóriumi leletek Gaucher-kórban:

Jellemző a thrombocytopenia, az anaemia, a leukopenia, a májfunkció károsodása, a tartaráttal nem gátolható savi foszfatáz emelkedése. Az enzim valószínűleg a Gaucher-sejtekből és a savi foszfatáz tartalmú, lépben sequestrált thrombocytákból kerül a plazmába. A Gaucher-kór immunológiai eltérésekkel is társulhat. Jellemző a gammopathia, amely kezdetben poliklonális, majd a betegség előrehaladtával monoklonálissá válhat (87,93). A lymphoproliferatív kórképekhez hasonlóan a legtöbb Gaucher-kóros betegen szérum ferritin szint emelkedés mutatható ki. A Gaucher-kóros betegekben a glükocerebrozidáz aktivitás a kontrollérték kevesebb, mint 20%-a. Heterozygota hordozókban ez az érték a normális aktivitás kb. fele. A glükocerebrozidáz enzim aktivitásának mérése azonban nem teszi lehetővé az egészséges, és a biztosan heterozygota hordozók elkülönítését, mert az esetek 20%-ában átfedések vannak.

1.5. A diagnózis felállítása Gaucher-kórban:

A fehérvérsejtek, vagy bőr fibroblastok glükocerebrozidáz aktivitásának immunassay-vel történő mérésén alapul a diagnózis felállítása (3). A glükocerebrozidázt kódoló gén mutációjának kimutatása megerősíti a diagnózist. A csontvelőbiopszia a Gaucher-sejtek kimutatására alkalmas, azonban krónikus myeloid leukémiában, Hodgkin-kórban, Niemann-Pick kórban pseudo Gaucher-sejteket láthatunk, amely diagnosztikus tévedéshez vezethet (4,54,77)

1.6. Képalkotó eljárások:

A képalkotó eljárások alkalmazásával kapcsolatban az a követelmény, hogy a betegség specifikus elváltozások kimutatásában érzékenyek, az eltérések differenciál diagnosztikájában jó hatásfokúak, a beteg számára lehetőleg ártalmatlanok legyenek. A Gaucher-kór diagnosztikájában számos képalkotó eljárást alkalmaztak, amelyeknek fő célpontja a felső hasi régió parenchymás szervei és a csontok, csontvelő voltak, mivel ezek érintettek a leggyakrabban. Az ESZT, mint terápiás eljárás bevezetése a kérdést különösen fontossá tette, ugyanis a terápia hatásának lemérése lett a képalkotó eljárások alkalmazásának egyik fő célja.

1.6.1. Hasi szervek:

Ultrahang:

Nem invazív, a beteg számára nem káros vizsgálóeljárás, amellyel a visceralis szervek jól vizsgálhatók. A máj-, és lép méret pontosan nem határozható meg segítségével, csak átmérők adhatók meg. Mivel szabálytalan alakú szervekről van szó, a térfogatot hozzávetőlegesen lehet meghatározni, így az enzimkezelés hatására bekövetkező változásokról csak tájékoztató jellegű információt kapunk.

CT vizsgálat:

Nem invazív vizsgálóeljárás, viszont ionizáló sugárzással működik, ami a betegek számára káros. Előnye, hogy a szervtérfogatok pontosan meghatározhatók, és a gócos elváltozások detektálásában is szenzitív, bár ez utóbbihoz gyakran intravénás kontrasztanyag adására van szükség.

MRI vizsgálat:

Nem invazív, a betegek számára az alkalmazott térerő mellett nem ártalmas eljárás, így kontroll vizsgálatok is nagy számban végezhetők. Segítségével a szervtérfogatok pontosan kiszámíthatók. A fokális elváltozások kimutatásában szenzitív, mivel a különböző sequenciák kombinálhatók, intravénás kontrasztanyag adására nincs szükség.

1.6.2. Csontok, ízületek:

Hagyományos rtg:

A legjobban hozzáférhető, legolcsóbb vizsgálóeljárás. Bár nem szenzitív a trabecularis osteopenia és a csontvelő állapotának megítélésében (kb. 30-50%-os trabeculacsökkenés okoz látható elváltozást, a cellularis elváltozások pedig nem ábrázolhatók), a csontremodelláció, sclerosis, corticalis léziók jól ábrázolhatók (34,31). A rtg. felvételen látható elváltozásokat Hermann (45) sorolta először stádiumokba:

1. Osteopenia	Denzitás csökken, durva trabecularis rajzolat; diffúz vagy körülírt
2. Csontvelő kiszélesedés	Erlenmeyer-lombik deformitás
3. Körülírt destructio	Erosio, compacta vékonyabb, rovátkolt; tejüveg homály
4. Ischaemiás necrosis; sclerosis; osteitis	Foltos denzitás; erosio; periostitis; sequester
5. Diffúz destructio; epiphysis collapsus; osteoarthrosis	Ellaposodott, irregularis femurfej, scleroticus, lyticus góccokkal; szappanbuborék minta

Ezt a stádiumbeosztást 1993-ban egyszerűsítették:

0: normál kép

1: mérsékelt – osteoporosis

2: közepes – Erlenmeyer-lombik deformitás, endostealis erosio

3: súlyos – destructio, necrosis, sclerosis, periostitis, sequestratio

Szövődmények: pathológiás törés, osteomyelitis

CT vizsgálat:

A CT jó felbontású, jó a kontraszt, a compacta és spongiosa elkülöníthető. A kis erosiók a corticalisban az MRI-vel összehasonlítva jobban detektálhatók (43)

A kettős energiájú kvantitatív CT (DEQCT) alkalmas a szivacsos csont mennyiség pontosan meghatározására, így az osteopenia szenzitív indikátora (31). A csontvelő CT-vel való megítélése korlátozott.

DEXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometria):

Ezzel a vizsgálóeljárással kevés a tapasztalat. A compacta és a trabecularis csont mennyiségének kvantitatív meghatározására szolgál, mindössze 5% tűréshatáron belül, alacsony sugárterhelés és rövid vizsgálati idő mellett (52,80). A csontvelő infiltráció nem határozható meg.

Izotópvizsgálatok:

Funkcionális módszer, amely korlátozott mértékű információt nyújt a csontokról. ^{133}Xe , és ^{99}Tc -kén kolloid a sejtinfiltráció mintáját ábrázolja. Fiziológiai áttekintést nyújthat, nem jó a felbontása és kicsi a specifitása. Az MDP (^{99}Tc metilén difoszfónát) segíthet a csontkrízis és osteomyelitis differenciál diagnosztikájában.

MRI vizsgálat:

Az MRI vizsgálat nagy előnye, hogy a csontvelő direkt módon vizsgálható (45,90) és a csontok egyéb elváltozásai is jól detektálhatók. Jó a szenzitivitása, és a kontraszt, ezen kívül többsíki leképezést tesz lehetővé, mindezt szervezetre káros mellékhatások nélkül. Nem invazív, a beteg számára nem káros vizsgálóeljárás. Quantitatív formái is ismertek, amelyek közül a legérzékenyebb az MRQCSI (Magnetic Resonance Chemical Shift Imaging), amellyel a csontvelő zsírfraekciójának mennyisége meghatározható (92, 51, 67).

1.7. A Gaucher-kór terápiaja:

A megbetegedés gyógyítása a 80-as évek végéig csupán a tünetek, a fájdalom csökkentésére irányult, tehát supportív volt. Jelentős mértékű pancytopenia, hypersplenia esetében a lép eltávolítása átmeneti javulást eredményezett, később azonban a csontelváltozások súlyosbodásához vezetett. Gyakran volt szükség a degeneratív csont, és ízületi folyamatok miatt endoprothesis beültetése. A fokozott fertőzés és vérzésveszély növelte a műtéti kockázatot. Enzimszubsztitúciós terápiára 1991 óta van lehetőség. A makrofágok mannózureceptorainak felismerése lehetőséget adott az enzim lysosomákba juttatására (1,21). Az alglucerázt (Ceredase®), human placentából állították elő. Ma már világszerte a rekombináns technológiával előállított imiglucerázt (Cerezyme®) alkalmazzák. Az enzimszubsztitúció legnagyobb hátránya, hogy a kifejezetten költséges gyógymódok, közé tartozik (17). A csontvelő átültetés eredménye Gaucher-kórban bizonytalan, ezért korábban is csak súlyos esetekben alkalmazták. A génterápia lehetősége elvileg adott, de még nem vezettek sikerre a próbálkozások (9,24). Így a betegek ellátásában a folyamatos enzimpótló kezelés tekinthető a ma és a közeli jövő bázisterápiájának.

2. Célkitűzések:

A hazai irodalomban kevés közlemény foglalkozik a Gaucher-kórral, ezek is döntően esetismertetések formájában. A képalkotó eljárások értékére vonatkozó irodalom magyarul nem jelent meg az utóbbi egy-két évet eltekintve, a nemzetközi irodalom pedig több vonatkozásban ellentmondásos. Értekezésemben a magyarországi enzim szubsztitúciós terápiában részesülő, valamint a nem kezelt Gaucher-kóros betegek felső hasi és csont MRI vizsgálatával, a hagyományos rtg. felvételek elemzésével, és tüdő HRCT vizsgálataival szerzett 9-12 éves tapasztalataimról számolok be. Célkitűzéseim a következők voltak:

1. A magyarországi Gaucher-regiszterben nyilvántartott betegek közül tizenhatot vettem tanulmányomba, akik nemcsak az első kivizsgáláson, hanem az ellenőrző vizsgálatokon is rendszeresen részt vettek. Meghatároztam a betegek máj-és léptérfogatát, valamint vizsgáltam, hogy van-e a felső hasi régióban elhelyezkedő szervekben körülírt eltérés, illetve, hogy ezek differenciálása MRI-vel lehetséges-e. Egy beteg esetében módom volt a lép gócos eltéréseinek MRI felvételeit a makroszkópos és hisztológiai vizsgálatok képeivel összevetni. Vizsgáltam, hogy a femurokról készült MRI felvételeken milyen elváltozások látszanak a csontokban, csontvelőben, és hogy a kimutatott eltérések hogyan korrelálnak a rtg. felvételen láthatókkal. Választ kerestem arra a kérdésre, hogy a rtg. felvételek alapján meg lehet-e határozni közvetett módon a csontvelő infiltráció súlyosságát. Vizsgáltam, hogy a betegekben milyen gyakran fordul elő tüdőérintettség, és ennek milyen jellemzői vannak a HRCT felvételeken.
2. Választ kerestem arra a kérdésre, hogy a splenectomizált betegek máj-, illetve csontelváltozásainak súlyossága eltérő-e a nem splenectomizáltakal összevetve, mert ebben a kérdésben nem teljes az egyetértés az irodalomban.
3. Elemeztem a csontokban, csontvelőben, májban és lépben ESZT-re bekövetkező változásokat, és hogy ez különbözik-e felnőtt és gyermekkorban. Vizsgáltam, hogy az MRI vizsgálatok és a hagyományos rtg. milyen mértékben alkalmas a követésre, valamint, hogy az ESZT-re bekövetkező változás dóziszfüggő-e.
4. Vizsgáltam, hogy az enzim szubsztitúciós terápiában nem részesülő betegek visceralis és csontelváltozásai mutatnak-e változást a kontroll vizsgálatok során.

5. Hirtelen kialakult, végtagokra lokalizálódó fájdalom, mozgáskorlátozottság, láz esetén a panaszos végtagról készült MRI képeket és rtg. filmeket elemezve jeleket kerestem, amelyek alapján eldönthető, hogy csontkrízis, vagy osteomyelitis áll a háttérben, amely a beteg kezelése szempontjából alapvető fontosságú.
6. Három beteg ESZT kezelése különböző okok miatt megszakadt. Vizsgáltam, hogy van-e hatása a kezelés megszakításának a máj-, lép- és csontérintettségére.

3. Betegek és módszerek:

A magyarországi Gaucher-regiszterben jelenleg 26 beteg adatai szerepelnek, valamennyien a felnőttkori formában szenvednek. A dolgozatban szereplő betegek legfontosabb klinikai adatait az 1. táblázat mutatja. A nők aránya nagyobb, mint a férfiaké (62:38%). A betegek közül három vallja magát ashkenázi zsidó etnikumba tartozónak. A betegek felében a Gaucher-kór diagnosztizálása a 20 éves kor előtt megtörtént. Három betegünkben az ötödik, egy esetben a hetedik évtizedben manifesztálódott a betegség, addig a társbetegségektől eltekintve panasz-, és tünetmentesek voltak.

Magyarországon a Gaucher-kóros betegek gondozását és kezelésük irányítását a DE OEC Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszéke végzi. A radiológiai vizsgálatok elvégzésére és értékelésére a DE OEC Radiológiai Klinikán került sor. A biokémiai és genetikai vizsgálatokkal igazolt 1. típusú Gaucher-kóros betegek közül tizenhatot vettünk be tanulmányunkba, akik a kivizsgáláson és az évenkénti kontrollokon is rendszeresen részt vettek 1989 és 2001 között. Az átlagéletkor az első MRI vizsgálat alkalmával 21 év (4-65 év) volt.

A hasi régióról és a femurokról évente MRI vizsgálat készült. Hagyományos felvételek készültek a femurokról, a gerincről és a csípőkről. Akut csontfájdalmak esetén 1-2 napon belül készítettünk MRI felvételeket a panaszos végtagról. Egy beteg esetében bal csípő CT is készült.

A gondozottak közül 4 beteg 1994 (91-96 hónap), egy beteg 1997 (53 hónap), egy beteg pedig 2000 (14 hónap) óta folyamatosan részesül enzim szubsztitúciós terápiában (ESZT). Két nőbeteg 27 illetve 44 hónapos infúziós kezelése fel lett függesztve OEP támogatási nehézségek miatt 1999-ben és 2000-ben. Egy férfibeteg 1994. februártól 1995. februárig kapott kezelést, amelyet saját kérésre felfüggesztettünk, és 1999 végétől a betegség progressziója miatt újraindítottunk. A betegek 1994-99 között alglucerázt (Ceredase®),

Genzyme Therapeutics, Cambridge, MA, USA), 1999 óta imiglucérazt (Cerezyme®, Genzyme Therapeutics, Cambridge, MA, USA) kapnak infúzióban. A terápiás adag általában 30 NE/ttkg/hónap volt. Néhány esetben (csontkrízis, laboratóriumi paraméterek romlása, máj és/vagy lép méretének növekedése) szükség volt az enzim adagjának 40-90 NE/ttkg/hónap dózusra való emelésére.

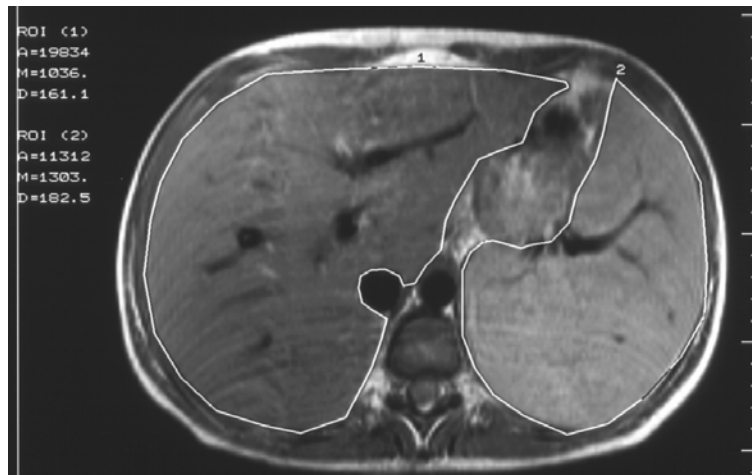
Betegek	Nem	Életkor az első kivizsgáláskor (év)	Első tünet / jel	Diagnosztikai módszer	Splenectomia (kor)
HT	F	1,5	Panaszokat nem okozó hasmenés (6 hó)	Nyirokcsomó és májbiopszia	+ (20 hó)
FJ	F	2	Hasmenés, görcsös hasi fájdalmak, tonsillitisek (2 év)	Splenectomia	+ (22 hó)
HÉ	N	6	Hasmenés, orrvérzések (4 év)	Májbiopszia	-
ZM	F	14	Panaszokat nem okozó hasmenés (14 év)	Csontvelő aspiráció	+ (25 év)
SK	N	16,5	Hasmenés, hasi diszkomfort (16,5 év)	Csontvelő aspiráció	-
ST	N	22	Foghúzást után nem csillapodó vérzés (22 év)	Csontvelő aspiráció	-
HA	F	26	Panaszokat nem okozó hasmenés, Ser. Bil.↑ (26 év) végtagfájdalom (7 év)	Csontvelő aspiráció	-
VL	N	19	Gyakori orrvérzések (gyermekkor) Purpura, hasmenés (19 év)	Csontvelő és májbiopszia	+ (26,5év)
BDI	N	21	Gyengeség, köröm- gombásodás (21 év)	Csontvelő és májbiopszia	-
RJ+	F	58	Panaszokat nem okozó hasmenés (58 év)	Csontvelő aspiráció	-
SA	N	3	Panaszokat nem okozó hasmenés (2 év)	Enzimvizsgálat	-
BJ	N	50	Hasmenés, subicterus (50 év)	Csontvelő aspiráció	-
FL	N	30	Anaemia, ecchymosis, lábfájás (gyermekkor)	Csontvelő aspiráció	-
SA	n	28	Elhúzódó vérzés, haspuffadás, + családi anamnesis	Enzimvizsgálat	-
KG	f	3	Tonsillectomia után nem csillapodó vérzés, hasmenés (3 év)	Májbiopszia	+ (3,3 év)
TT	f	22,5	Hasmenés	Csontvelő aspiráció	-

1. táblázat: A magyarországi Gaucher-regiszterben nyilvántartott, a tanulmányban szereplő betegek fontosabb klinikai adatai

3.1. MR vizsgálati protokoll:

3.1.1. Hasi MR vizsgálat:

A hasi MR vizsgálat 0,5T Elscint Gyrex V, 1994 után pedig 1T térerejű Shimadzu SMT 100X berendezéssel testtekerccsel történt. Axialis T1 súlyozott (TR:500 msec, TE: 20 msec), T2 súlyozott (TR:2000 msec, TE: 90 msec), proton denzitású (TR:2000 msec, TE: 20 msec) és coronalis T1 súlyozott (TR:500 msec, TE: 20 msec) rétegfelvételeket készítettünk 1 cm szeletvastagság alkalmazása mellett. A mátrix 256x256, a FOV pedig 40-45 cm volt. Az axialis síkú rétegfelvételek segítségével máj- és léptérfogat számítást végeztünk. Ennek módszere a következő volt: minden rétegfelvételen megmértük a máj és a lép területét úgy, hogy a szervek körvonalát körülrajzoltuk (1. ábra).



1. ábra: Axialis T1 súlyozott MRI felvételen a máj-, és lépkontúrok körberajzolása látható térfogat-meghatározás céljából

Ezután összeadtuk az összes, rétegenként mért területértéket és megszoroztuk a rétegvastagsággal. A szerv térfogatokat cm^3 -ben és $\text{cm}^3/\text{testtömegkg}$ -ban is megadtuk. Ez utóbbi adattal a követésben jobban lehet számolni, mert a betegek testsúlya változó, különösen gyermekkorban.

Vizsgáltuk a máj-, és léptérfogatot az első vizsgálatkor és ennek alakulását a későbbiekben az ESZT-ben részesülő és nem részesülő betegekből. Ezen kívül leírtuk a májban vagy lépben látható fokális eltéréseket, és vizsgáltuk, hogy változnak-e a kontroll vizsgálatok során. Egy splenectomizált beteg esetében mód volt a góccok MRI megjelenését a szövettani képpel összevetni. Vizsgáltuk, hogy az ESZT megszakításának van-e hatása az

Májra, lépere. Célunk volt még a vizsgált tájék egyéb szerveinek, így a hasnyálmirigy, a vesék, a mellékvesék és a nyirokcsomók állapotának megítélése is.

3. 1. 2. Femur MRI vizsgálat:

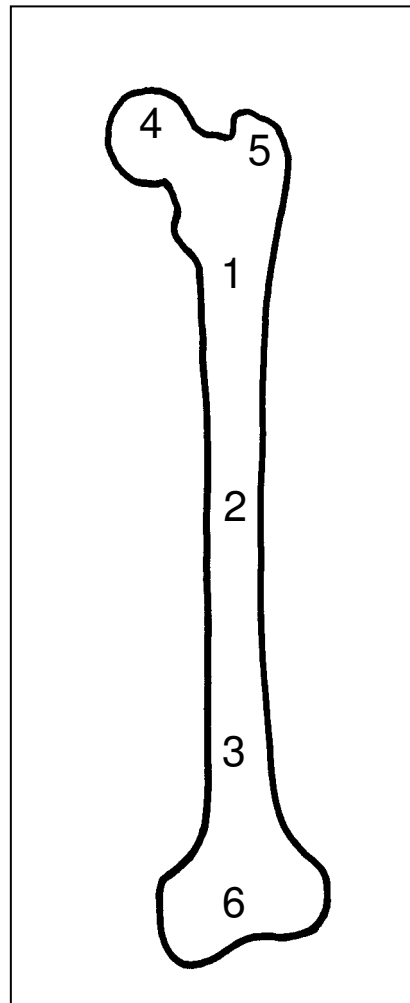
A femurokról coronalis T1 (TR: 500-600 msec, TE: 20 msec), T2 súlyozott (TR: 2000-3000 msec, TE: 90 msec) és zsírelnyomásos STIR (Short Tau Inversion Recovery, TR:2000 msec, TE:35 msec, TI: 110 msec) rétegfelvételeket készítettünk 4-5 mm-es szeletvastagsággal, párhuzamosan a combcsont lefutásával. A matrix 256x256, a FOV 40-45 cm volt.

Az MRI képeken vizsgáltuk a csontvelő jelintenzitását, a T1 és T2 szignál csökkenését infiltráció jelének értékeltük. A femurokban a Gaucher-sejtes érintettség szemikvantitatív mérését lehetővé tevő 6 pontos stádiumbeosztást alkalmaztunk. Ez alapján a 0. stádium jelöli az érintettség hiányát, az 1. a proximalis metaphysis, a 2. a diaphysis, a 3. a distalis metaphysis, a 4. a trochanter major, az 5. a trochanter minor, a 6. pedig a distalis epiphysis infiltrációját jelöli (2. ábra). A sorrend figyelembe veszi, hogy a csontvelő infiltráció a proximalis régióktól distal felé halad, illetve az epiphysisek infiltrációja történik meg a legkésőbbben.

A 8 év alatti gyermeket ebből a besorolásból kizártuk, mert ebben az életkorban a Gaucher-sejtes infiltrációhoz hasonló jelintenzitást adó vörös csontvelő arány nagy, amely a pontos beosztást nem teszi lehetővé.

Leírtuk az egyéb szignáleltéréseket is. A T2 súlyozott és a STIR képeken látható magas, T1 súlyozott felvételen detektálható alacsony szignál oedemára jellemző, amelyet a betegség aktivitására jellemzőnek értékeltünk. A T1 és a T2 súlyozott képeken egyaránt magas szignál extracellularis methaemoglobin jelenlétére jellemző, tehát vérzésre utal. Vizsgáltuk a csontok alakváltozását, törésre, krónikus infarktusra illetve csontnecrosisra utaló eltéréseket.

A hagyományos femur felvételeken az Erlenmeyer-lombik deformitás mértéke szerint a betegeket 4 csoportba (normál, mérsékelt, közepes és súlyos fokú) soroltuk. A femurokban látható egyéb csontelváltozásokat is leírtuk és ezek alapján stádiumbeosztást végeztünk (0 = szabályos kép; 1 = medulla kiszélesedés, osteopenia 2 = körülírt lysis, kis corticalis destructio; 3 = ischaemiás necrosis, osteitis, sclerosis, diffúz destructio, osteoarthritis).



2. ábra: A femurok infiltrációjának meghatározásához használt sematikus ábra

A 10 év feletti betegek femur diaphysisében a kombinált compacta vastagságot mm-ben megadtuk (csontátmérő-medulla szélesség). Vizsgáltuk, hogy van-e összefüggés a compacta átmérője, az Erlenmeyer-lombik deformitás, a csontelváltozások súlyossága és az infiltráció mértéke között. Értékeljük a csontvelő infiltráció mértékének változását, a csonteltérések alakulását a kezelt és az ESZT-ben részesülő betegekben. Figyeltük, hogy az ESZT megszakításának milyen hatása van a csontrendszerre.

Vizsgáltuk, hogy a máj-, és lépérintettség, valamint a csontvelő infiltráció és csontérintettség között van-e összefüggés. Külön értékeltük, hogy a splenectomizált betegekben milyen súlyos csontelváltozások vannak.

3.1.3. Tüdő HRCT vizsgálat:

11 beteg tüdő HRCT vizsgálatát végeztük el (Siemens Medical Systems, Erlangen, Somatom DR illetve Plus 4 CT készülékek) hanyatt fekvő helyzetben. 11 axialis rétegfelvétel készült 1 mm szeletvastagságban intravénás kontrasztanyag adása nélkül, 120 kV feszültség alkalmazásával és speciális nagy frekvenciájú rekonstrukciós algoritmussal.

4. Eredmények:

4.1. Alapvizsgálás:

A máj térfogata nem májbeteg populáció esetén autopsziás eredmények szerint 25 cm³/ttkg (3). Terk kontroll csoportjában MRI vizsgálattal ez az érték 21 cm³/ttkg volt. Mi tanulmányunkban a 25 cm³/ttkg fölötti értéket vettük patológiásnak. A májtérfogat betegeinkben átlag 47,87 cm³/ttkg volt, hepatomegaliát 13 betegben lehetett észlelni, amelynek mértéke 30-136 cm³/ttkg között változott. Ez azt jelenti, hogy a máj 20-444 %-al (átlag 108,6%-al) volt megnagyobbodott volt a szabályos méretet figyelembe véve. A legnagyobb mértékű hepatomegalia a három splenectomizált fiúgyermekben volt kimutatható (164 %, 244% és 444 %). A részletes adatokat a 2. táblázat mutatja.

A lép térfogata Terk szerint MRI vizsgálatokkal (100) szabályosan 3 cm³/ttkg, kórbonctani leletek szerint 4 cm³/ttkg (64). Mi ez utóbbit véve alapul: a splenectomizáltakat kivéve minden betegben (12 eset) találtunk lépmegnagyobbodást (3.ábra). A splenomegalia mértéke 9-52 cm³ (25,14 cm³/ttkg) volt, tehát átlag 575%-os (125-1200%-os) a lépmegnagyobbodás (2. táblázat).

A májban egy esetben soliter 2 cm-es, a T2 súlyozott képen magas jelű (mért T2 idő=105 msec) gócot találtunk, amely nem változott a kontroll vizsgálatok során.

Az első MRI vizsgálatok során négy beteg lépében voltak fokális eltérések, amelyek változatos megjelenésűnek bizonyultak a T1 és T2 súlyozott képeken (3. táblázat)

	Nem	Kor	Kor az első MRI vizsgálatkor	MRI követés hossza (évek)	Máj-volumen (ttkg/cm ³)	%-os eltérés a normális-tól	Lép-volumen (ttkg/cm ³)	%-os eltérés a normális-tól	Csontvelő infiltráció mértéke	Csont-eltérések súlyossága
BJ	n	70	65	97-99	32	28	30	650	6	3
BDI	n	39	33	95-01	30	20	18	350	6	1
FJ	f	16	6	92-01	86	244	splenect.		5	3
FL	n	39	34	96-01	37	48	23	475	6	2
HA	f	33	26	94-01	24	-4	24	500	3	2
HÉ	n	20	12	93-01	54	116	52	1200	3	1
HT	f	15	7	92-01	136	444	splenect.		6	3
KG	f	25	18	94-01	66	164	splenect.		5	1
RJ+	f	58	54	97-00	25	0	21	425	2	2
SA	n	8	4	97-01	38	52	38	850		1
SiA	n	30	28	99-01	41	64	16	300	3	1
SK	n	33	15	93-01	54	116	32	700	5	1
ST	n	30	23	94-01	23	-8	9	125	3	1
TT	f	24	23	00-01	32	28	16	300	0	0
VL	n	35	30	96-01	34	36	splenect.		3	1
ZM	f	26	18	93-01	38	52	45	1025	5	3
					47,87	87,50	27	575,00		

3.táblázat: A Gaucher-kóros betegek első MRI vizsgálata idején észlelt legfontosabb elváltozások

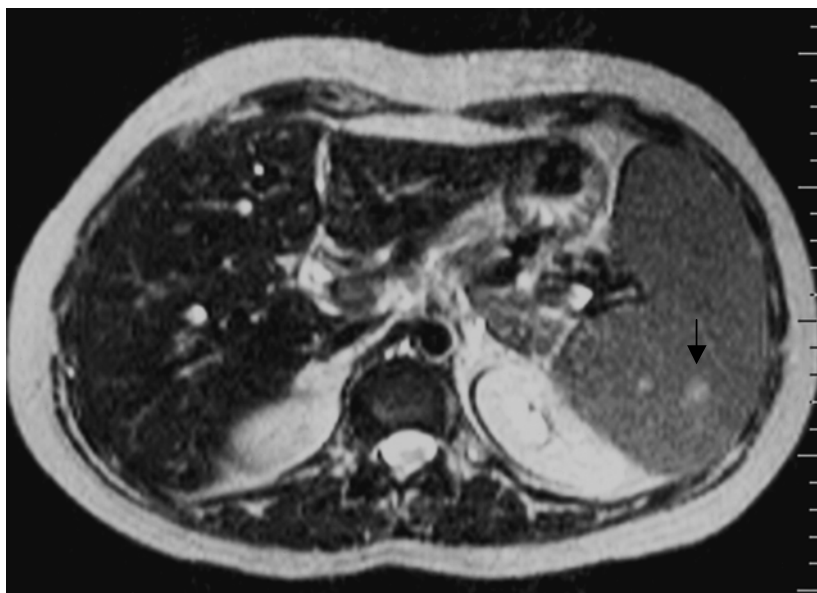


3. ábra: Coronalis T1 súlyozott felvételen extrém mértékű lépmeagyobbodás látszik (nyíl)

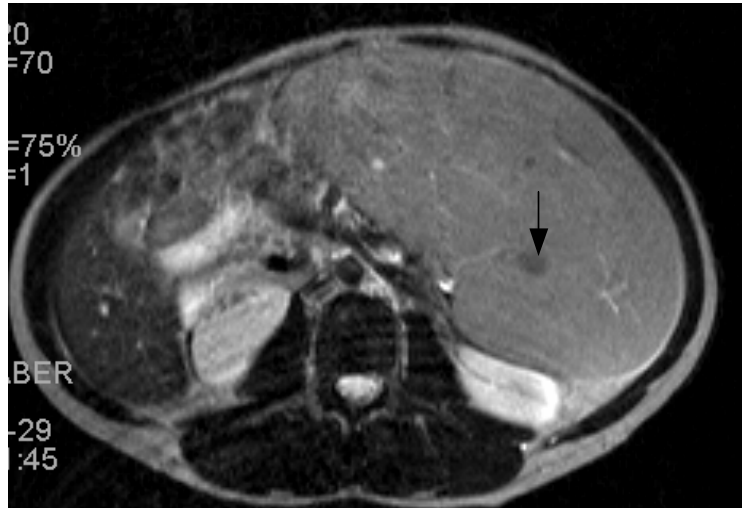
Májban látható gócok					Lépben látható gócok			
	<i>darab</i>	<i>méret</i>	<i>T1 jel</i>	<i>T2 jel</i>	<i>darab</i>	<i>méret</i>	<i>T1 jel</i>	<i>T2 jel</i>
BDI					több	1 cm	izo	magas
BJ					több	0,5-2 cm	izo	magas
					egy	5 cm	inhomogén	inhomogén
FL	egy	1 cm	alacsony	magas				
ST					több	<1 cm	izo	alacsony
ZM					több	1 cm	izo	magas
					több	1 cm	izo	alacsony
					egy	5 cm	alacsony	alacsony
					egy	7 cm	alacsony	inhomogén

4. táblázat: Az első MRI vizsgálat során a betegek májában és lépben látható gócok megjelenése

A gócok mérete pár mm-től 7 cm-ig változott. Az esetek többségében izoszignálúak voltak a T1 súlyozott képeken és többségében alacsony vagy magas szignálúak a T2 súlyozottakon (4, 5. ábra). Két beteg nagyobb méretű (5 és 7 cm) gócai mutattak inhomogenitást.



4. ábra: Axiális T2 súlyozott felvételen a lépben 1 cm-nél kisebb, magas jelintenzitású gócok látszanak (nyíl)



5. ábra: Axiális T2 súlyozott felvételen kis alacsony szignálú gócok láthatók a lépben (nyíl)

A vesékben, mellékvesékben és hasnyálmirigyben nem találtunk eltérést. Megnagyobbodott nyirokcsomókat találtunk az egyik kifejezett májmegnagyobbodást mutató ($136 \text{ cm}^3/\text{tkg}$), splenectomizált gyermek retroperitoneumában.

A tüdő HRCT vizsgálata során a tizenegy betegből 2 betegben lehetett fibrosis jeleit kimutatni. Ez az interlobularis septumok megvastagodásában nyilvánult meg. A hátsó tüdőmezőben, a pleura alatt kis területeken érintő tejüveg-homály látszott (6. ábra). Egy beteg bal alsó lebenyében 2,5 cm-es jól határolt góc ábrázolódott, egy beteg pedig panlobularis emphysema jeleit mutatta.



6. ábra: Axiális HRCT képen fibrosisra jellemző diffúz interlobularis septum megvastagodás (nyílhegy), és subpleuralisan hátul tejüveg homály észlelhető (nyíl)

Egy beteg kivételével minden esetben csontvelőinfiltrációt lehetett kimutatni a femurokban (4. táblázat). Súlyos mértékű, az epiphysiseket is érintő infiltráció 8 betegben volt, négy a 6. és négy az 5. stádiumba sorolható (7. ábra).

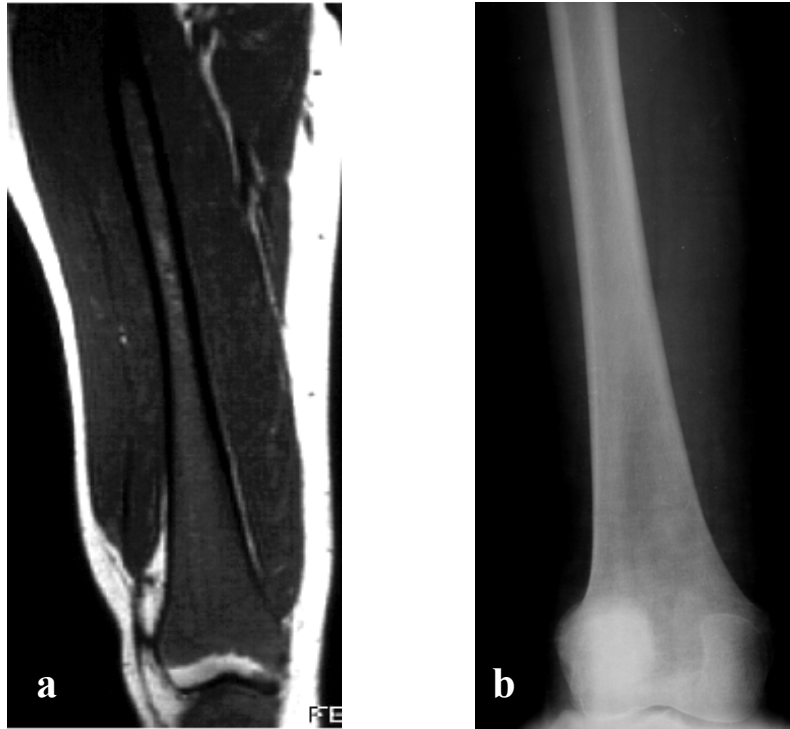
	Nem	Gerinc rtg.	Humerus, femur rtg.	Rtg. stádium	Erlenmeyer-lombik deformitás	Femur compacta vastagság	Infiltráció st. az 1. vizsgálatkor	Infiltráció jellege
BJ	n	penia, arthrosis	penia, bo.TEP	3	kp.	15	6	inhomogén
BDI	n	norm.	penia	1	nincs	16	6	homogén
FJ	f	Th. compr. törések,	jobb femurnyak, jobb humerusfej path. törés	3	súlyos		5	inhomogén
FL	n	norm.	penia	2	súlyos	15	6	inhomogén
HA	f	norm.	penia, kislisis	2	súlyos	23	3	homogén
HÉ	n	norm.	penia	1	kp.		3	homogén
HT	f	Th., L. compr. törések,	femurfej-necrosis, lysis, sclerosis, bal humerus path. törés	3	kp.		6	inhomogén
KG	f	norm.	penia	1	súlyos	16	5	inhomogén
RJ	f	penia	penia, lysis	2	nincs	19	2	inhomogén
SA	n	norm.	penia	1	mérs.			
SIA	n	norm.	penia	1	mérs.	15	3	inhomogén
SK	n	norm.	penia	1	mérs.	12	5	homogén
ST	n	norm.	penia	1	mérs.	18	3	homogén
TT	f	norm.	norm.	0	nincs	22	0	0
VL	n	norm.	penia	1	mérs.	18	3	homogén
ZM	f	penia	penia, lysis, sclerosis	3	súlyos	17	5	inhomogén

4. táblázat: A betegek legfontosabb csontvelő-, és csontelváltozásai az alapvizsgáláskor

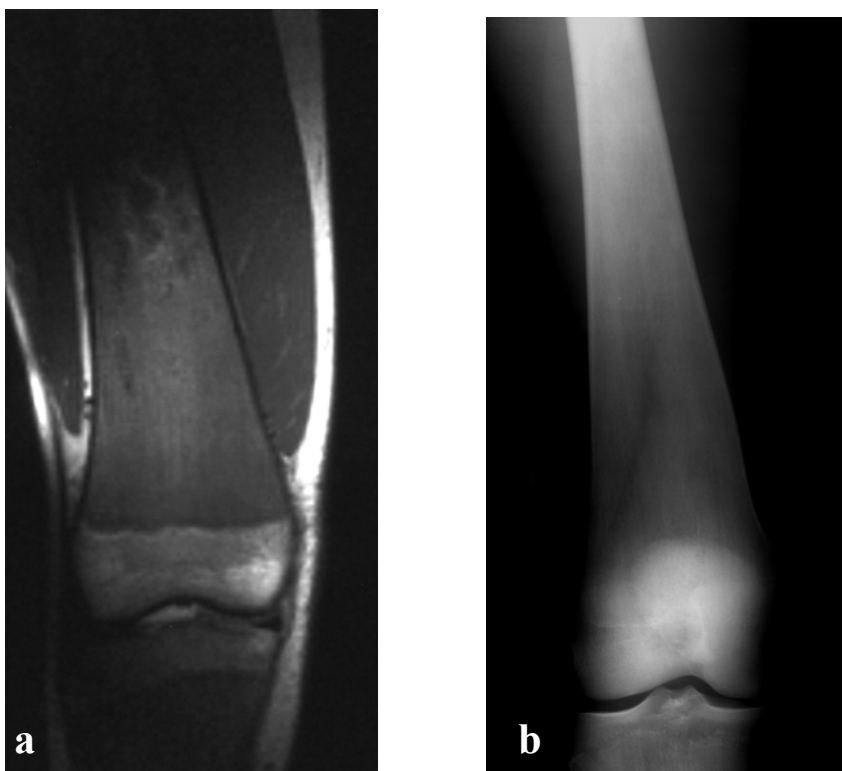


7.ábra: Coronalis T1 súlyozott felvételek a combokról. (a) Az egészséges kontroll felnőtt femur csontvelőben magas szignál látható a szabályos zsíros csontvelőre jellemzően. A (b) képen Gaucher-kóros betegben diffúz Gaucher-sejtes infiltrációra utal az alacsony jel. Az epiphysisek is érintettek.

A négy éves gyermek csontvelő infiltrációjának mértékét nem soroltuk stádiumba, de annak alapján, hogy a femur distalis epiphysis jele alacsony volt arra lehet következtetni, hogy az érintettség súlyos fokú. Nyolc esetben az érintettség inhomogén jellegű volt. Nem találtunk összefüggést a homogenitás és az infiltráció foka között. A betegek kora és az infiltráció mértéke szintén független. 13 betegben különböző mértékű Erlenmeyer-lombik deformitást lehetett látni, de nem találtunk szoros összefüggést az Erlenmeyer-lombik deformitás mértéke és a csontvelő infiltráció foka között sem. Súlyos infiltráció mellett mérsékelt és kifejezett Erlenmeyer-lombik deformitás is előfordult (8, 9. ábrák).



8. ábra: (a) Súlyos csontvelő infiltráció látható a coronalis T1 súlyozott rétegfelvételen.
 (b) A rtg. felvételen csak minimális Erlenmeyer-lombik deformitás van.



9. ábra: (a) Coronalis T1 súlyozott rétegfelvételen 5. stádiumú csontvelő infiltráció látható, és ez ebben a betegben (b) a rtg. felvételen kifejezett Erlenmeyer-lombik deformitással jár

A rgt. felvételen látható súlyosabb csontelváltozások viszont egy eset kivételével a kiterjedtebb, epiphysiseket is érintő csontvelő infiltrációhoz társultak. A legtöbb beteg combcsontjaiban osteopenia volt megfigyelhető (10. ábra).



10.ábra: Rtg. felvételeken súlyos fokú osteopenia, lysis, Erlenmeyer-lombik deformitás és compacta elvékonyodás látható a beteg combcsontjaiban.

A kombinált compacta vastagság a Gaucher-kóros betegekben átlag 16,6 mm (12-23 mm) volt, míg a normál érték 18-20 mm. Az infiltráció mértéke és a compacta vastagság között nem volt szoros összefüggés, bár < 16 mm compacta vastagság mellett általában súlyos fokú volt a csontvelő infiltráció. Viszont 23 mm compacta vastagság mellett, amely normál érték, 3. stádiumú és 17 mm értéknél 5. stádiumú infiltrációt tapasztaltunk.

Az infiltráció mértékét és a csontelváltozások súlyosságát összevetettük a hepato-, splenomegalia súlyosságával. Azt láthatjuk, hogy nincs összefüggés ezek között, jelentős lépmeagnagyobbodás mellett kisebb fokú infiltráció és epiphysiseket is érintő, súlyos fokú csontvelő érintettség is előfordult, illetve kisebb fokú visceromegalia mellett is változó volt a csontvelő infiltráció mértéke, és a csontérintettség súlyossága (2.táblázat).

A splenectomizált betegek elváltozásait külön fejezetben tárgyaljuk.

6.2. A nem kezelt betegek eredményei, kórlefordulása:

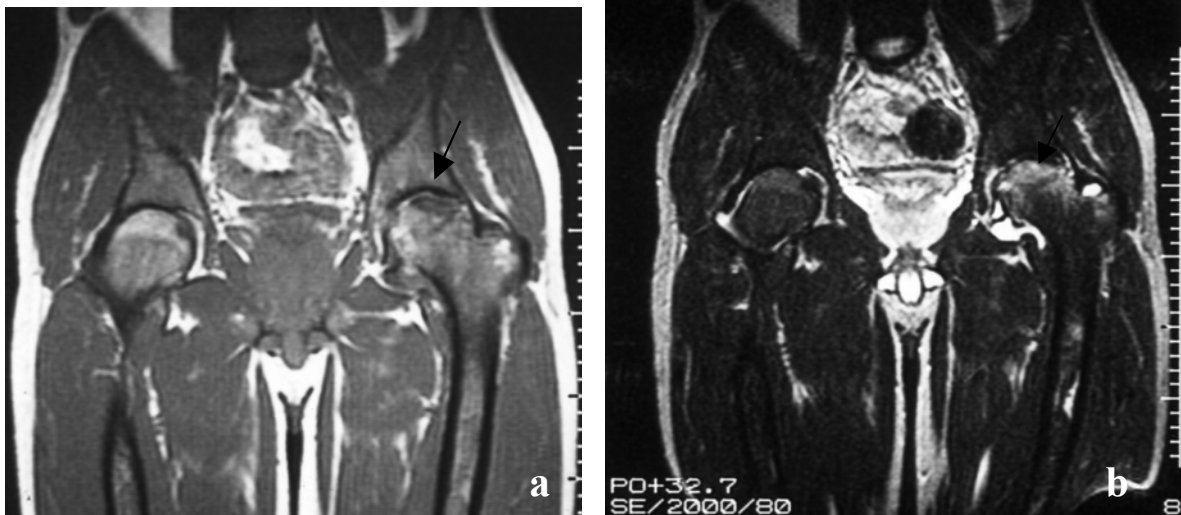
Az ESZT-ben nem részesülő betegek máj-, és léptérfogata változott ugyan a követési idő alatt, de ez nem szignifikáns ($p=0,062928$). Az első kivizsgáláskor talált átlag $34 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ májtérfogat az utolsó kontrollnál $36,14 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ lett (5. táblázat). Két beteg májtérfogata kis mértékben csökkent, a többieké 8-16% közötti mértékben növekedett. A máj nagyság ingadozást is mutathat, egyik betegünk májtérfogata 1994-ben $24 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ volt, 1999-re $35 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ -ot mértünk, majd kezelés nélkül $28 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ volt az utolsó kontrollnál. A lép nagyság sem változott szignifikánsan ($p=0,373901$), átlag $20 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ -ról $19,8 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ -ra csökkent. A lépben látott körülírt eltérések nagysága, megjelenése, jelintenzitása nem változott értékelhetően.

	Csontvelő infiltráció az 1. vizsgálatkor	Csontvelő infiltráció az utolsó vizsgálatkor	Máj-volumen (ttkg/cm ³)	Máj-volumen (ttkg/cm ³)	Máj-volumen változás (%)	Lép-volumen (ttkg/cm ³)	Lép-volumen (ttkg/cm ³)	Lép-volumen változás (%)	Csontszövődmény
BJ	6	6	32	31	-4	30	30	0	fractura
HA	3	3	24	28	+16	24	23	-5	fejnecrosis, krízis
KG	5	5	66	73	+10	splenect.	splenect.		csontdestrukció, krízis
RJ+	2	2	25	27	+8	21	21	0	
ST	3	3	23	26	+13	9	9	0	
TT	0	0	32	31	-4	16	16	0	
VL	3	3	34	37	+8	splenect.	splenect.		
			34,00	36,14		20	18,45		

5. táblázat: A nem kezelt betegek követése során tapasztalt csontvelő érintettség, máj-, léptérfogatok, azok változása és csontszövődmények

A csontvelő infiltráció mértéke a követés során nem növekedett, viszont három betegben a csonttünetek rosszabbodtak. Egy idős nőbeteg, akinél korábban bal o. TEP műtét történt femurfej necrosis miatt 1998-ban a jobb femur distalis harmadában patológiás törést diagnosztizáltunk, amely gyógyult. A beteg bal femurjában 1999-ben a T2 súlyozott képeken magas szignált lehetett látni kis területen, amely a T1 súlyozottakon nem volt kimutatható. Azon betegünk (HA), akinél a máj nagyság nem szignifikáns növekedést mutatott, amely 1999-ben volt a legnagyobb mértékű, 1998-ban b. o. femurfej necrosis alakult ki (11. ábra) és bal femur csontkrízis (12. ábra). Ez utóbbi kezelés nélkül javulást mutatott néhány hónap

elteltével. Egy 25 éves férfibetegben, akinél splenectomia történt 3 éves korában, 2000-2001-ben spondylodiscitisre, bal oldali femurfejdestructionra és jobb tibia csontkrízisre jellemző elváltozás alakult ki.



11. ábra: Coronalis T1 súlyozott (a) és T2 súlyozott (b) felvételen a bal femurfejben necrosisra jellemző eltérés látható (nyilak).



12. ábra: Coronalis T1 súlyozott (a) és STIR (b) coronalis MRI felvételen a bal femur distalis harmadában csontkrízisre jellemző kép. Mindkét képen magas jel a femur distalis részében, amely vérre jellemző. A combcsont felső harmadában a STIR képen világos terület oedemának felel meg.

4.3. A kezelt betegek eredményei, kórlefordása:

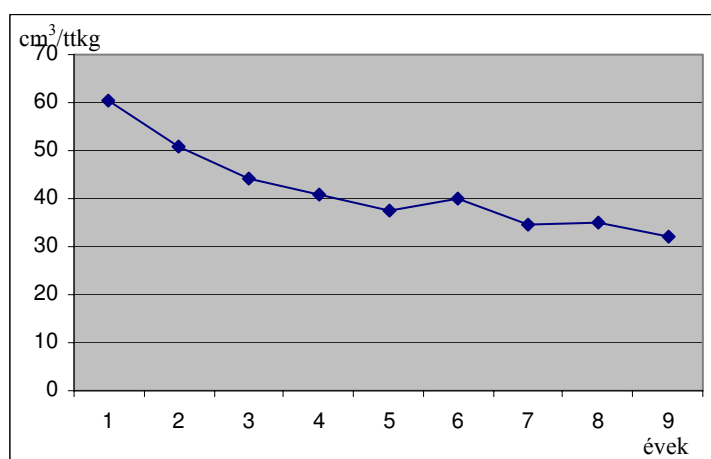
Minden kezelt betegben májmegnagyobbodást mutattunk ki az alapvizsgálat során, amelynek mértéke 30-136 cm³/ttkg (átlag 57,11 cm³/ttkg) között változott. 14-96 hónapos ESZT hatására a májvolumen átlag 29 cm³/ttkg-re csökkent, három beteg májnagysága elérte a normális mértéket (6. táblázat).

Ez átlag 40,77 %-os májnagyság csökkenést jelent. A javulás szignifikáns, p=0,0233.

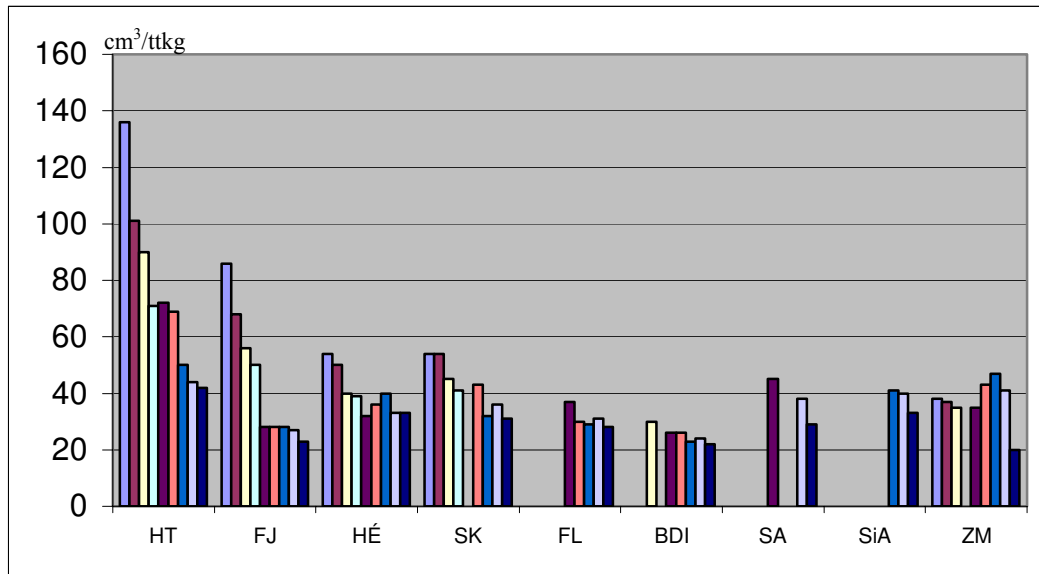
	Kor	Dózis NE/ttkg/hó	ESZT hossza	ESZT meg- szakítás	Követés hossza (évek)	Máj- volumen (ttkg/cm ³)	Máj- volumen (ttkg/cm ³)	Máj- volumen változás (%)
BDI	39	30	44	2000-01	95-01	30	22	-27
FJ	16	30-50	96		92-01	86	23	-73
FL	39	30	27	1999-01	96-01	37	28	-24
HÉ	20	30-60	96		93-01	54	33	-39
HT	15	40-90	93		92-01	136	42	-69
SA	8	40	53		97-01	38	29	-24
SiA	30	30	14		99-01	41	33	-20
SK	33	40	91		93-01	54	31	-43
ZM	26	20-90	40	1994-99	93-01	38	20	-48
			44,00			57,11	29,00	-40,77

6. táblázat: A betegek ESZT-re bekövetkező májtérfogat változása

Az esetek többségében az enzimpótló kezelés elkezdését követő néhány évben kifejezett regresszió jött létre, majd ennek üteme mérséklődött (13. ábra). Az első évben átlag 21%-al csökkent a májtérfogat.

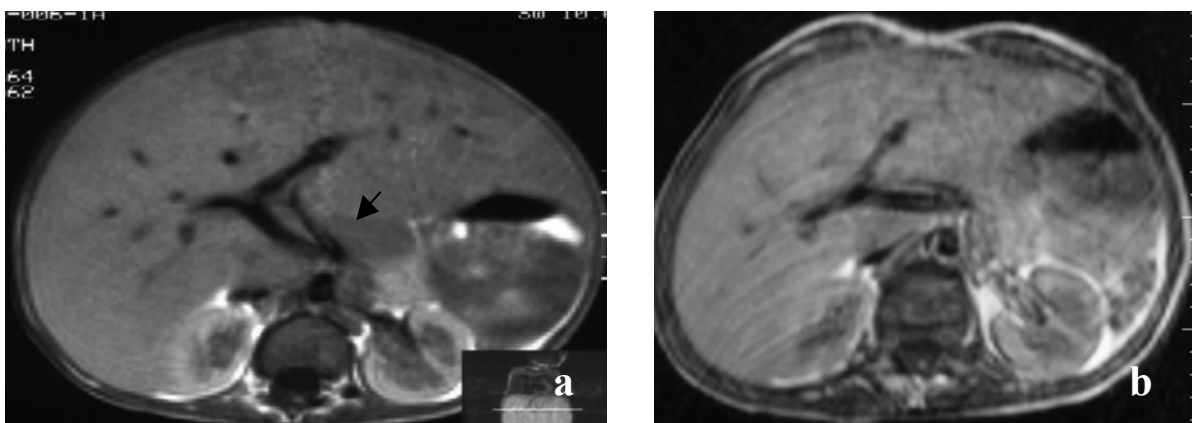


13. ábra: A kezelt betegek májvolumenének változása az idő függvényében



14. ábra: Az ESZT-re bekövetkező májtérfogat változás grafikonos ábrázolása az idő függvényében

A részletes ESZT-re bekövetkező, betegekre kifejezett májtérfogat változást a 14. ábra mutatja. A legkifejezettebb javulás a két kora gyermekkorban splenectomizált fiúgyermekben (HT és FJ) következett be (15. ábra), akik közül az egyik beteg (HT) májvolumene 8 éves enzim terápiára 136 cm³/ttkg-ról 42 cm³/ttkg-ra, a másik betegé (FJ) 86 cm³/ttkg-ról 23 cm³/ttkg-ra, tehát a normális értékre csökkent.



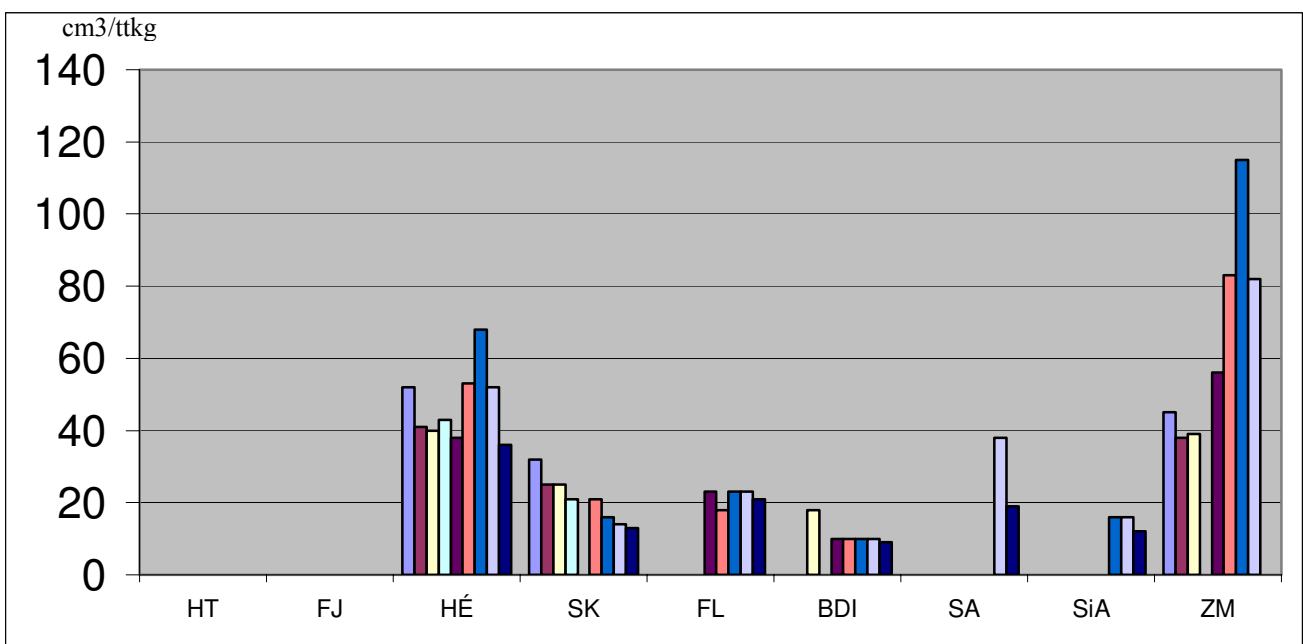
15. ábra: Axiális T1 súlyozott felvételek. (a) A terápia előtt kifejezett mértékű máj megnagyobbodás látható. (b) A hepatomegalia 3 éves terápiára lényegesen csökkent. A retroperitonealis és májkapui megnagyobbodott nyirokcsomók (nyíl) mérete szabályossá vált.

	ESZT hossza	ESZT meg- szakítás	Követés hossza (évek)	Lép- volumen (ttkg/cm ³)	Lép- volumen (ttkg/cm ³)	Lép- volumen változás	ESZT megszakítás utáni legnagyobb lépvolumen
BDI	44	2000-01	95-01	18	9	-50	10 (2000)
FJ	96		92-01	splenect.	splenect.		
FL	27	1999-01	96-01	23	21	-9	23 (2000)
HÉ	96		93-01	52	36	-31	
HT	93		92-01	splenect.	splenect.		
SA	53		97-01	38	13	-66	
SiA	14		99-01	16	12	-25	
SK	91		93-01	32	13	-66	
ZM	40	1994-99	93-01	45	splenect.		115 (1999)
				29,80	17,30	-41,10	

7. táblázat: A kezelt betegek léptérfogatában bekövetkező változások

HÉ 20 éves nőbeteg 54 cm³/ttkg méretű mája a kezelésre csökkeni kezdett, majd 1998-99-ben újra emelkedni kezdett. Nagyobb enzimdózis (40 NE/ttkg/hó) mellett a májnagyság 2001-ben 36 cm³/ttkg lett.

A lép térfogata 18-52 cm³/ttkg, tehát minden betegben megnagyobbodott volt. Kezelésre hat betegben javulás jött létre, az átlag 29,8 cm³/ttkg léptérfogat 17,3 cm³/ttkg-ra csökkent (7. táblázat, 16. ábra). Az első évben átlag 28 %-al csökkent a léptérfogat.



16. ábra: A kezelt betegek léptérfogatában bekövetkező változások grafikonos ábrázolása

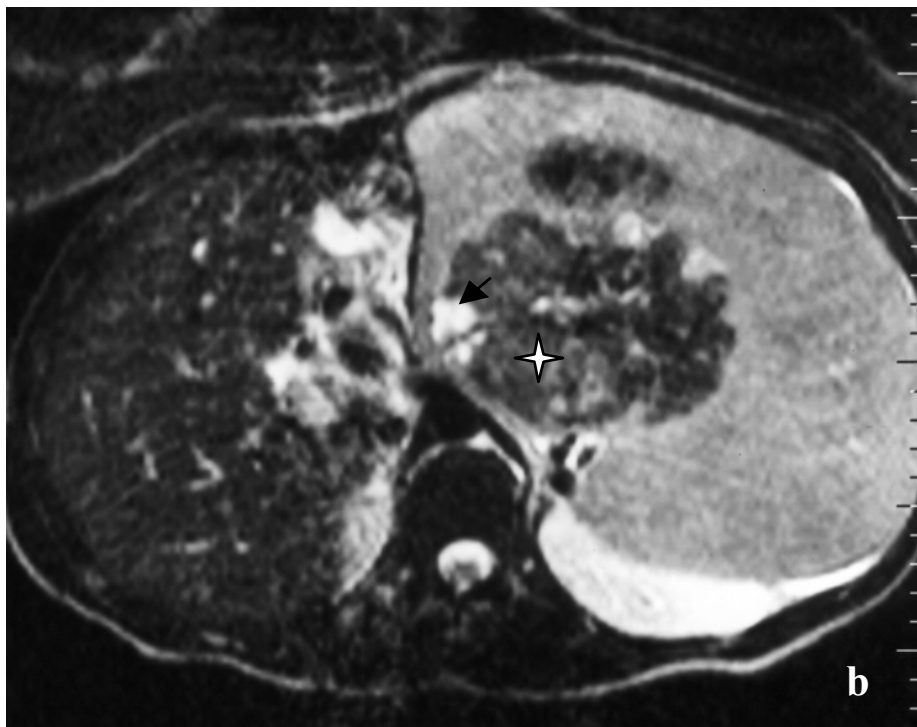
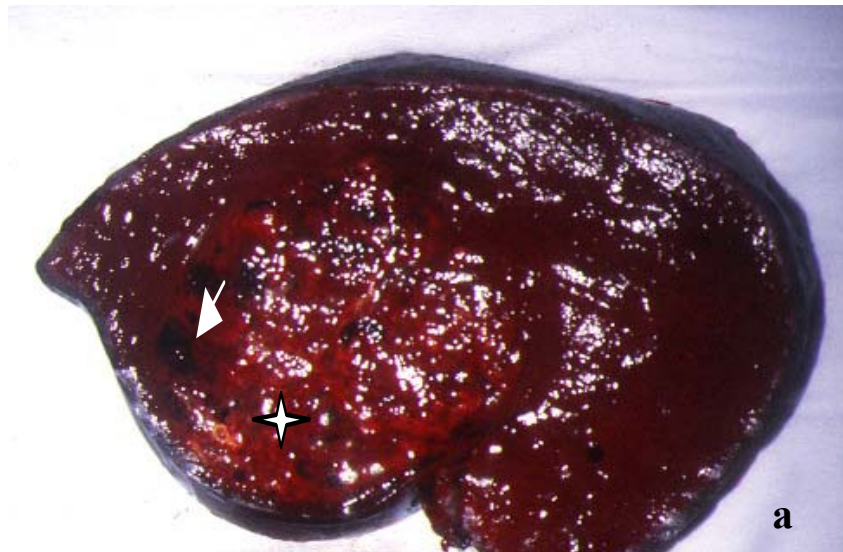
ZM esetét külön tárgyaljuk az ESZT megszakításának hatásáról szóló fejezetben.

Amíg a nem kezelt betegek lépében az alapvizsgálás során kimutatott gócek nem progrediáltak, illetve újabb sem jött létre, addig a terápiában részesült két beteg lépében több 1 cm-nél kisebb a T1 súlyozott képen izoszignálú, a T2-n alacsony jelű góc jelent meg (8. táblázat). Két beteg lépében a korábban kimutatott gócek progrediáltak, illetve egy beteg májában jöttek létre a T1 súlyozott képeken alacsony, a T2-n izoszignálú gócek. Egy beteg lépében a nodulusok nem változtak a kezelés során.

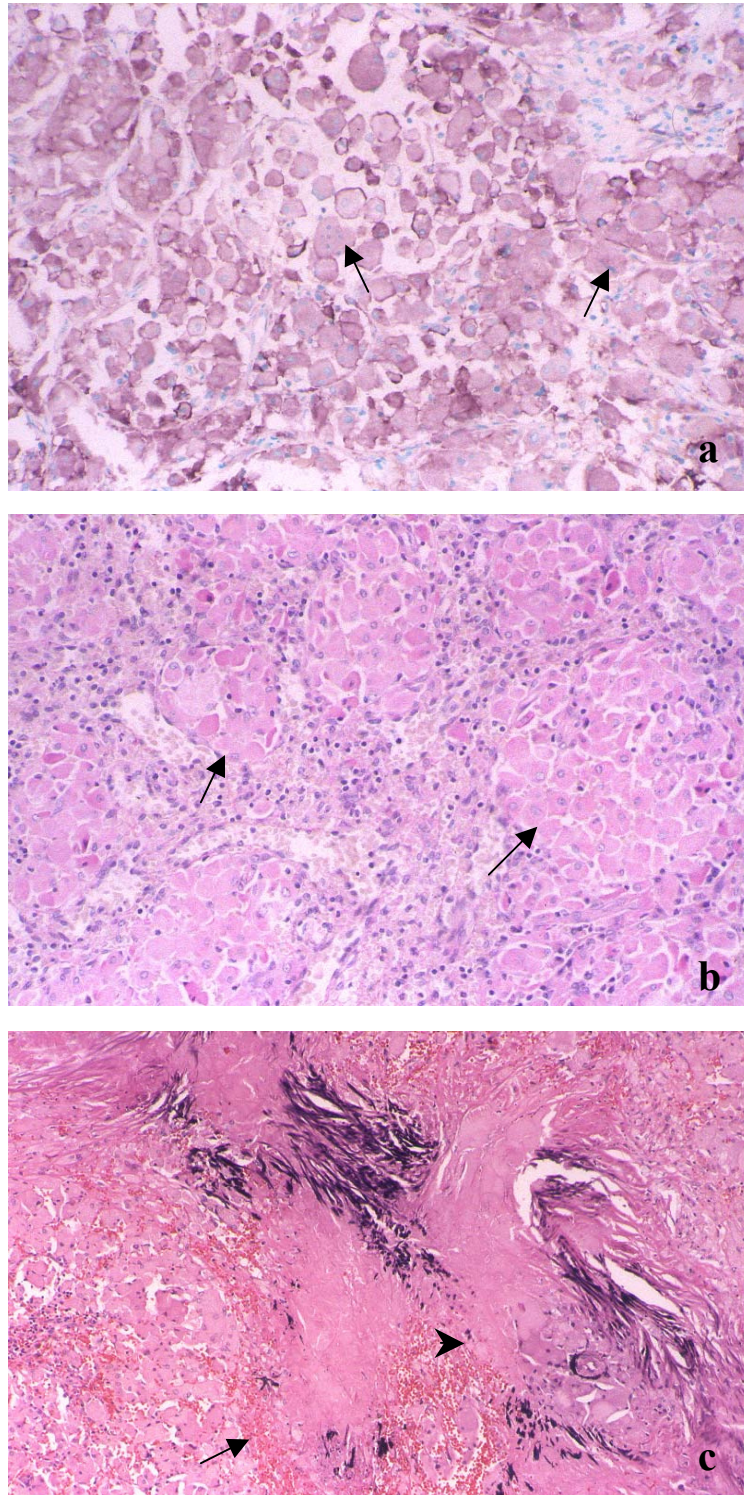
	Máj utolsó kontroll		Változás		Lép utolsó kontroll		Változás			
	<i>darab</i>	<i>méret</i>	<i>T1 jel</i>	<i>T2 jel</i>		<i>db</i>	<i>méret</i>	<i>T1 jel</i>	<i>T2 jel</i>	
BDI						több	1 cm	izo	magas	nincs
FL	egy	1 cm	alacsony	magas	nincs	több	1 cm	izo	alacsony	progr.
HÉ						több	1 cm	izo	alacsony	progr.
HJ	több	1-2 cm	alacsony	izo	progr.					progr.
ZM						több	1 cm	izo	alacsony	progr.
						több	1 cm	izo	magas	
						egy	6 cm	alacsony	inhomogén	
						egy	8 cm	inhomogén	inhomogén	

8. táblázat: A kezelt betegek májában és lépében látható gócek változása

ZM férfibeteg 25 éves korában splenectomiára került sor. 7 kg nagyságú lépet távolítottak el, amelyben két nagyobb gócot lehetett látni. Ezek döntően sárgás-fehérek voltak, a nagyobbik széli részénél vöröses területek látszottak. Mikroszkóposan a fehér részek, amelyek a T2 súlyozott képeken alacsony jelűek Gaucher-sejtek halmazának feleltek meg, míg a vörös területek, amelyek a T2 súlyozott képen magas szignálúnak látszottak a Gaucher-sejteken kívül tágult sinusoidokat, fibrotikus részeket is tartalmaztak (17, 18 ábrák). A kis fehér és vörös gócek szövettani képe megegyezett a nagyobb elváltozások fehér illetve vörös részeinek hisztológiai képével.



17. ábra: (a) A 8 cm átmérőjű gócról készült makroszkópos metszet, (b) az ebben a síkban a splenectomia előtt készített axialis T2 súlyozott felvétel (b). Az MRI képen sötét terület a makroszkópos felvételen világosnak felelnek meg (csillagok). A magas szignálú részek a makroszkópos metszeten sötétvörösek (nyilak)



18. ábra: (a) A lépben látható gócos elváltozás makroszkópos metszeten fehér területéből készül immunhisztológiai és (b) PAS festéssel készült felvételek, amelyeken Gaucher-sejtek halmazát lehet látni (nyilak). (c) A vörös részből készült HE festéssel készült képen fibrosist (nyílhegy), vörös vértesteket tartalmazó tágult sinusoidokat (nyíl) is lehet észlelni a Gaucher-sejteken kívül.

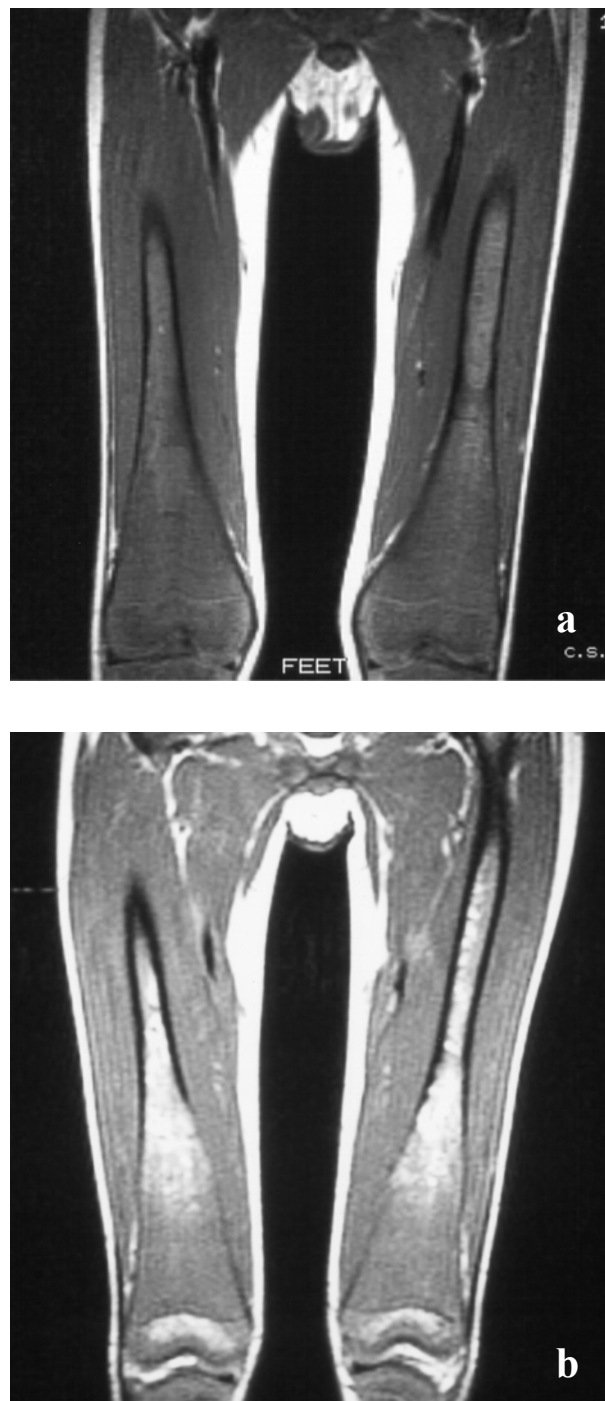
Az első MRI vizsgálatkor megnagyobbodott nyirokcsomók látszottak HT splenectomizált gyermek retroperitoneumában, amelyek már egy éves kezelés után megkisebbedtek, majd a későbbiekben már nem voltak kimutathatók. A vesékben, a mellékvesékben és a hasnyálmirigyben a későbbiek során sem találtunk eltérést.

A kezelés előtt készült MRI vizsgálat során minden esetben csontvelő infiltrációt mutattunk ki a kezelt betegek combcsontjaiban, amelyek közül súlyos mértékű, az epiphysiseket is érintő infiltráció hat esetben fordult elő. Kezelésre a csontvelő érintettség átlag 44 hónap alatt két eset kivételével javult (9. táblázat).

	ESZT hossza	Lép- volumen változás (%)	Máj- volumen változás (%)	Infiltráció st. 1. vizsgálatkor	Infiltráció st. az utolsó vizsgálatkor	Compacta vastagság 1. vizsgálatkor	Compacta vastagság utolsó vizsgálatkor	Csont szövőd- mény
BDI	44	-50	-27	6	3	16	16	
FJ	96	splenect.	-73	5	3			csontkrízis
FL	27	-9	-24	6	5	15	15	
HÉ	96	-31	-39	3	1			
HT	93	splenect.	-69	6	3			csontkrízis
SA	53	-66	-24					
SiA	14	-25	-20	3	3	15	16	
SK	91	-66	-43	5	6	12	13	magas T2 jel
ZM	40	splenect.	-48	5	3	17	17	magas T2 jel
	44,00	-41,10	-40,77	4,875	3,375			

9. táblázat: A kezelt betegek visceralis szerveiben és csontjaiban bekövetkező változások

A javulás lassúbb folyamatnak bizonyult, mint a felső hasi szervek méretének csökkenés. A kezelés előtti átlag 4,875 csontvelő infiltráció súlyossági fokot jelző stádiumpont a legutolsó kontroll vizsgálatnál 3,375-re csökkent (19. ábra). A legkorábbi értékelhető infiltráció csökkenés 14 hónap múlva jelentkezett. A splenectomizált és nem splenectomizált betegekben is látható javulás.



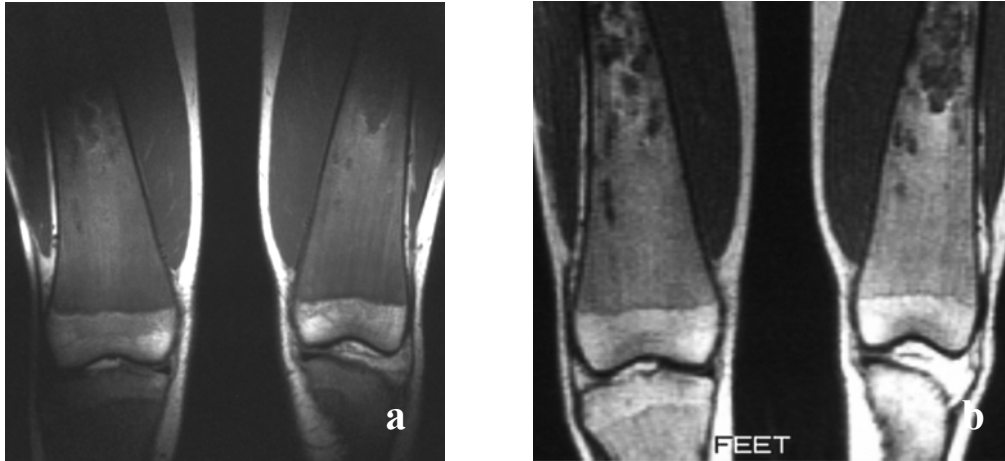
19. ábra: Coronalis T1 súlyozott felvételek a combokról. (a) A csontvelő diffúze infiltrált, alacsony szignálú a kezelés előtt. (b) Terápiára a csontvelő a diaphysisekben és az epiphysisben magas szignálúvá vált, tehát az érintettség csökkent.

Nem találtunk szoros összefüggést a visceralis és a csonvelő infiltráció változása között. A hagyományos csontfelvételeken nem lehet következtetni a csontvelő infiltráció csökkenésére (20. ábra).



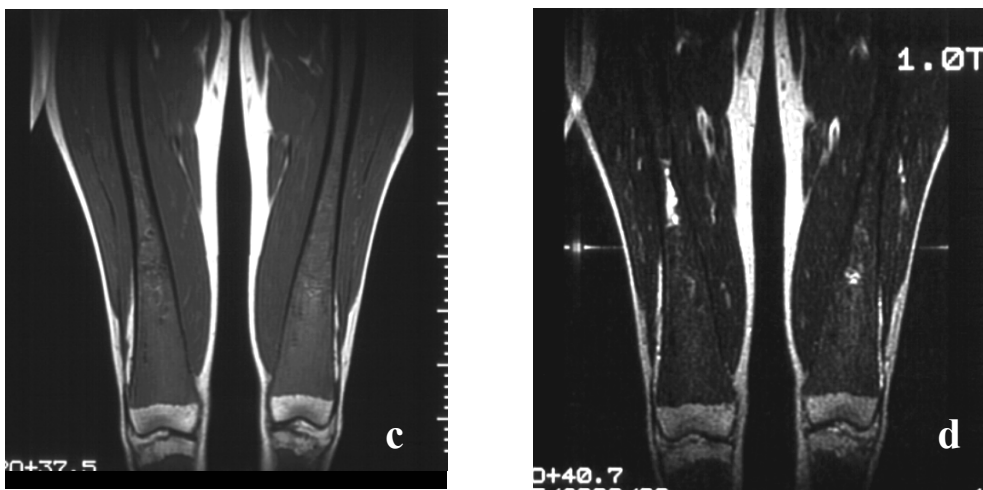
20. ábra: Coronalis T1 súlyozott képek (a) kezelés előtt és (c) 5 éves kezelés után. Hagyományos rgt. felvétel a jobb femurról a kezelés előtt (b) és után (d). A csontvelő infiltráció jó csökkenését lehet látni az MRI képeken, amely nem tükröződik a hagyományos rgt. felvételeken.

Az MRI képeken látható kifejezetten alacsony szignálú területek nem változnak, tehát csontinfarktusnak felelhetnek meg (21. ábra)



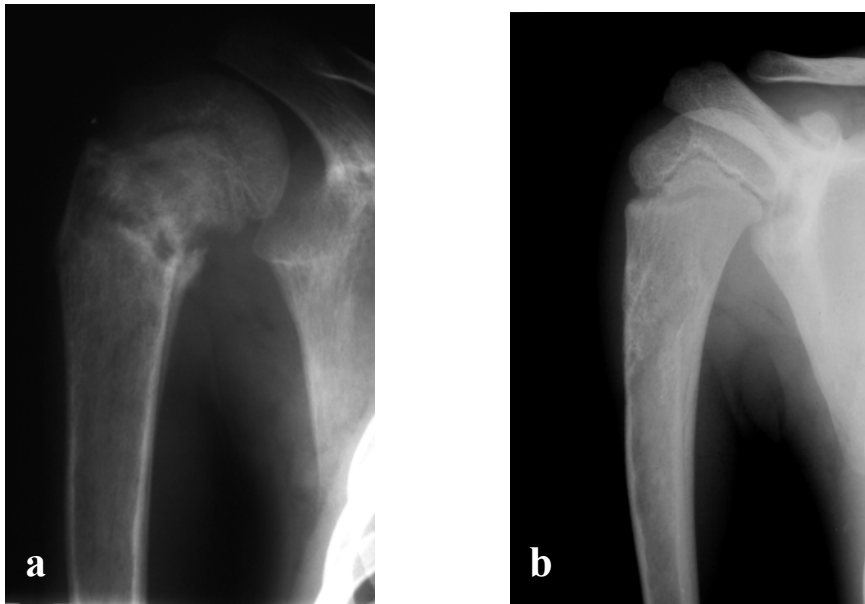
21. ábra: Coronalis T1 súlyozott képek (a) kezelés előtt és (b) kezelés után. A kifejezetten alacsony szignálú, csontinfarktusnak megfelelő területek nem csökkentek, sőt jobban elkülöníthetőek.

Két beteg combcsontjaiban a T2 súlyozott képen kis területet érintő, panaszokat nem okozó oedemára jellemzően magas jelű területet lehetett kimutatni. (22. ábra)



22. ábra: (a) Coronalis T1súlyozott felvételen a szignál az epiphysis kivételével diffúze csökkent. (b) A coronalis T2 súlyozott felvételen mk. femurban magas szignálú, oedemára jellemző területek vannak, amelyek a T1 súlyozott képen nem látszanak.

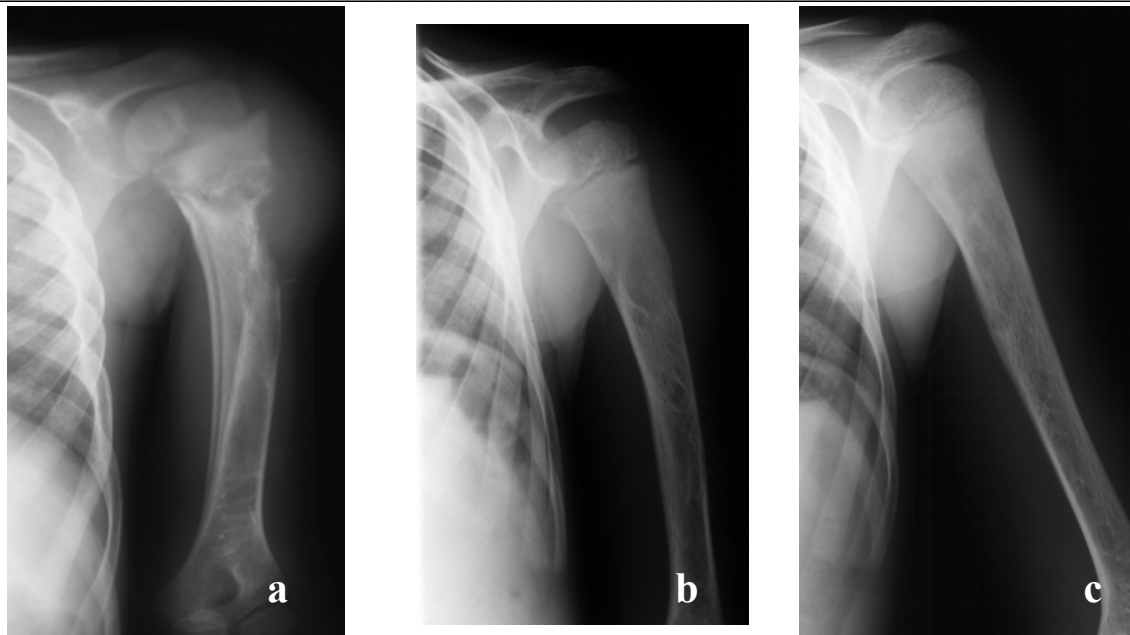
A gyermekek csöves csontjaiban a kezelés előtt látható súlyos csontelváltozásai regressziót mutattak már két- három éves kezelésre, amely tovább javult a későbbiek során (23, 24, 25, 26. ábra).



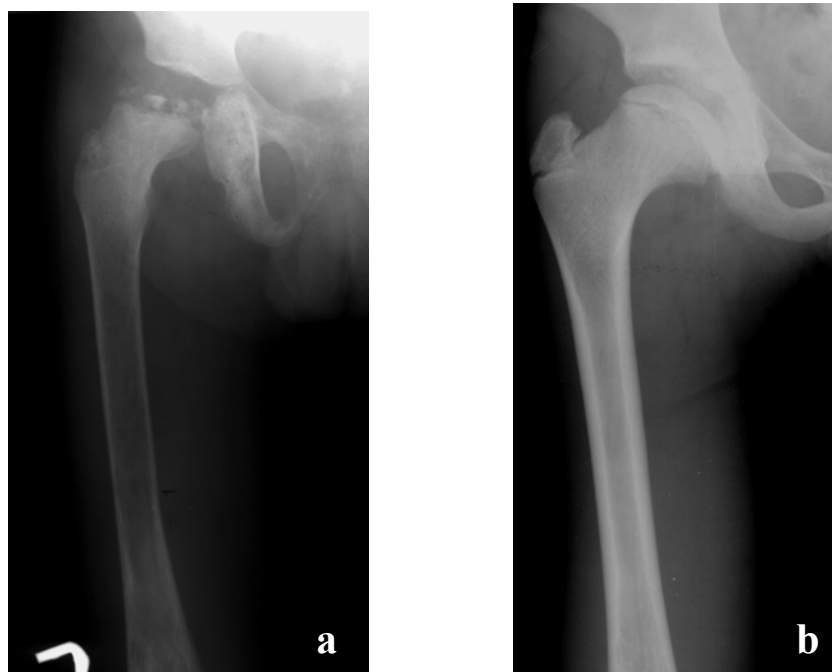
23. ábra: FJ jobb humerusáról készült rtg. felvételek. (a) A kezelés előtt készült képen a proximalis metaphysisben patológiás törés látható diffúz osteopenia mellett. A corticalis elvékonyodott, a csont szélesebb. (b) Két éves kezelésre a csont alakja szabályosabbá vált, az osteopenia mértéke csökkent, a törés gyógyult.



24. ábra: FJ jobb csípőjéről készült rtg. felvételek. (a) A kezelés előtt készült képen a femurnyak deformált, varus állású, a subtrochantericusan lyticus góccok vannak. (b) Két éves kezelésre a femurnyak lefutása közel szabályos. (c) 5 éves ESZT után subtrochantericusan látszik kis scleroticus szegéllyel körülvelt lysis, egyebekben szabályos viszonyok ábrázolódnak a femurban.

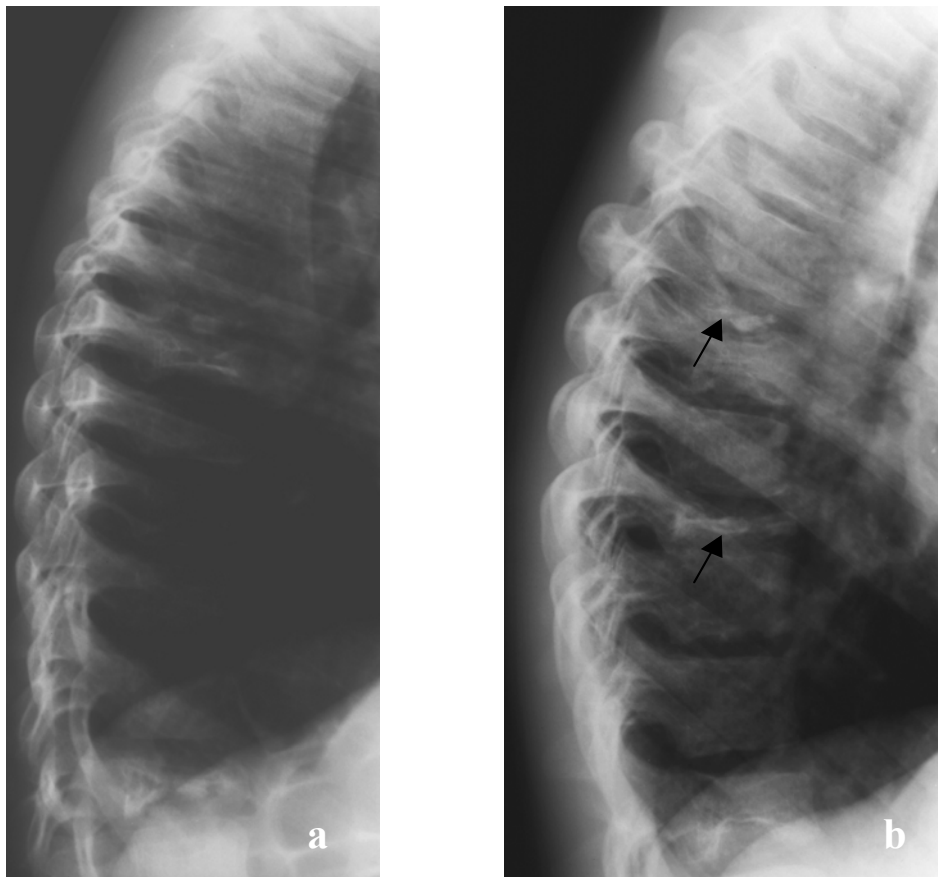


25. ábra: HT bal felkarcsontjáról készült képek. (a) A proximális harmadban csontdestrukció látható, a csont deformált, szélesebb. Lágyrészduzzanat is van. (b) 3 éves ESZT terápiára a csontdestrukció megszűnt, az alak közelít a szabályoshoz. (c) 6 éves kezelésre a csont alakja szabályossá vált, a corticalis azonban még vékonyabb és elmosott felritkulások látszanak a dia-, metaphysisben.



26. ábra: HT jobb combcsontjáról készült rtg. felvételek. (a) A kezelés előtt készült képen diffúz osteopenia látható, a corticalis vékonyabb, a nyak szélesebb, megrövidült, az epiphysis necrosisra jellemzően feltöredezett. (b) 7 éves kezelés után a compacta vastagsága szabályos. A femurnyak a szokottnál rövidebb ugyan és a femurfej laposabb, de egyébként a szerkezet szabályos.

A csigolyák compressiója mérsékelt javulást mutatott a terápiára (27. ábra).



27. ábra: FJ háti gerincéről készült rtg. felvételek. (a) A kezelés előtt készült képen diffúz osteopenia mellett több csigolya compressió törése látszik. (b) Nyolc éves kezelésre a csont denzitása fokozódott, de két csigolya corpusának magassága egyáltalán nem növekedett (nyilak).

Négy alkalommal végtagfájdalommal, mozgáskorlátozottsággal, bőrpírral, lázzal, leukocytosissal járó tünet együttes alakult ki a két splenectomizált fiúbetegben. Az MRI képeken a csontvelőben és egy alkalommal a csonthártya alatt vérzésre jellemző jel mutatkozott, amely a csontkrízis diagnózisát megerősítette. A környező izmok oedemásak voltak. Locoregionalisan nagyobb nyirokcsomók is látszóttak. Az enzim adagját megemelve a panaszok javultak.

A hagyományos rtg. felvételek a csontvelő infiltráció fokának lemerésében, a csontkrízis diagnosztikájában nem voltak informatívak, a hosszabb ideig tartó kezelésre bekövetkező csont alakváltozás viszont a javulás jeleként volt értékelhető.

4.4 Az ESZT megszakításának hatása:

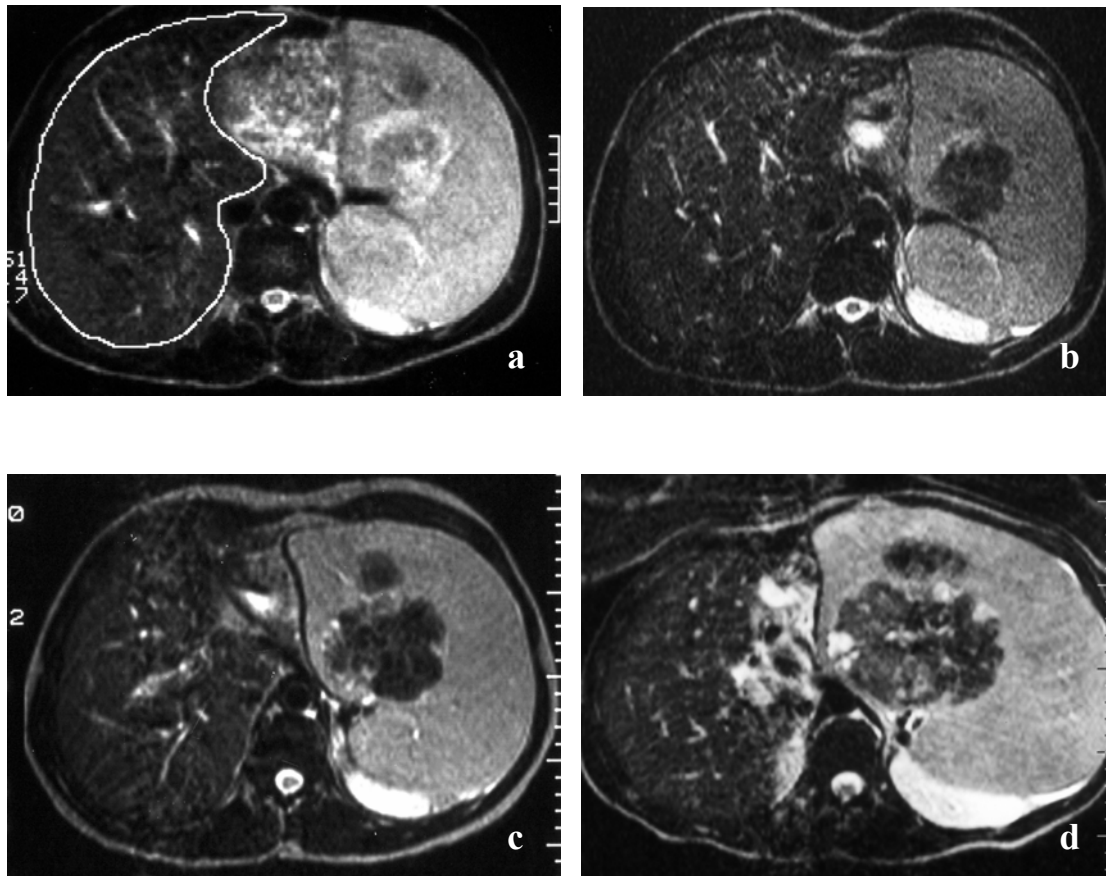
BDI 39 éves beteg kezelése 44 hónap után megszakadt. A kezdeti $30 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ nagyságú máj az utolsó kontroll alkalmával $22 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ volt. A kiindulási $18 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ nagyságú lép 2001-re $9 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ lett. FL. 39 éves nőbeteg kezelése 27 hónap után szakadt meg. A kiindulási $37 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ májtérfogat $28 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ lett 2001-re, a léptérfogat $23 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ -ról $21 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ -ra csökkent. Ezen betegeknél a kezelés megszakítása után a máj-, és léptérfogat kismértékű progresszióját lehetett tapasztalni, amely soha nem haladta meg a kiindulási értéket, ezután pedig további kismértékű regressziót lehetett tapasztalni kezelés nélkül. Mindkettejük csontvelő infiltrációja javult a kezelés hatására, és nem romlott a terápia megszakítása után.

A harmadik betegünkénél, akinél ESZT megszakítás történt, más megfigyelést tettünk, esetét részletesen ismertetjük. A kaukázusi típusú beteg 14 éves korában fáradékonysága, anaemiája, thrombocytopeniája, hasi és végtagfájdalmainak hátterében 1. típusú Gaucher-kór merült fel. A diagnózis felállítása béta-glükozidáz aktivitás meghatározásával történt, amely a normál érték 7,9%-a volt. Mutáció analízissel a genotípus: N370S/RecNcil. A beteg 19 éves korában 20 NE/ttkg Ceredase adását kezdtük minden második héten, ekkor a májtérfogat $38 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$, a léptérfogat pedig $45 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ volt. A tünetek és laboratóriumi paraméterek jelentős javulása után 15 NE/ttkg/2 hétre csökkentettük az adagot. Az ESZT első 9 hónapjában a beteg jól tolerálta az enzimkezelést., azonban a 10. hónapban azonban izommerevedésről, remegésről, hányingerről, halálfélelemről és mellkasi fájdalomról panaszkodott, amelyek az infúzió után 6-36 óra múlva léptek fel. A panaszok órákig tartottak, de hátterében nem találtunk patológiás eltérést. Anti-glükocerebrozidáz antitesteket nem lehetett kimutatni a beteg vérsavójában. A pszichoszomatikusnak gondolt tünetek egyre súlyosabbá váltak, és 12 hónap ESZT után a beteg elutasította a további kezelést. Ekkorra a máj és lép térfogata csökkent ($31 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ illetve $34 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$), a laboratóriumi paraméterek szignifikáns javulást mutattak. A részletes adatok a 10. táblázatban láthatók.

Laboratóriumi leletek	Normal értékek	Kiindulási érték	1 évvel az ESZT kezdése után	3 évvel az ESZT megszakitása után	6 évvel az ESZT megszakitása után	2 évvel az ESZT újakezdése után
Kor (évek)		18	19	22	25	27
Év		1993	1994	1997	2000	2002
TTI (kg/m ²)	18,5-24,9	20,2	21,1	21,8	22,6	27,5
Hgb (g/L) 120-160		102	138	70	77	150
Vvt (x10 ⁹ /L)	4,1-10,9	3,3	5,6	1,7	1,9	9,1
Thrombocyta (x10 ⁹ /L)	140-440	44	82	40	28	153
Savi foszfatáz (U/L)	0-6,6	15,0	2,2	26,5	28,4	11,5
Léptérfogat (ml)	50-200	3110	2550	4140	6880	-
Májtérfogat (ml)	1200-1500	2590	2580	2520	2830	1794
β glukozidáz (nmol/h/mg) ^a	0.3-3.0	1.06	-	-	-	-
Genotípus		N370S/RecNciI	-	-	-	-

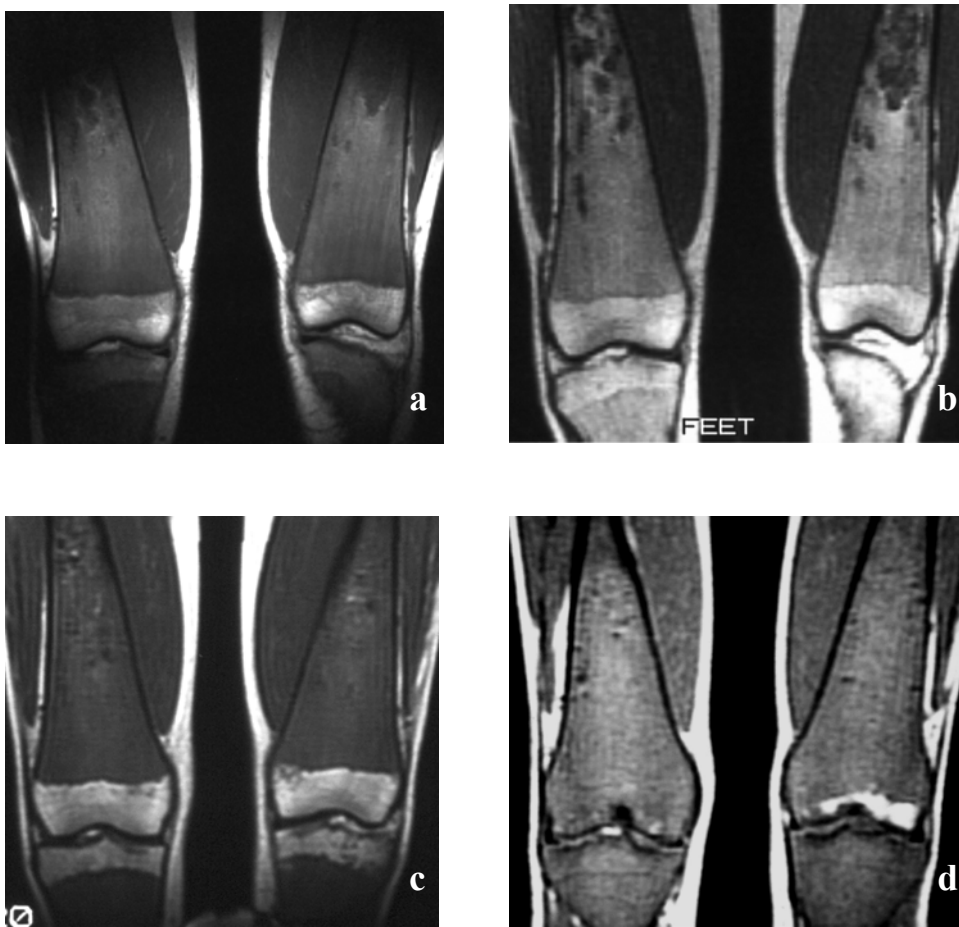
10. táblázat: ZM legfontosabb klinikai adatai

A következő terápia nélküli években a beteg állapota folyamatosan romlott. 4,5 évvel az ESZT megszakitása után a lépvolumen 110 ml/ttkg, a májvolumen 53 ml/ttkg volt (28. ábra).



28. ábra: ZM férfibeteg felső hasi régióról készült axiális síkú MRI képei. (a) A kezelés előtt, (b) egy éves terápia hatására, (c) az ESZT megszakitás után 1,5 évvel, (d) az ESZT megszakitás után 4,5 évvel. A kezelésre csökkenő léptérfogat extrém mértékben megnövekedett, a kiindulási értéket jóval meghaladja. A fokális eltérések is progrediáltak.

A csontvelőben a Gaucher-sejtes infiltráció fokozódott, az epiphysisek is érintetté váltak (29. ábra). Az extrém mértékű rebound máj-, és lépmegegyesítés, a fokozódó fáradékonyság és csontfájdalmak miatt az ESZT újból indult (60 NE/ttkg/hó Cerezyme®). A terápia ellenére a beteg haematuriaja nem múlt el, amelyet valószínűleg a lép nyomása okozott a bár thrombocytopenia is szerepet játszhatott a vérvezelésben, így splenectomiára került sor. A laboratóriumi tesztek és a májmegegyesítés 2 éves enzimkezelés után közel normálisak.

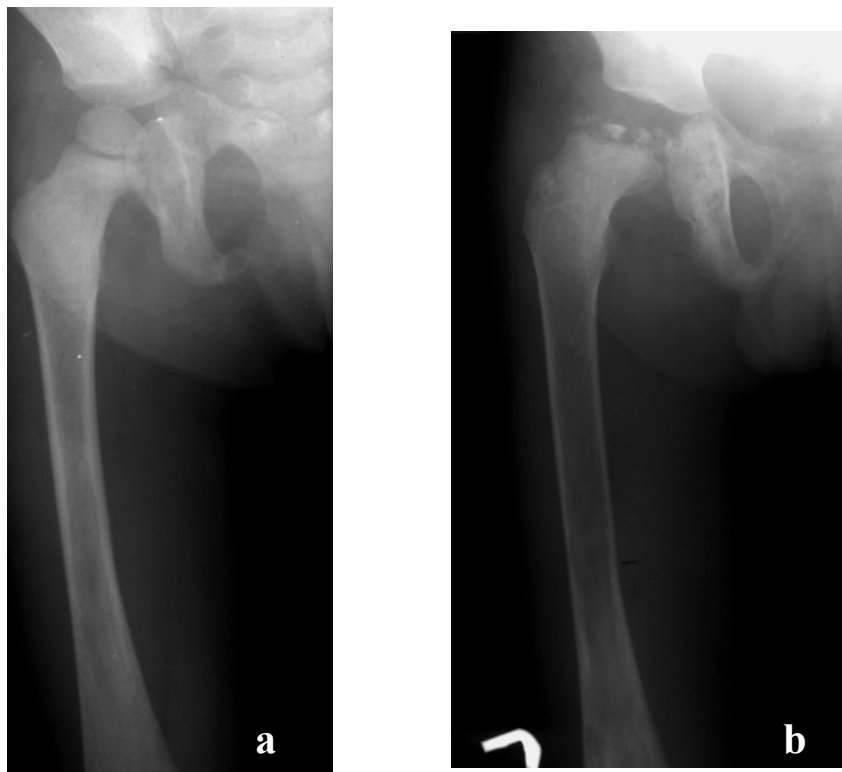


29. ábra: ZM férfibeteg combcsontjairól készült coronalis T1 súlyozott képek. (a) A kezelés előtt, (b) egy éves terápia hatására, (c) az ESZT megszakítás után 1,5 évvel, (d) az ESZT megszakítás után 4,5 évvel. A kezelésre a csontvelő infiltráció csökken, a szignál magasabb. Az ESZT megszakítása után a kiindulásnál jelentősebb mértékű, az epiphysiseket is érintő csontvelő infiltráció látszik.

4.5 A splenectomizált betegek eredményei:

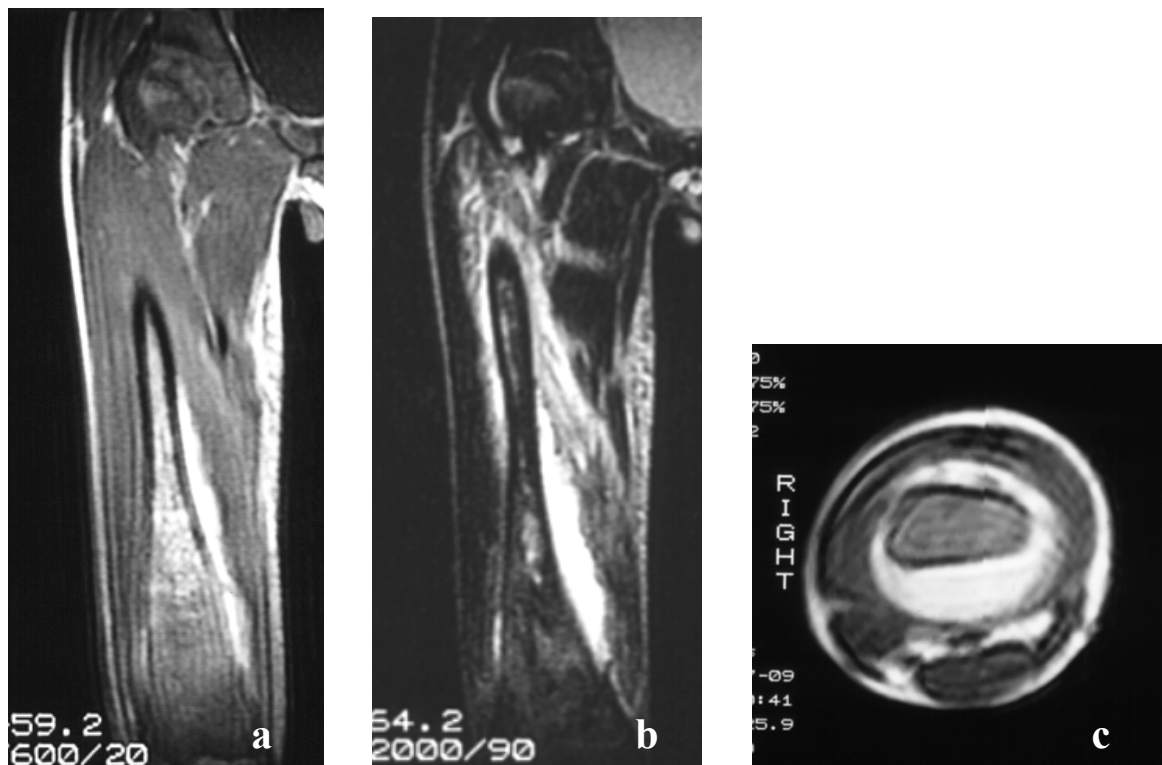
Az öt splenectomizált beteg esetéből hármat részletesen ismertetünk.

HT 15 éves fiúgyermek egy éves korában derült fény szövettani vizsgálattal igazolt betegségére. 22 hónapos korában splenectomia történt súlyos anaemia és testsúlyvesztés miatt. A műtétet követően haematologiai statusa rendeződött, három éves korától kezdődően egyre súlyosbodó csontpanaszok jelentkeztek. A rtg. felvételeken a Th. és L. csigolyákban compressiós törések, a bal humerus proximalis részében deformitás és destrukció, mk. femurfejben jobb oldali túlsúllyal necrosis látszott (30. ábra), és a máj volumene lényegesen megnőtt.



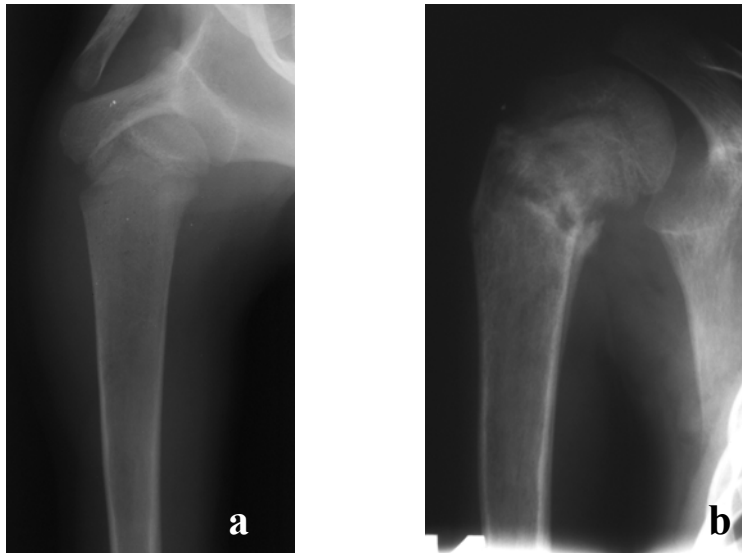
30. ábra: HT jobb combcsontjáról készült rtg. felvételek. (a) A splenectomia előtt készült képen osteopenia látható, a corticalis kissé vékonyabb. (b) 2 év múlva az osteopenia fokozódott, a csont szélesebb, a nyak rövid és széles, az epiphysis necrosisra jellemzően feltöredezett.

1994. februártól lehetőség nyílt tartós enzim szubsztitúciós terápiára. Az alglucerase dózisa a kezelés első három hónapjában 40 NE/ttkg/hó, ezután 3 hónapig 30 NE/ttkg/hó, majd 1994. szeptembertől 20 NE/ttkg/hó volt. Terápiára a csontvelő infiltráció javult, a csonteltérések javultak. Az ez utáni évben finanszírozási okok miatt a dózist csökkenteni kellett. 1997. július elején a jobb femur duzzadtá vált, mozgása korlátozott lett, fölötté bőrpír jelentkezett. Leukocytosis és locoregionalis nyirokcsomó duzzanat jött létre. A klinikai kép alapján osteomyelitis és csontkrízis egyaránt felmerült. A hagyományos rtg. felvételeken a tüneteket magyarázó eltérések nem látszóttak. MRI vizsgálattal a panaszos régiókban a csontvelőben minden szekvenciával magas jelet láttunk. A jobb femur distalis részében subperiostealisan is hasonló jel volt (31. ábra). MR alapján pseudo-osteomyelitisként diagnosztizáltuk az elváltozásokat és az enzim dózisát 60 NE/ttkg/hónap-ra emeltük. 1998. februárban a bal váll, áprilisban a jobb tibia területén alakult ki a fentebb említett tünetegyüttes, a tibián törést is észleltünk. Az MR diagnózis minden esetben csontkrízis volt. Az enzim dózisát 90 NE/ttkg/hó-ra emelve a tünetek fokozatosan csökkentek. 1999. novembertől 30 NE/ttkg/hó fenntartó adaggal lehet a kezelést folytatni.

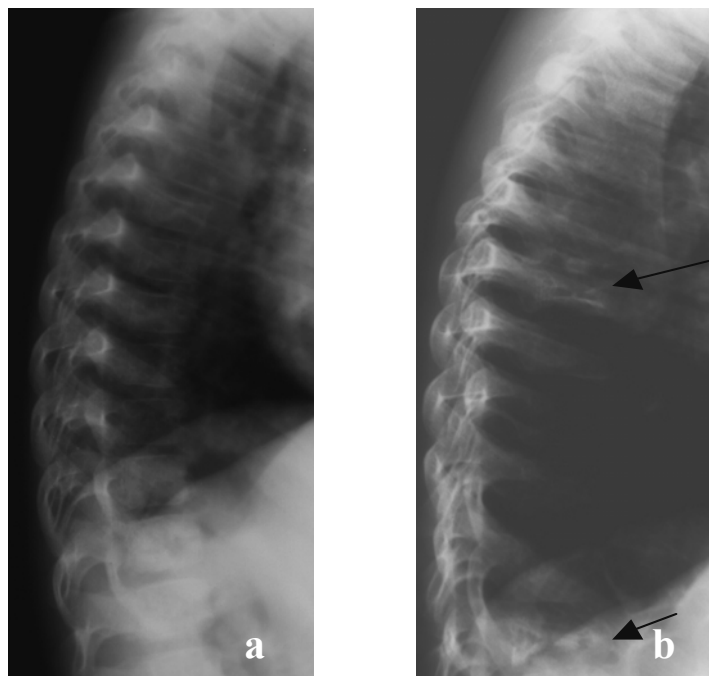


31. ábra: Coronalis (a) T1 súlyozott, (b) T2 súlyozott és (c) axiális T1 súlyozott rétegfelvételek. A csontvelőben methaemoglobinra jellemző magas szignál látszik minden sequenciával. Subperiostealisan is van vér és a környező izmokban a szignál a T2 súlyozott képeken magas, amely oedemára jellemző.

FJ 16 éves fiúgyermek másfél éves korában igazolódott az 1. típusú Gaucher-kór. Ugyanabban az évben sor került a lép eltávolítására. Az egy évvel készült képeken még csak osteopenia és Erlenmeyer-lombik deformitás látszott, az öt éves korban készült felvételeken viszont már a Th. csigolyákban compressió törések, a jobb femurnyak és tibia területén patológiás törések látszottak (32, 33. ábrák).

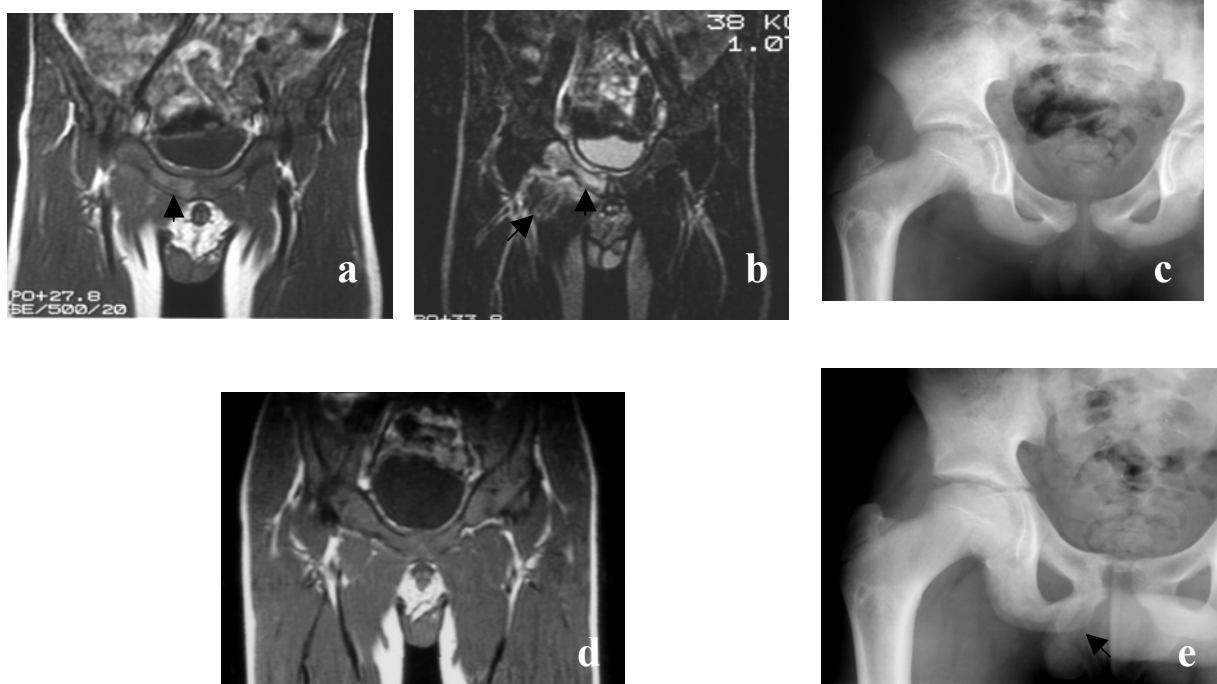


32. ábra: FJ. jobb felkarjáról készült rgt. felvételek. (a) A splenectomia idején készült képen diffúz mérsékelt osteopenia látható, és corticalis elvékonyodás. (b) 3 év múlva az osteopenia fokozódását lehet látni a csont deformálódása és a proximális harmadban bekövetkezett patológiás törés mellett.



33. ábra: FJ. háti gerincéről készült rgt. felvételek. (a) A két éves korban, a splenectomia idején készült képen diffúz mérsékelt osteopenia látható. (b) 3 év múlva az osteopenia fokozódását és több csigolya compressió törését lehet látni (nyilak).

1994 óta beteg folyamatosan kapja az enzimpótló terápiát. A Ceredase® dózisa a kezelés első három hónapjában 40 NE/ttkg/hó volt, ezután 3 hónapig 30 NE/ttkg/hó, majd 1994. szeptembertől 20 NE/ttkg/hó. Gyengeség, fáradékonyság, diffúz csontfájdalmak miatt 1996. augusztustól 30 NE/ttkg/hó-ra kellett emelni a dózist. Emellett állapota fokozatosan javult. A kezdetben 76 cm³/ttkg májtérfogat 1998-re 28 cm³/ttkg lett, a csonttünetek is javultak. 1998. áprilisában jobb alsó végtagi panaszai jelentkeztek. A végtag mozgása korlátozottá, fájdalmassá vált. Az MR felvételeken a jobb os pubis területén intramedullarisán minden szekvenciával magas szignált, a környező izomzatban oedema jeleit lehetett látni (34. ábra). Az MR diagnózis csontkrízis volt. Az enzim adagját néhány hónapig 50 NE/ttkg/hó-ra emelve a tünetek megszűntek. Kontroll MRI képeken lényeges javulás volt észlelhető. A rtg. felvétel csak a csontkrízis után 3 hónappal mutatott eltéréseket, amikor panaszok már nem voltak. 1999. januártól imiglucerase-zal (Cerezyme®) folytatódik a kezelés, a fenntartó adag 30 NE/ttkg/hónap. A beteg jelenleg panaszmentes.



34. ábra: A tünetek idején készült (a) coronalis T1 súlyozott, (b) T2 súlyozott MRI kép, valamint (c) hagyományos rtg. felvétel. 3 hónappal később készült (d) coronalis T1 súlyozott MRI felvétel és (e) rtg. kép. A jobb oldali szeméremcsontban methaemoglobinra jellemző magas szignál látszik minden sequenciával (nyílhegy). A környező izmokban a szignál a T2 súlyozott képeken oedema látszik (nyíl). A rtg. felvételen ebben a régióban nincs eltérés. A három hónappal később készült MRI képen jó regresszió. A hagyományos rtg. felvétel ekkor, a panaszok megszűnte után mutat változást subperiostealis erosio, lysis formájában (nyíl).

KG férfibeteg három éves korában elvégzett tonsillectomiát követően elhúzódó vérzés mutatkozott a műtét helyén, ami anaemia kialakulásához vezetett. Ennek kapcsán észlelték a nagy májat és lépét. A májbiopsziás szövettani lelet Gaucher-kórra utalt, a beteg 4 éves korában splenectomiára került sor. 10 éves korban egy-két hétig tartó fájdalmas ízületi duzzanatok keletkeztek a térd és bokaízületekben, amelyet septicus arthritisnek gondoltak és ennek megfelelő kezelést kapott. Csontvelő átültetés gondolata felmerült, de a rokonok nem voltak alkalmasak donornak. A beteg 16 éves korától 23 éves koráig az alapbetegséggel összefüggő májmegnagyobbodástól eltekintve panaszmentes volt. Az 1996-ban felajánlott ESZT terápiát elutasította. 1999-ben Aszpirin bevitelét követően haematemesis lépett fel, és fény derült májcirrhosisára, oesophagus varicositásra. 2000-ben deréktáji fájdalmak jelentkeztek és a bal csípő fájdalmassá vált. 2001. márciusában a jobb tibia elülső felszínén tömött tapintatú, növekvő terime jelent meg, amely később sipolyozóvá vált. A beteg kivizsgálása során máj MRI, bal csípő és jobb tibia CT, MRI, lumbalis gerinc MRI vizsgálat történt. A csontokról hagyományos rtg. felvételek is készültek. A máj térfogata $73 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ volt, cirrhosisnak megfelelő képet mutat. A bal femurfej destruálódott, az acetabulum kimélyült, egyenetlenné vált (35.ábra).



35. ábra: Axiális CT felvételen a bal femurfej destrúciója látszik. A fej körül lágyrésztérime van. Az acetabulum kimélyült.

MRI-vel ízületi folyadék látszott, és lágyrész idegenszövet a femurfej helyén. A lumbalis gerinc MRI L.I.-II. szintben spondylodiscitisre jellemző kép látszott. A jobb tibia felső harmadában nagy lyticus üreg jött létre, amely a corticalist áttörte. MRI-vel a csontvelőben minden sequenciával magas jel volt, a környező lágyrészekben oedema. Műtét

során a tibia régiójából vett minta szövettana az alapfolyamat manifesztációjára utalt. 2001. decemberében elkezdődött az ESZT, amelynek hatására beteg panaszai csökkentek.

A két felnőttkorban splenectomizált beteg májmegnagyobbodása mérsékelt volt a gyermekkorban splenectomizáltakkal összevetve. Esetükben a csonttünetek is jóval mérsékeltebbek voltak.

5. Megbeszélés:

Gaucher-kórban a hasi szervek állapotának pontos felmérését, különösen a szervtérfogatok meghatározását az enzimszubsztitúció bevezetése tette fontossá (100). A máj és a lép térfogatváltozásának pontos regisztrálása a kezelés hatásának lemérésében játszik szerepet, és segít az enzimadagolás módjának, illetve mennyiségének megválasztásában, mivel nincs egységes álláspont a dózis kérdésében. Hasi ultrahang vizsgálattal a szervnagyság és annak változása csak hozzávetőlegesen állapítható meg (32). A szervek térfogata CT vizsgálattal is pontosan megadható, de az ionizáló sugárzás miatt a CT a szervezetre káros, és nem nyújt információt a csontvelő érintettség vonatkozásában. A Gaucher-kóros betegek hasi szerveinek vizsgálatára és az elváltozások követésére az MRI vizsgálat a legalkalmasabb képalkotó eljárás. Segítségével a máj-, és léptérfogat pontosan meghatározható, a körülírt eltérések kimutatásában szenzitív, és az egyéb hasi parenchymás szervek, nyirokcsomók elváltozásai is kimutathatók (48,84,100).

Irodalmi adatok szerint a lépmegnagyobbodás az egyik vezető tünet, az esetek 95-100 %-ában fordul elő (48,58). Mi ezt 100%-nak találtuk beteganyagunkban az alapvizsgálat során, tehát minden nem splenectomizált beteg lépe nagyobb volt a normálnál. Az átlageltérés 575%-nak, a legnagyobb eltérés 1200%-nak ($136 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$) bizonyult. A nem kezelt betegek léptérfogata nem változott szignifikánsan ($p=0,3739$) a követési időszakban, ami bizonyítja, hogy felnőtt korban a Gaucher-kór hasi manifesztációja az esetek többségében nem progrediál. A kezelt betegek átlag $29,8 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ léptérfogata átlag 44 hónap ESZT kezelésre $17,3 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ lett, ami szignifikáns csökkenés ($p=0,011925$). A lépnagyság csökkenésének üteme kifejezettebb volt, mint a májtérfogat regressziója. Egy beteg (HÉ) kezelésre kezdetben csökkenő léptérfogata $30 \text{ NE}/\text{ttkg}/\text{hó}$ enzimdózis mellett növekedni kezdett, meghaladva a kiindulási értéket is. A dózis $40 \text{ NE}/\text{ttkg}/\text{hó}$ -ra való emelésére a léptérfogat újból csökkenni kezdett, ami a kezelés hatásának dóziszfüggőségére utal.

A máj megnagyobbodása is gyakori tünet Gaucher-kórban. Anyagunkban a tizenhatból tizenhárom esetben, tehát 87,5 %-ban fordult elő hepatomegalia. A májtérfogat átlag $47,87 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ volt, a megnagyobbodás mértéke 20-444% között változott. A splenectomizáltak májtérfogata szignifikánsan nagyobb volt a nem splenectomizáltakkal összehasonlítva. A nem kezelt betegekben a vizsgált időszakban $34 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ -ról $36,14 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ -ra növekedett májtérfogat, ami nem szignifikáns. A kezelt betegekben $57,11 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ -ról $29 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ -ra csökkent a májnagyság, ami szignifikáns ($p=0,0233$), három betegben a normális nagyságot elérte, a többiben megközelítette. A májtérfogat csökkenés mértéke a splenectomizáltakban ESZT kezelésre nagyobb volt, mint a nem splenectomizáltak, de ez utóbbiakban a májtérfogat csökkent jelentősebb mértékben. A két splenectomizált fiúgyermek $86 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$, illetve $136 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ nagyságú mája a kezelés hatására $23 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$, illetve $42 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ lett. A máj,- és májtérfogat csökkenés a kezelés utáni 1-3 évben jelentősebb mértékűnek bizonyult, mint a későbbiekben.

A lépben irodalmi adatok szerint 11-33 %-ban fordul elő gócos elváltozás (48,75,100). Terk a betegek 19%-ában 0,5-4 cm-es, Hill 48-ból tizenhatban (33%) 0,5-2,5 cm-es fokális eltérést talált. Nagyobb lép mellett gyakrabban figyeltek meg fokális eltéréseket (48). A gócos megjelenése az MRI képeken változatosnak bizonyult: a T1 jelintenzitás általában azonos a környezettel, a T2 jel alacsony, magas, vagy céltábla jellegű volt. Anyagunkban az alapvizsgálás során négy beteg lépében látszott gócos elváltozás, amelyek többsége a T1 súlyozott képeken izoszignálú, a T2 súlyozottakon pedig döntően alacsony, ritkábban magas jelű volt. Az elváltozások gyakrabban fordultak elő nagyobb lépméret mellett, de $9 \text{ cm}^3/\text{ttkg}$ lépméret mellett is láttunk többszörös 1 cm-nél kisebb gócosakat.

A májban irodalmi adatok szerint 20 %-ban fordulnak elő fokális eltérések (48). Anyagunkban mindössze két betegben találtuk ilyen jellegű elváltozást. Az egyik betegben egy, a T2 súlyozott képen kifejezetten magas szignálú gócos látszott, amely haemangiómára jellemző. A másik beteg májában több, a T1 súlyozott képeken alacsony, a T2-n nem differenciálható gócos látszott.

Kevés cikk foglalkozik a Gaucher-kóros betegek májában illetve lépében látható fokális elváltozások MRI vizsgálatával (6,84,100,101) és mindössze egy tanulmányt találtunk, amely a lépben látható fokális eltérések szövettani vizsgálatával is foglalkozik (48). Ennek oka, hogy napjainkban már ritkán fordul elő splenectomia, a biopszia pedig veszélyes, különösen a Gaucher-kóros betegekben, akikben thrombocytopenia is fennáll. Hill tanulmányában a májban lévő eltérések egy részének biopsziája megtörtént. A T1 súlyozott

képen alacsony, a T2-n izoszignálú gócok Gaucher-sejtek halmazának bizonyultak, tehát a mi betegünkben is ez a legvalószínűbb feltételezés (48).

Hill két részleges splenectomia során azt találta, hogy fehér és vörös gócok vannak a lépben, amelyek közül a fehérek az MRI képeken alacsony, a vörösek pedig magas jelű fokális eltérésnek felelnek meg (48). Szövettanilag mindkét megjelenésű góc Gaucher-sejtek halmazát tartalmazta, a jelintenzitásbeli különbséget az okozta, hogy a vörös gócokban tágult sinusoidok, vér, és fibrosis is ábrázolódtott, amely szignálfokozódást okozott.

Egy betegünk esetében (ZM) splenectomiára került sor haematuriát okozó lépmegnagyobbodás miatt, így alkalmunk nyílt a beteg lépének hisztológiai és makroszkópos vizsgálatára. A splenectomia előtt elvégzett MRI vizsgálat a lépben több apró, a T2 súlyozott felvételeken magas vagy alacsony jelű, valamint egy 6 cm-es és egy 8 cm-es inhomogén gócot mutatott. Makroszkóposan a 6800 gr nagyságú lépben sárgásfehér gócokat lehetett látni, az inhomogén elváltozásban vörös területekkel. Az MRI felvételekkel összevetve a fehér gócok, és a nagy inhomogén góc fehér részei a T2 súlyozott képeken alacsony szignálúak, a nagyobb inhomogén góc vörös részei a T2 súlyozott képen magas jelűek voltak. Szövettanilag az MRI képeken alacsony jelű terület Gaucher-sejteket tartalmazott, malignus elváltozást nem lehetett kimutatni. A magas szignálú részben vért tartalmazó tágabb erek, fibrosis látszott még a Gaucher-sejteken kívül.

A körülírt eltérések differenciálására azért van szükség, mert a Gaucher-kóros betegekben malignus tumorok, köztük a haematopoetikus rendszer daganatai az egészséges populációval összehasonlítva gyakrabban (22,37), Shiran (96) szerint 14,7x gyakrabban fordulhatnak elő, a carcinomák veszélye pedig 3,6x nagyobb. A lép biopsziájának kockázata a vérzésveszély miatt nagy, ezért a nem invazív vizsgálatoknak, így az MRI-nek nagy jelentősége lehet a benignus és malignus fokális eltérések elkülönítésében. Az MRI vizsgálat során a jóindulatú elváltozások a T2 súlyozott képeken alacsony, a malignusak pedig a T2 súlyozott képeken magas jelűek az oedema, necrosis miatt létrejövő T2 idő megnyúlás miatt (39,88). Az esetünk azt bizonyítja, hogy a lépben előforduló magas szignál nem jelent egyértelmű malignitást, mert általában tágult sinusoidokat tartalmazó Gaucher-sejt csoportról van szó. Amennyiben tehát Gaucher-kóros beteget vizsgálunk, és a góc alacsony T2 jelű, a benignitás egyértelmű. Amennyiben a góc magas jelintenzitású, szintén benignus gócról van szó nagy valószínűséggel, de mivel a malignus elváltozások pl. lymphoma, T2 szignálja is magas, indokolt ezen betegek szoros MRI kontrollja.

Vizsgáltuk, hogy betegeinkben, a májban és lépben látható gócos eltérések változtak-e a megfigyelési időszakban, és meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a nem kezelt betegeknél a T2 súlyozott képeken látható gócos eltérések nem növekedtek számban, vagy átmérőben, míg a kezelt betegcsoportban egy kivétellel ebben a tekintetben progresszió látható térfogatcsökkenés mellett. Ilyen megfigyeléssel az irodalomban nem találkoztunk. Lehetséges magyarázat, hogy az elváltozások jelen voltak, de MRI-vel nem voltak kimutathatók, csak a terápiára bekövetkező térfogatcsökkenés, a máj és lép parenchymájában bekövetkező jelintenzitás változás tette láthatóvá ezeket a gócos eltéréseket. Ez a megfigyelésünk ellentmond Lanir (60) megfigyelésének, aki azt találta, hogy a Gaucher-kóros betegek lépének T2 jelében nem volt különbség. Lanir azonban csak öt betegen végezte a vizsgálatot, és a képek minősége sem volt megbízható, magas volt a jel-zaj arány (60).

Egy betegen fordult elő a felső hasi régióban nyirokcsomó megnagyobbodás, amely a kezelésre megszűnt. Nem észleltünk vese, mellékvese, vagy hasnyálmirigy elváltozást.

A Gaucher-sejtek infiltrálhatják az alveolusok falát, a tüdő kisereit, az alveolaris teret és a nyirokcsomókat, így létrehozva a megbetegedés tüdőmanifesztációit, amelyek jóval ritkábban tapasztalhatók - különösen az 1. típusú Gaucher-kórban - mint a máj-, vagy lépérintettség (57,72,97). Leggyakrabban fibrosis jön létre, amely súlyosabb formában pulmonalis hipertenziót és cor pulmonale-t okoz. Kevés tanulmányban számolnak be a Gaucher-kóros betegek tüdejének HRCT vizsgálatáról (7,109). Anyagunkban 11 beteget vizsgálva két betegen lehetett HRCT-vel fibrosis jeleit kimutatni, ami arra utal, hogy a tüdő érintettsége jóval ritkább, mint a máj-, vagy a lépinfiltáció. A tüdő érintettségének jele az interlobularis septumok diffúz megvastagodása volt, illetve egy betegen a dorsalis tüdőterületeken kis részeket érintő tejüveg-homály is ábrázolódott. Tehát interstitialis és alveolaris érintettség egyaránt előfordult. Apró gócos elváltozást nem találtunk, de egy betegen az alsó lebenyében 2,5 cm nagyságú, éles kontúrú, fokális eltérést lehetett kimutatni, amely nem változott a követés ideje alatt. Az elváltozást benignusnak tartottuk, leginkább Gaucheromának felelt meg. Egy idős betegen emphysemát mutattunk ki, amelynek összefüggése az alapbetegséggel nem volt bizonyítható.

A tárolási betegségek közül a Gaucher-kór érinti leggyakrabban a csont-, és az ízületi rendszert (11,47,79). Irodalmi adatok szerint ezek gyakorisága 70-75 %, ezen belül a femur érintettsége közel 100%. A csontérintettség a mérsékelt osteopeniától az ízület teljes pusztulásáig eredményező, súlyos csontdestrukcióig terjedhet. Legalább három különböző folyamat hozza létre a Gaucher-kórban látható csontmanifesztációt: fokális eltérés, lokális

elváltozás és diffúz osteopenia. A fokális eltérést a Gaucher-sejtek akkumulációja következtében létrejövő thrombosis, érelzáródás és gyulladás okozza. A lokális elváltozás a csontdeformitásban és corticalis elvékonyodásban nyilvánul meg, és a csontvelő infiltráció okozhatja. A diffúz osteopenia háttérben fokozott csontresorpció és csökkent csontképződés állhat, amely a korrall növekedhet (107). A Gaucher-kórban bekövetkező csontelváltozások hisztopatológiájáról egyre pontosabb képünk van (62), azonban a csontokban lezajló patofiziológias folyamat részletei azonban nem tekinthetők tisztázottnak. Az általánosságban elfogadott, hogy a csont-, és csontvelő-elváltozások alapja a csontvelőben létrejövő Gaucher-sejtes infiltráció. A csontvelő kiszélesedése érelzáródást és compressiót okozhat, amely nyomásnövekedést eredményezhet a csontban. A ^{99m}Tc csontscan azonban azt bizonyítja, hogy a fokális és lokális csontelváltozások egy részében a vascularisatio növekedett (98), tehát nemcsak érelzáródás áll a háttérben. Nincs továbbá arra vonatkozó adat, hogy a Gaucher-sejtek direkt módon erosiót okoznának (107). Poll (83) a Gaucher-kór ritkán előforduló extraossealis manifesztációjáról írt közleményében megállapítja, hogy a lágyrész térfoglalás csontvelő erosióját okozza, és belülről kifelé haladó corticalis megszakadáshoz vezet. Egyes feltételezések szerint a Gaucher-sejtek parakrin effektorokkal kapcsolatba kerülve befolyásolják az osteoclast és osteoblast tevékenységet. Az osteoclast aktivitást befolyásolják az IL-1, IL-6 és TNF faktorok, amelyeket a monocyták és makrofágok is termelnek. In vitro kísérletek bizonyítják, hogy a glükocerebrozid makrofágokhoz való adása citokint szabadít fel, amely a csontfelszívódást stimulálja (78,98). Napjainkban már kitenyésztettek egy hosszú életű béta-glükocerebrozidáz deficiens egeret, amely megfelelő modell lehet a jövőben (63,102). Több biokémiai marker ismert, amelyeknek szerepe van a csontformálódás folyamatában. Gaucher-kóros betegekben vizsgálták a szérum Ca szintet, az immunoreaktív parathormont, a vizelet calcium szintet és a hydroxyprolynt, és szabályosnak találták (98). Ezek az adatok arra utalnak, hogy körülírt csontresorpciós folyamat zajlik, és nem az általános csont anyagcsere zavar áll a háttérben, azonban az is kimutatható, hogy az ESZT-ben részesülő betegekben szignifikánsan megnő pl. a vizelet hydroxyprolin, BMP és kollagén specifikus aminosav szint (13).

A csontvelő normális esetben minimális glükocerebrozidot tartalmaz. Gaucher-kórban ez akár százszorosára is emelkedhet, ezzel együtt természetesen a szabályos vörös-, vagy zsíros csontvelőtartalom is csökken. Tipikusan az axiális csontváz érintett, de a folyamat előrehaladtával a zsíros csontvelőt tartalmazó csontok is érintetté válnak, általában proximálistól distal felé haladva. Az epiphysisek gyakran megkíméltek.

A remodelláció típusos esete az Erlenmeyer-lombik deformitás, amely az esetek mintegy 80%-ában látható (31). Ez a femur distalis, vagy a tibia proximalis részét szimmetrikusan érinti, a metaphysis kiszélesedik, elvész a szabályos konkáv forma. Az Erlenmeyer-lombik deformitás azonban nemcsak a Gaucher-kórra jellemző, hanem pl. Pyle kórban, Niemann-Pick kórban, cranio-metaphysealis dysplasiában és osteopetrosisban is jelen lehet (69). A Gaucher-kóros betegek csontja szignifikánsan mész-szegényebb, mint egészséges kortársaiké (23). Ez a trabecularis és corticalis csontot is érinti, és lehet diffúz, vagy körülírt. Minkét eset növeli a törés kockázatát. Anyagunkban három beteg kivételével különböző súlyosságú Erlenmeyer-lombik deformitást lehetett kimutatni. Egy beteg kivételével osteopenia volt látható a rtg. felvételeken.

Osteosclerosis általában a Gaucher-kór súlyosabb formájában jön létre és infarctushoz társul. A nekrotikus csontvelőben létrejöhét disztrófiás calcificatio illetve az infarctus miatt a periosteum aktivitása megnő és ez csontújdonképződéshez vezet. Az osteosclerosis kezelésre nem változik, tehát maradó csontelváltozás.

Az osteonecrosis a csont krónikus infarktusanak eredményeképp jön létre (78), és a betegek mintegy 50%-át érinti (11,79). Bármely életkorban létrejöhét, de legjellemzőbb a második-harmadik évtized. Leggyakrabban a femurfejek régiójában jön létre, de érintett lehet a humerusfej, a csigolya is. Anyagunkban, egy betegben a kivizsgálás előtt femurfej necrosis miatt már megtörtént a TEP műtét, egy szintén nem kezelt betegben pedig a követési idő alatt alakult ki bal oldali femurfej necrosis.

A Gaucher-kóros betegek 30-40%-ában előfordul az ún. csontkrízis, amelynek fő tünetei: fájdalom, mozgáskorlátozottság, láz, bőrpír, leukocytosis (34). Mivel a tünetek az osteomyelitisével egyezők pseudo-osteomyelitisként, vagy asepticus osteomyelitisként is ismert a kórkép. Leggyakrabban gyermek-, és fiatal felnőttkorban jelentkezik, és a hosszú csöves csontokat, vagy a medenceövet alkotó csontokat, ritkábban a csigolyákat érinti (31,35,69). A fájdalmat az intramedullaris nyomásnövekedés feszítő hatása okozhatja. A patofiziológiai háttér nem tisztázott, feltételezések szerint a Gaucher-sejtek intramedullaris, extravascularis compressiót okoznak és ez a medullaris-corticomedullaris erek obstrukcióját okozza, ezáltal nagyobb területet érintő ischaemiás necrosis jön létre. A tünetek általában 1-3 hét alatt tüneti kezelésre (lázcsillapító, ágynyugalom, analgetikum, nem steroid gyulladáscsökkentő) csökkennek.

Számos vizsgálóeljárást dolgoztak ki a Gaucher-kóros betegekben látható csontelváltozások és azok súlyosságának vizsgálatára, beleértve a konvencionális rtg.

felvételt, computer tomográfiát, szcintigráfiát, denzitometriát és a mágneses rezonancia vizsgálatot. Ma már a legtöbb centrumban a Gaucher-kóros betegek kivizsgálására és követésére, a terápia hatásának le mérésére hagyományos rgt. vizsgálatot és MRI vizsgálatot végeznek, amelyet kiegészíthetnek az osteopenia mértékét meghatározó DEXA, vagy kvantitatív CT vizsgálatokkal. A hagyományos rgt. vizsgálat szerepe korlátozott. Nagy előnye, hogy könnyen hozzáférhető, az olcsó eljárásokhoz tartozik és alkalmas a betegség kiterjedésének, mintázatának meghatározására, a compacta megítélésére és patológiás törések kimutatására. Hátránya, hogy a csontvelő megítélésére alkalmatlan, az osteopenia mértéke is csak durván becsülhető meg, és ionizáló sugárzással jár.

Az MRI a csontvelő vizsgálatára tapasztalataink szerint is kiválóan alkalmas eljárás (45,90,91,105). A csontvelő érése folytán triglicerid rakódik le, tehát a vörös csontvelő zsíros csontvelővé konvertálódik. A vörös csontvelő 40%-a víz, 40%-a protein és 20%-a zsír, ezzel szemben a zsíros csontvelő kb. 80%-ban tartalmaz zsírt (105). A magas zsírtartalom következtében a T1 és T2 szignál is rövidül, így a felnőtt zsíros csontvelőben T1 és T2 súlyozott képeken magas jel látható. A Gaucher tárolási termékek kémiai elemzése azt mutatja, hogy 66% glükocerebrozidot, 6% koleszterolt, 17% foszfolipidet és 11% proteint tartalmaz. Tehát, ha a Gaucher-kóros betegekben a kóros sejtek elfoglalják a zsíros csontvelőt, ezzel csökken a T1 és T2 szignál, amely egynemű, vagy inhomogén lehet (26,45,60,90). Az idősebb gyermekek esetében a kornak megfelelő csontvelőképpel összehasonlítva lehet az infiltráció fokát megállapítani (71). Nagyobb gyermekek (10 év alatt) esetében ez a nagyobb arányú vörös csontvelő tartalom miatt pontatlan.

Az MRI lehet kvalitatív, semiquantitatív és kvantitatív. A kvalitatív eljárás során a T1 és T2 súlyozott coronalis síkú felvételeken figyeljük a jelintenzitás változást. Leggyakrabban a semiquantitatív módszert használják, mert ezzel az ESZT-re bekövetkező változás pontosabban követhető. Az alsó végtagot vizsgálva Rosenthal 11 pontos stádiumbeosztás alapján csoportosította a betegeket (90), Poll pedig 9 pontos szisztémát használt az infiltráció fokának le méréséhez (85). A csigolyatest discus hányadost véve alapul a stadizáláshoz, az egészségesekben az átlag 2,6 volt, a Gaucher-kórosokban pedig 1,0-1,23 (66).

Kvantitatív eljárást alkalmaztak Magdalni és munkatársai (68). A T1 relaxációs idő mérésével annak a femurfejben és femurnyakban mért változásából következtettek az ESZT-re bekövetkező változásra. További kvantitatív módszer a Mágneses Rezonancia Kvantitatív Chemical Shift Imaging (MRQCSI), amelynek alkalmazásával lehetőség van a csontvelő zsír frakciójának 5% hibahatárral történő meghatározására (29,51,91). A módszer alapja, hogy

kétféle képet készítünk. Az egyik normál spin echo sorozat akkor készül, amikor a zsírból és vízből származó szignál összeadódik, a másik, pedig amikor kivonódik egymásból, tehát a mágneses momentum ellentétes irányú. Általában a csigolyatestben történik a mérés, a két kép közötti különbség Gaucher-kóros betegekben kisebb, mivel csökkent a csontvelő zsírtartalma. Hátrány, hogy a legtöbb vizsgálóhelyen nem áll rendelkezésre megfelelő berendezés, software.

Centrumunkban hagyományos rtg. felvételeket készítettünk a betegekről, valamint MRI vizsgálat készült a femurokról, illetve a panaszos tájékokról. Nem állt rendelkezésünkre megfelelő software a QCSI alkalmazásához, így semiquantitatív eljárást alkalmaztunk, módosítva a Rosenthal féle és a Poll féle beosztást. A femur MRI képeket értékelve az infiltráció fokának meghatározása céljából 6 pontos stádiumbeosztást készítettünk úgy, hogy csak a femurt, és nem a teljes alsó végtagot vizsgáljuk. Ezzel a vizsgálati idő felére rövidíthető, viszont a csontvelő-érintettség a femur adott régióiban felmérhető, és az ESZT-re bekövetkező hatás kimutatható.

Ezen módszer alkalmazásával azt találtuk, hogy egy beteg kivételével minden Gaucher-kóros betegben infiltrált volt a csontvelő az alapkivizsgálás során. Súlyos, epiphysiseket érintő csontvelő infiltráció a betegek mintegy felében volt. Az infiltráció mértékére nem lehetett következtetni az Erlenmeyer-lombik deformitás, a compacta vastagság és az osteopenia alapján sem. Súlyos infiltráció előfordult minimális Erlenmeyer-lombik deformitás, megtartott compacta vastagság mellett is. Tehát mindenképpen MRI szükséges a betegek kivizsgálásában és kontrollálásában, mert ezzel felderíthető az ESZT-t igénylő, minimalis csonttünetekkel járó súlyos csontvelő infiltráció, amely a későbbiekben vezethet súlyos csonttünetekhez. Erre utal az a megfigyelésünk is, hogy a követés során egy kivételével azon nem kezelt betegekben alakult ki csonttörés, csontkrízis, destrukció, akikben súlyos epiphysiseket érintő csontvelő infiltráció volt.

A lép méret, májtér fogat és az infiltráció mértéke között nem találtunk összefüggést, tehát a viscerális szervek mérete alapján nem tudunk indirekt módon következtetni a csontvelő érintettségének mértékére.

ESZT-re a betegek többségében (kilencből 7 betegben) a csontvelő infiltrációjának mértéke 14-96 hónap (átlag 44 hónap) kezelésre csökkent, egy betegben változatlan maradt, egyben pedig súlyosbodott. Ez utóbbi esetben 91 hónapos kezelésre sem csökkent az infiltráció. Ennek oka lehet, hogy a beteg a kezelés közben terhes lett, és terhességét kiviselte.

Terk 32 kezelt beteg adatait elemezve 44%-ban talált 13-55 hónap alatt csontvelő infiltráció csökkenést (101). Rosenthal adatai szerint a 12 hónapos kontroll alkalmával tizenkettőből 3 betegben, a 42 hónapos kontroll során viszont már a betegek mintegy 70%-ában volt kimutatható javulás (92). Ez utóbbi esetben meg kell jegyezni, hogy a betegek nagy része 18 év alatti volt. Poll 9-72 hónapos ESZT-re (átlag 36 hónap) 63%-ban látott regressziót az infiltrációban a német adatokat értékelve (85). Poll és munkatársai legkorábban 9 hónap múlva, Terk pedig csak 13 hónap múlva figyelt meg terápiára bekövetkező javulást. Mindketten nagy dóziszú, azaz 120 NE/ttkg/hónap dózist alkalmaztak. Holland szerzők utalnak arra, hogy a csontvelő infiltrációban bekövetkező változás megfelelően érzékeny technikával (MRQCSI) még hamarabb kimutatható (67). Anyagunkban a legkorábbi javulást 14 hónap után 80 NE/ttg/hó mellett figyeltük meg. Tehát az a vélemény, amely szerint a csontvelőben jelentkező válasz lényegesen lassúbb, mint a visceralis szervekben jelentkező (10,47) nem teljesen tartható napjainkban, az ok feltehetően a megfelelően érzékeny technika alkalmazása.

Splenectomizált betegeinkben is létrejött csontvelő infiltráció javulás, ami egyezik Poll megfigyeléseivel, aki a splenectomizált betegek 86%-ában látott javulást (85). Terk viszont 32 ESZT-ben részesülő beteg végzett tanulmányában a splenectomizáltak nagy részében nem látott javulást a csontvelő infiltráció vonatkozásában (101). Alátámasztja saját megfigyelésünket az a teória, amely szerint több enzim jut a splenectomizáltakban a csontvelőbe és májba, így a csontvelői hatás kedvezőbb

Az MRI vizsgálat során az infiltráció mellett egyéb elváltozásokat is ki lehet mutatni. Hermann aktív csontvelő folyamatot tételezett fel, ha a csontvelőben a T2 súlyozott képen a szignál magas volt, míg a T1-en alacsony (45). Ennek pontos háttere nem tisztázott. Feltételezhető, hogy akut infarktus zajlik le, aminek következtében a csontvelőben oedema alakul ki, viszont mivel kis területet érint az elváltozás, nem alakulnak ki a csontkrízisre jellemző tünetek. Az elváltozás nem is jár minden esetben fájdalommal. Betegeink tartós követése során két ESZT-vel kezelt betegben láttunk ilyen elváltozást. Itt emeljük ki a STIR szekvencia jelentőségét. Ennek során az inverziós időt megfelelően kiválasztva elnyomjuk a zsírból származó jeleket, így az oedemához társult magas szignál jobban szembetűnik, biztosabban tudunk nyilatkozni az aktivitásról.

A hagyományos rtg. felvételek szerepe a Gaucher-kóros betegek vizsgálatában korlátozott, de napjainkban is van jelentősége. Segítségével a szövödmények egy része, például törések, destrukció jól megítélhető. A csont remodelláció felmérésében is segít (47).

Felnőtt betegeinkben nem tapasztaltunk lényeges változást ESZT hatására a rtg. felvételeken, aminek oka feltehetően az, hogy a trabecularis csont 25%-a, a corticalis csontnak viszont csak 3-8%-a cserélődik évente (78). A kombinált compacta vastagság sem változott a megfigyelési idő alatt. A gyermekek esetében ezek a folyamatok jóval gyorsabbak, ezért lehetett a két fiúgyermek súlyos csontelváltozásainak ESZT-re bekövetkező javulását már 2-3 éven belül a hagyományos rtg. felvételeken ábrázolni. Érdekes viszont, és nem teljesen magyarázható, hogy a csigolyák remodellációja miért lassúbb, és csak részleges hosszú ESZT-re is.

A nem kezelt betegek közül MRI-vel bal oldali femurfej necrosist lehetett kimutatni az egyik kontroll alkalmával, ezt a rtg. felvétel nem ábrázolta.

Korábbi megfigyelések szerint a kezelt betegeinkben már az első évben szignifikánsan csökken a csontkrízis, osteonecrosis (10,12). Két ESZT-ben részesülő betegünkben négy alkalommal a kezelés megkezdése után 3-4 évvel alakult ki csontkrízis. Ennek oka feltehetően az volt, hogy a dózist finanszírozási nehézségek miatt egy év elteltével csökkentenünk kellett, és az addig javuló csontinfiltráció, illetve csonttünetek rosszabbodtak.

Az enzim dózisének nagysága és az adagolás módja még napjainkban sem egységes, így az enzim hatásának lemerése heterogén betegcsoportokban történik. A centrumok egy része a heti háromszori 1,15-2,5 NE/ttkg dózist alkalmazta. Zimran nem talált különbséget a hatásban a heti 3x 2,5 NE/ttkg, a 15 NE/ttkg/2 hét és a 30 NE/ttkg/hó dózisek között (113). Általánosnak tekinthető, hogy az a vélemény (35,53,111) hogy a „low dose high frequency” terápiára jó visceralis válasz alakult ki, de a csontvelőben, csontokban nem jön létre számottevő javulás. Annak, hogy a kis dózis alkalmazását többen kipróbálták, az oka, hogy az enzimkezelés igen költséges eljárás. Belmatoug 45 betegben 60 NE/ttkg/két hét adagolást alkalmazva jó csontvelő infiltráció csökkenést, a hepato-, splenomegalia regresszióját és a 42 hónapos kontroll során már a csontok mineralis részében is lényeges javulást mutatott ki (12). Rosenthal két évig 60 NE/ttkg/két hét után 9 hónapig 30 NE-t alkalmazott, majd ezt 15 NE-re csökkentette. Ezzel a módszerrel már 6 hónap múlva a csontvelő érintettségének regresszióját, 2-4 év múlva a mineralis fázisban is javulást (92). Abban napjainkban egységes az álláspont, hogy a kéthetenkénti 2,3 NE/ttkg kevés az adekvát válaszhoz (35,111). Az ajánlott adag 15-60 NE/ttkg/két hét. Amerikai, dán, spanyol, német beteganyagokon tett megfigyelések azt mutatják, hogy a csontvelőválaszban hosszú távon nincs lényeges eltérés a közepes és nagy dózis között (86,113). Kétségtelen azonban, hogy a kezdeti nagy dózisú terápiára a válasz jobb, tehát ajánlott az első időszakban nagyobb dózist alkalmazni, és később közepesre áttérni, különösen a splenectomizált betegeinkben és azokban, akiknél kifejezettek a tünetek.

Csontkrízisben a hagyományos csontfelvételek negatívak az első tünetek jelentkezésekor, viszont a csontscan-en 'hideg' foltok mutathatók ki (30,36,55,110). A tünetek után 4-6 héttel a periosteum elevációját lehet megfigyelni, az izotópvizsgálat ilyenkor már akkumulációt jelez. A hagyományos rtg. felvételeken lysis, destructiót, foltos denzitást hónapokkal később lehet látni, amikor a panaszok megszűntek, vagy csökkentek. Az MRI vizsgálat során a tünetek jelentkezésekor azonnal lehet eltérést észlelni. A csontvelőben és lágyrészekben T1 súlyozott képen alacsony, a T2 súlyozott MRI képeken magas jel látható, amely oedemára utal. Megjelenését magyarázhatja, hogy nagyobb artéria elzáródása miatt reperfüzió vagy következményes folyadék akkumuláció jön létre (60). A T1 és T2 súlyozott képeken magas szignál extracelluláris methaemoglobin jelenlétére utal (49).

Beteganyagunkban, négy betegben, hat alkalommal jött létre a leukocytosissal, lázzal, bőrpírral, fájdalommal, mozgáskorlátozottsággal járó tünetegyüttes. Két esetben a comb, két esetben a tibia, egy esetben a symphysis, egyben pedig a bal humerus régiójában látszott az eltérés. A betegek közül háromban kisgyermekkorban splenectomia történt, kettő csökkentett dózisú ESZT kezelés alatt állt. A klinikum alapján egyaránt felvetődött csontkrízis, és a Gaucher-kórban gyakran előforduló osteomyelitis is, amelynek elkülönítése a terápia szempontjából alapvető fontosságú volt. A hagyományos rtg. felvételek nem mutattak eltérést. Az MRI vizsgálat során egy kivételében minden esetben, a csontvelőben magas szignált lehetett látni a T1 és T2 súlyozott képeken, ami extracelluláris methaemoglobinra jellemző. Egy betegben subperiostealis haematómát észleltünk. A környező izmokban oedema volt, illetve locoregionalisan megnagyobbodott nyirokcsomók látszottak. Akikben MRI-vel ki lehetett mutatni a csontkrízisre specifikus vért mutatni, a diagnózis csontkrízis volt, amelyet a kórlefolyás is igazolt. A kezelt betegek emelt dózisú enzimterápiára gyors javulást mutattak. Megfigyeléseink szerint MRI-vel nem invazív módon lehet pontos diagnózishoz jutni, és csak egy betegben volt szükség biopsziára. A hagyományos rtg. felvételeknek nem volt értéke a csontkrízis diagnosztikájában, mivel negatívak voltak a tünetek idején. A három hónappal később végzett rtg. mutatott csak eltérést.

A splenectomizált betegek adatainak értékelése több fontos megállapítást tesz lehetővé. Irodalmi adatok mellett szólnak, hogy splenectomizált betegekben a csonttünetek jóval súlyosabbak (5,59,89), mivel a lép hiányában a glükocerebrozid főként a csontokban és a májban rakódik le. Saját tapasztalataink szerint a splenectomizáltak közül azokban voltak súlyos csonttünetek, akiknél erre gyermekkorban került sor. Két kisgyermekkorban splenectomizált és jelenleg ESZT kezelésben részesülő betegünkben már a splenectomia után

röviddel több hosszú csöves csontban destrukció, lysis, patológiás fractura, a csigolyákban pedig compressziós törés volt kimutatható. Többször előfordult esetükben csontkrízis, amelynek tünetei az enzim adagjának emelésére javultak. Jelenleg ezek a betegek panaszmentesek, és a csontfelvételeken a súlyos deformitással járó csonttünetek drámai javulást mutatnak. Egy szintén gyermekkorban splenectomizált betegünkben májcirrhosis és 24-25 éves korban bal femurfej destrukció, L.I.-II. spondylodiscitis és a jobb tibia régiójában csontkrízis alakult ki. A felnőttkorban splenectomizált betegeinkben a csontvelő infiltráció az epiphysiseket nem érintette, fractura, csontkrízis, necrosis egyikükben sem jött létre a vizsgálati időszakban. Mindezek alapján elsősorban a gyermekkorban elvégzett splenectomia esetén lehet számítani súlyos csont-, illetve csontvelő elváltozásokra.

Az enzimszubsztitúciós kezelést általában jól tűrik a betegek, megszakításra ritkán kerül sor, így kevés közlemény található ebben a témában, és még kevesebb, amely a máj-, léptérfogat alakulását tárgyalja. A közlemények szerint a kezelés felfüggesztése felnőtt betegek esetében általában nem okoz problémát, esetleg a hematológiai és laboratóriumi paraméterek lassú romlásához vezethet, amelyet ESZT adásával korrigálni lehet (33,106). Ugyanezt láthatjuk a nemzetközi Gaucher Registry adatainak áttekintésével. Ezeket figyelembe véve egyik betegünk kórlefolyása egyedülállónak tekinthető az irodalomban. Azt tapasztaltuk, hogy 1 év ESZT után a kezelést megszakítva a máj-, és léptérfogat a kiindulási értéknél jóval nagyobb lett, a megszakítás után 4,5 évvel a kiindulási 3110 ml-es lép 6880 ml térfogatúvá vált és a csontvelő infiltráció is súlyosbodott.

Nehéz magyarázatot találni az ESZT felfüggesztése és a visceromegalia súlyosbodása között. Elstein közleményében 13 betegből 11 májtérfogata csökkent 8-50 hónappal a terápia abbahagyása után (33). Tízből hat beteg léptérfogata kisebb volt 8-44 hónappal az ESZT megszakítása után, és csak egy betegben volt jelentősebb lépvolume növekedés 20 hónap enzim kihagyás után (923 ml-ről 1423 ml-re). Ezek az adatok és saját megfigyeléseink azt sugallják, hogy nincs direkt összefüggés a visceromegalia és az ESZT megszakítás hossza között. Szimptomás Gaucher-kóros betegekben a glükocerebrozidáz aktivitás csökkent. A reziduális enzimaktivitás kontrollálhatja a betegség progresszióját az ESZT-ben nem részesülő betegekben. Lehetséges magyarázatként szolgálhat, hogy a külső enzim által létrehozott lipid bomlástermék a mutáns glükocerebrozidázt kódoló gént gátolja néhány betegben, ami az egyébként is alacsony reziduális enzimaktivitást tovább csökkenti. Ez robbanásszerű progressziót válthat ki a megbetegedés alakulásában. Bármilyen mechanizmus,

megfigyeléseink azt sugallják, hogy az ESZT megszakítása egyes esetekben a máj-, és léptérfogat kifejezett, olykor splenectomiát igénylő progressziójához vezethet.

6. Új megállapítások és következtetések:

1. A hasi MRI vizsgálatokkal azt találtam, hogy a Gaucher-kóros betegek többségében különböző mértékű máj-, és lépmegegyobbodás van. Szöveti vizsgálatokkal bizonyítottuk, hogy a betegek lépében látható góc magas T2 szignálja nem jelent egyértelmű malignitást, így esetükben kontrollálás elegendő.
2. Gaucher-kóros betegekben a csontvelő infiltráció igen gyakori, amelynek mértékére a rgt. felvételeken látható osteopenia, az Erlenmeyer-lombik deformitás, a compacta vastagság, vagy az egyéb csontelváltozások alapján nem lehetett következtetni. Mivel a rgt. felvételek a csontvelő infiltráció mértékéről nem adnak információt, a betegség súlyosságának vonatkozásában alulértékelhet, mindig MRI vizsgálatot kell végezni. Ha ezen súlyos fokú infiltráció látszik, akkor ESZT kezelést kell indítani, hogy a későbbiekben esetleg bekövetkező súlyos csontkomplikációk megelőzhetőek legyenek.
3. A lépeltávolításon átesett betegcsoportban végzett vizsgálatunk arra utalnak, hogy a gyermekkorban elvégzett splenectomia következtében a máj kifejezett megegyobbodása és súlyos csontkomplikációk várhatóak. Minél korábban került sor a lép eltávolítására, annál hamarabb jelentkezhetnek a súlyos csontkomplikációk.
4. MRI-vel pontosan megadható a máj-, és léptérfogat, illetve ennek terápiaira bekövetkező szignifikáns csökkenése, amelynek üteme a kezelt betegekben első években kifejezettebb volt. A splenectomizáltak májtérfogat csökkenése meghaladta a nem splenectomizáltakét. A csontvelő infiltrációja a betegek többségében javult, amelyet az általunk kidolgozott, semiquantitatív MRI vizsgálatokkal jól lehetett követni.
5. A hagyományos rgt. felvételeken a csontok remodellációját gyermekekben jól lehet szemléltetni, viszont a felnőttek rgt. felvételein nem látható lényeges javulás, amely azok lassúbb csont anyagcseréjével magyarázható.
6. Az ESZT hatásának dóziszfüggőségére utal, hogy csontkrízisben az alkalmazott nagyobb dózis mellett a tünetek hamar csökkentek, valamint, hogy emelt dózis mellett a máj-, és léptérfogat progressziója visszafordítható.
7. Vizsgálataink arra is utalnak, hogy a nem kezelt felnőtt betegekben nem várható a visceralis szervekben lényeges változás, viszont a súlyos fokú, epiphysiseket is érintő infiltráció esetén számítani lehet a csonttünetek romlására.

8. Az esetek többségében az MRI vizsgálat elegendő a csontkrízis és az osteomyelitis differenciálására, nem szükséges biopszia. A rtg. felvételek viszont nem alkalmasak a diagnózisra, nem mutattak eltérést csak hetekkel-hónapokkal a tünetek jelentkezése után, amikor a panaszok már csökkentek.
9. Egyik betegünk esete irodalmi ritkaság, mivel az ESZT megszakítása után a kezelés előtti mértéket jóval meghaladó progresszió következett a visceralis szervekben és a csontvelőben. Az ESZT megszakítása tehát egyes esetekben a betegség rebound-szerű rosszabbodásához vezethet.
10. Megfigyeléseik alapján összefoglalva megállapítható, hogy az MRI nélkülözhetetlen a Gaucher-kóros betegek kivizsgálásában, az ESZT indikációjában, a terápia hatásának lemérésében, és a betegek állapotának nyomon követésében.

7. Irodalomjegyzék:

1. Achord DT, Brot FE, Bell CE et al: Human beta-glucuronidase: in vivo clearance and in vitro uptake by a glycoprotein recognition system on reticuloendothelial cells. *Cell* 1978; 15:269-278
2. Aderka D. et al: Fatal bleeding from esophageal varices in a patient with Gaucher's disease. *Am J Gastroenterol* 1982; 77/11:838-839
3. Aerts JMFG, Boot RG, Renkema GH et al: Proinflammatory cytokines and the pathogenesis of gaucher' disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *Q J Med* 1997; 90:19-25
4. Alterini R, Rigacci L, Stefanacci S: Pseudo-Gaucher cells in the bone marrow of a patient with centrocytic nodular non-Hodgkin's Lmphoma. *Haematologica* 1996; 81:282-283
5. Ashkenazi A, Zaizov R, Matoth Y: Effect of splenectomy on destructive bone changes in children with chronic (Type I) Gaucher disease. *Eur J Ped* 1986; 145: 138-141
6. Aspetrand F, Charania B, Scheel B, Kolmannskog F et al: Focal changes of the spleen in one case of Gaucher disease-assessed by ultrasonography, CT, MRI and angiography. *Radiologe* 1989; 29:569-571
7. Aydin K, Karabulut N, Demirkazik F, Arat A: Pulmonary involvement in adult Gaucher's disease: high resolution CT appearance *Br J of Radiol* 1997; 70:93-95
8. Barton NW, Furbish FS, Murray GJ et al: Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Nat Acad Science, USA* 1990; 87:1913-1916.
9. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM et al: Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *New Engl J Med* 1991; 324:1464-1470.
10. Barton NW, Brady RO: Gaucher disease: Skeletal Responses to Enzyme Replacement Therapy. *Gaucher Clinical Perspectives* 1994; Sep: 8-11
11. Beighton P, Goldblatt J: Bone involvement in Gaucher disease. *Prog Clin Biol Res.* 1981; 95: 617-624.
12. Belmatoug N, Billette T: Skeletal response to enzyme replacement terapy of type 1 Gaucher disease: preliminary report of the French experience. *Seminars in Hematology* 1995; 32(1): 33-38
13. Bembi B, Zanatta M, Carrozzi M, Baralle F et al: Enzyme replacement treatment in type 1 and type 3 Gaucher's disease. *Lancet* 1994; 344: 1679-1682
14. Benbassat J, Bassan H, Milwidsky H. et al: Constrictive pericarditis in Gaucher's disease. *Am J Med* 1968; 44: 647-652.
15. Berrebi A, Wishnitzer R, Von-der-Walde V: Gaucher's disease: unexpected diagnosis in three patients over seventy years old. *Nouv Rev Fr Hematol* 1984; 26(3): 201-203
16. Beutler E: Gaucher disease. *Blood Rev* 1988; 2: 59-70
17. Beutler E: Gaucher's Disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 1354-1360.
18. Beutler E, Kay A, Saven A. et al: Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease. *Blood* 1992; 78: 1183-1189
19. Brady RO, Kanfer J N, Shapiro D: Metabolism of glucocerebrosides. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Com* 1965; 18, 211-215.

20. Brady RO, Pentchev PG, Gal AE et al: Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1974; 291: 989-993
21. Brady RO, Furbish FS: Enzyme replacement therapy: specific targeting of exogenous enzymes to storage cells. In Martonosi AN (ed.) *Membranes and Transport*. 1982; Vol 2. Pp 587-592. New York: Plenum Press.
22. Bruckstein AH et al: Gaucher's disease associated with Hodgkin's disease. *Am J Med* 1980; 68: 610-613.
23. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ et al: Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med* 1998; 158(16): 1754-1760
24. Correll PH, Karlsson S: Towards therapy of Gaucher's disease by gene transfer into hematopoietic cells. *Eur J Hematol* 1994; 53: 253-264.
25. Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillieres Clin Haematol* 1997; 10: 657-689
26. Cremin BJ, Davey H, Goldblatt J: Skeletal complications of type I Gaucher disease: the magnetic resonance features. *Clin Radiol* 1990; 41: 244-247
27. Czéh L, Mózes Gy, Benedek Sz. et al: In vitro bizonyított glukocerebrozidáz defektus: felnőttkori, non-neuronális típusú Gaucher-kór. *Orv Hetil* 1988; 129: 941-948.
28. Czigány A, Weisz M, Szöcs Gy. et al: Gaucher-kór és mozgásszervi vonatkozásai. *Orv Hetil*, 1986; 127: 2261-2264.
29. Dixon WT: Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology* 1984;153:189-194
30. Dolen GD, Berdon WE, Shapiro CR: „Cold bone scans” as a sign of a hemorrhagic infarcts of the spine in Gaucher's disease. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 514-516
31. Einhorn TA: *Managing orthopedic manifestations of Gaucher disease* Pawling, NY: Caduceus Medical Publishers, 1993; pp 1-14
32. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A: Withdrawal of enzyme replacement therapy in Gaucher's disease. *Br J Haematol* 2001; 113: 488-492
33. Elstein D, Hadas-Halpern I, Azuri Y, Abrahamov A. et al: Accuracy of Ultrasonography in assessing Spleen and Liver Size in Patients with Gaucher Disease: Comparison to Computed Tomographic measurements. *J Ultrasound in Medicine* 1997; 16: 209-211
34. Esplin JA: Overview: Gaucher disease. *Gaucher Clinical Perspectives* 1994; 2(Sep): 1-5
35. Esplin JA: Clinical effect of enzyme replacement therapy of Gaucher disease: review of various dosing regimens. *Seminars in Haematology* 1995; 32(3/1): 28-32
36. Farahati J, Trenn G, Mikolajewski VJ, Zander C et al: Use of Various Diagnostic Methods In a patient With Gaucher Disease Type I. *Clin Nucl Med* 1996; 21: 619 –625
37. Fox H, McCarthy P, Andre-Schwartz J. et al: Gaucher's disease and chronic lymphocytic leukemia. Possible pathogenic link between Gaucher's disease and B-cell proliferations? *Cancer* 1984; 54: 312-314
38. Grabowsky GA, Laslie N, Wenstrup R: Enzyme therapy for Gaucher disease: the first 5 years. *Blood Rev* 1998; 12: 115-133
39. Hahn PF, Weissleder R, Stark DD et al: MR imaging of focal splenic tumors. *AJR* 1988; 150: 823-827
40. Hanash SM, Rucknagel DL, Heidelberger KP et al: Primary amyloidosis associated with Gaucher' disease. *Ann Intern Med* 1978; 89: 639-641
41. Harvey PKP, Jones MC, Anderson EC: Pericardial abnormalities in Gaucher's disease. *Brit Heart J* 1969; 31: 603-606
42. Hayes RP, Grinzaid KA, Duffey EB. et al: The impact of Gaucher disease and its treatment on quality of life. *Qual Life Res* 1998; 7(6): 521-534

43. Hermann G, Goldblatt J, Levy RN, Goldsmith SJ et al: Gaucher's disease type 1: assessment of bone involvement by CT and scintigraphy. *AJR* 1986;147: 943-948
44. Hermann G, Wagner LD, Gendal E. et al: Spinal cord compression in type I Gaucher disease. *Radiol* 1989; 170: 147-148.
45. Hermann G, Shapiro RS, Abdelwahab IF. et al: MR imaging in adults with Gaucher disease type I: evaluation of marrow involvement and disease activity. *Skeletal Radiol* 1993; 22: 247-251.
46. Hermann G, Shapiro R, Abdelwahab FI, Klein M: Extraosseous extension of extension of Gaucher cell deposits mimicking malignancy. *Skeletal Radiol* 1994; 23: 253-256
47. Hermann G, Pastores GM, Abdelwahab IF et al: Gaucher disease assessment of skeletal involvement and therapeutic responses to enzyme replacement. *Skeletal Radiol* 1997; 26: 687-696
48. Hill SC, Damaska BM, Ling A. et al: The abdominal MRI findings in 46 patients with Gaucher disease. *Radiology* 1992; 184: 561-566
49. Horev G, Kornreich L, Hadar H. et al: Hemorrhage associated with 'bone crisis' in Gaucher disease identified by magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 1991; 20: 479-482.
50. James SP, Stromeyer FW, Stowens DW. et al: Gaucher disease: hepatic abnormalities in 25 patients. *Prog Clin Biol Res* 1982; 95: 131-142.
51. Johnson LA, Hoppel BE, Gerard EL et al: Quantitative Chemical Shift Imaging of Vertebral Bone Marrow in Patients with Gaucher Disease. *Radiology* 1992; 182: 451-455
52. Johnston CC jr, Slemenda CW, Melton LJ.III: Clinical use of bone densitometry. *N Engl J Med* 1991; 324: 1105-1109
53. Kaplan M, Mazur A: Growth in children with Type 1 Gaucher disease, treated with Ceredase. *Gaucher Clinical Perspectives* 1995; 3(1): 5-9
54. Kattlove HE, Williams SC, Gaynor E. et al: Gaucher cells in chronic myelocytic leukemia: an acquired abnormality. *Blood* 1969; 3: 379-390
55. Katz K, Horev G, Grunebaum M: The natural history of osteonecrosis of the femoral head in children and adolescents who have Gaucher disease. *J Bone Joint Surg* 1996; 78A: 14-19
56. Katz K, Mechlis-Frish S, Cohen I J et al: Bone scans in the diagnosis of bone crisis in patients who have Gaucher disease. *J Bone Joint Surg*, 1991; 73: 513-517
57. Kerem E, Elstein D, Abrahamov A. et al: Pulmonary function abnormalities in Type I Gaucher disease. *Eur J Res Dis* 1996; 9: 340-345
58. Kolodny EH, Ullman MD, Mankin HJ et al: phenotypic manifestations of Gaucher disease: clinical features in 48 biochemically verified type I patients and comment on type 2 patients. In Desnick RJ, Gatt S, Grabowski GA. (eds) *Gaucher disease: A Century of Delineation and Research*, 1982, pp 33-65 New York: Alan R. Liss.
59. Kyllermann M, Conradi N, Mannson JE, Percy AK et al: Rapidly progressive type III. Gaucher's disease identified by magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 1991; 20: 479-482
60. Lanir A, Hadar H, Cohen I, Tal Y et al: Gaucher disease: assessment with MR imaging. *Radiology* 1986; 161(1): 239-244
61. László A. et al: Leukocyte beta-glucosidase in a child with Gaucher' disease and his kindship. *Acta Paed Hung* 1984; 25: 237-240
62. Lee R, Yousem S: The frequency and type of lung involvement in patients with Gaucher disease. (Abstract) *Lab Invest* 1988; 58: 54A.

63. Liu Y, Suzuki K, Reed JD, Grinberg A et al: Mice with type 2 and 3 Gaucher disease point mutations generated by a single insertion mutagenesis procedure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2503-2508
64. Ludwig J: Current methods in autopsy practice. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 676-685, 1979
65. Lux Á, Vörös I: Hyperspleniával szövődött Gaucher-kór. *Orv Hetil* 1965; 106(29):1381-1383
66. Mass M, Poll LW, Terk MR: Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol* 2002; 75(1): 13-24
67. Maas M, Hollak CE, Akkerman E, Aerts JM et al: Quantification of Skeletal Involvement in Adults with Type I Gaucher Disease: Fat Fraction Measured by Dixon Quantitative Chemical Shift Imaging as a Valid Parameter. *AJR* 2002; 179: 961-965
68. Magdani S, Longo R., Ukmar M. et al: Bone marrow relaxation times in Gaucher disease before and after enzyme replacement therapy. *Eur Radiol* 1997; 7: 486-491
69. Mankin HJ, Doppelt SH, Rosenberg AE et al: Metabolic bone disease in patients with Gaucher's disease. In Avioli LV & Krane SM (eds) *Metabolic Bone Disease* 1982, pp 730-752. Philadelphia: WB Saunders Co.
70. Milkovits I, Gyarmat M: Gaucher-kór. *Gyermekgyógyászat* 1968; 19: 66-70.
71. Moore SG, Dawson KL: Red and yellow marrow in the Femur: Age-related Changes in Appearance at MR imaging. *Radiology* 1990;175: 213-223
72. Morimura Y, Hojo H, Abe M. et al: Gaucher's disease, type I (adult type), with massive involvement of the kidneys and lungs. *Virchows Arch* 1994; 425: 537-540
73. Mózes Gy, Pitlik E, Gohér Á: Felnőttkori, I. típusú Gaucher-kór esete. *Orv Hetil* 2000; 141: 669-673.
74. Myers B: Gaucher's disease of the lungs. *Brit Med J* 1937; 2: 8-10
75. Neudorfer O, Giladi N, Elstein D. et al: Occurrence of Parkinson's syndrome in Type I Gaucher's disease. *Quart J Med* 1996; 89: 691-694
76. O'Keefe D, Rosenthal DI: Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Gaucher's Disease. MRI and CT of the musculoskeletal system: a text-atlas. Baltimore: William és Wilkins, 130-138, 1992
77. Papadimitriou JC, Chakravarthy A, Heyman MR: Pseudo-Gaucher cells preceding the appearance of immunoblastic lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 454-458
78. Parfitt AM: Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *Journal of Cellular Biochemistry* 1994; 55: 273-286
79. Pastores GM, Einhorn TA: Skeletal complications of Gaucher disease: pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Hematol* 1995; 32 (1): 20-27.
80. Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ. et al: Bone density in Type I Gaucher Disease. *J Bone Mineral Res* 1996; 11: 1801-1807
81. Pastores GM, Miller A: Pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *Lancet* 1998; 352: 580-
82. Patterson MC, Horowitz M, Abel RB. et al: Isolated horizontal supranuclear gaze palsy as a marker of severe systemic involvement in Gaucher's disease. *Neurol* 1993; 43: 1993-1997
83. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Sarbia M. et al: Type I Gaucher disease: extraosseous extension of skeletal disease. *Skeletal Radiol* 2000; 29: 15-21
84. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Sarbia M. et al: Gaucher disease of the spleen: CT and MR findings. *Abdom Imaging* 2000; 25: 286-289

85. Poll WL, Koch J, Dahl S. et al: Magnetic resonance imaging of bone marrow changes in Gaucher disease during enzyme replacement therapy: first German long-term results. *Skeletal Radiol* 2001; 30: 496-503
86. Poll LW, Maas M, Terk MR, Roca-Espiau M et al. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. *Br J of Radiol* 2002; 75: 25-36
87. Pratt PW, Estern S, Serkocwa S: Immunglobulin abnormalities in Gaucher's disease. Report of 16 cases. *Blood* 1968; 31: 633-640
88. Rabushka LS, Kawashima A, Fishmann EK: Imaging of the spleen. CT with supplemental MR examination. *RadioGraphics* 1994; 14: 307-332
89. Rose JS, Grabowski GA, Barnett SH et al: Accelerated skeletal deterioration after splenectomy in Gaucher Type 1. Disease. *AJR* 1982; 139: 1202-1204.
90. Rosenthal DI, Scott JA, Barranger J. et al: Evaluation of Gaucher disease using magnetic resonance imaging. *J Bone Joint Surg* 1986; 68: 802-808
91. Rosenthal DI, Barton NW, McKusick KA et al: Quantitative imaging of Gaucher disease. *Radiology* 1992; 185: 841-845
92. Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ et al: Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. *Pediatrics* 1995; 96: 629-637.
93. Schoenfeld Y, Berliner S, Pinkgas J. et al: The association of Gaucher's disease and dysproteinemias. *Acta Haematol* 1980; 64: 241-243
94. Scullin DC jr, Shelburne JD, Cohen HJ: Pseudo-Gaucher cells in multiple myeloma. *Am J Med* 1979; 67: 347-352
95. Shiloni E, Bitran D, Rachmilewitz E. et al: The role of splenectomy in Gaucher's disease. *Arch Surg* 1983; 118: 929-932
96. Shiran A, Brenner B, Laor A. et al: Increased risk of cancer in patients with Gaucher disease. *Cancer* 1993; 72: 219-224
97. Smith RL, Hutchins GM, Sack GH et al: Unusual cardiac, renal, and pulmonary involvement in Gaucher's disease. *Am J Med* 1978; 65: 352-360
98. Stowens DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ. et al: Skeletal complications of Gaucher disease. *Med* 1985; 64: 310-322
99. Tamari I, Motro M, Neufeld HN: Unusual pericardial calcification in Gaucher's disease. *Arch Intern Med* 1983; 143: 2010-2011
100. Terk MR, Esplin J, Lee K, Magre G. et al: MR Imaging of Patients with Type 1 Gaucher's Disease: Relationship Between bone and visceral changes. *AJR* 1995; 165: 599-604
101. Terk MR, Dardashti S, Liebmann HA: Bone marrow response in treated patients with Gaucher disease: evaluation by T1-weighted magnetic resonance images and correlation with reduction in spleen and liver volume. *Skeletal Radiol* 2000; 29: 563-571
102. Tybulewicz VL, Tremblay ML, LaMarca ME, Willemsen R et al. Animal model of Gaucher's disease from targeted disruption of the mouse glucocerebrosidase gene. *Nature* 1992; 357: 407-410
103. Ulbing I, Pelle J, Varga T: Tünettségény, öt éve folyamatosan észlelt Gaucher-kór. *Orv Hetil* 109: 34-36
104. Vaccaro AM, Salvidi R, Tatti M. et al: Saposins and their interaction with lipids. *Neurochem Res* 1999; 24: 307-314
105. Vogler JB, Murphy WA: Bone marrow imaging. *Radiology* 1988; 168: 679-693
106. vom Dahl S, Poll LW, Haussinger D. Clinical monitoring after cessation of enzyme replacement therapy in M. Gaucher. *Br J Haematol* 2000; 110: 488-492

107. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb, Bembi B: Skeletal aspects of Gaucher disease. *Br J Radiol* 2002; 75(1): 2-12
108. Werling K, Lengyel G, Vallent K. et al: Felnőttkori Gaucher-kór esete. *Orv Hetil* 1992; 133: 2631-2634
109. Yassa NA, Wilcox AG. High resolution CT findings in adults with Gaucher's disease. *Clinical Imaging* 1998; 22: 339-342
110. Yosipovitch Z, Katz K: Bone crisis in Gaucher disease-an update. *Isr J Med Scin* 1990; 26: 593-595
111. Zaizov R, Frisch A, Cohen IJ: Lower-dose, high-frequency enzyme replacement therapy in children with type 1 Gaucher disease: experience at Scheinder Children's Medical Center of Israel. *Seminars in Hematology* 1995; 32(1): 39-44
112. Zidar BL, Hartstock RJ, Lee RE. et al: Pseudo Gaucher cells in the bone marrow of a patient with Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 533-536
113. Zimran A, Hollak CE, Abrahamov A. et al: Home treatment with intravenous enzyme replacement therapy for Gaucher disease: an international collaborative study of 33 patients. *Blood* 1993; 82: 1107-1109.

7.1 . A szerző értekezést megalapozó in extenso közleményei:

1. L.Maródi, R.Káposzta, **J.Tóth**, A.László: Impaired Microbicidal Capacity of Mononuclear Phagocytes from Patients with Type I. Gaucher Disease: Partial Correction by Enzyme Replacement Therapy. Blood 1995; 86 (12): 4645-4649 **IF: 9,745**
2. **Tóth J**, Szűcs F. Zs, Benkő K, Káposzta R, Péter M, Maródi L:Mágneses rezonancia vizsgálatok szerepe a Gaucher-kóros betegek csontelváltozásainak diagnosztikájában. Magyar Radiológia 2000; 74: 45-50
3. **Tóth J**, Benkő K, Szűcs F. Zs, Péter M, Maródi L:Hasi MR vizsgálatok szerepe az I. típusú Gaucher-kór diagnosztikájában. Magyar Radiológia 2000; 74: 106-110
4. **Tóth J**, Palicz A, Szűcs F. Zs, Péter M, Maródi L: Az MR vizsgálat szerepe a csontkrízis diagnosztikájában Gaucher-kórban. Magyar Radiológia 2001; 75: 121-126
5. Erdős M, **Tóth J**, Maródi L: Prezentációs jelek és tünetek Gaucher-kórban. Orvosi Hetilap 2002; 143: 2327-2335
6. **J. Tóth**, M Erdős, L. Maródi: Rebound Hepatosplenomegaly in Type 1 Gaucher disease. European Journal of Hematology 2003; 70: 125-128 **IF: 1,672**
7. Boda A, **Tóth J**, Erdős M, Nagy J, Maródi L: Több csont destruktív elváltozása 1. típusú Gaucher-kórban. Orvosi Hetilap 2003; 144: 625-628
8. **Tóth J**, Szűcs F.Zs, Benkő K, Maródi L: Enzimszubsztitúciós terápia Gaucher-kórban: az MRI vizsgálat szerepe a visceralis- és csontelváltozások monitorozásában. Orvosi Hetilap 2003; 144: 749-756

8. Köszönetnyilvánítás:

Köszönöm dr. Péter Mózés egyetemi tanár úrnak, volt intézetvezetőmnek, hogy elindított a radiológusi pályán és folyamatosan segítette munkámat.

Köszönöm témavezetőmnek, dr. Maródi László professzor úrnak, hogy felkeltette érdeklődésemet a választott téma iránt, tanácsokat és útmutatásokat adott, mindig biztatott.

Köszönöm a Radiológiai Klinika dolgozóinak, közvetlen munkatársaimnak a baráti légkört, amelyben dolgozhattam, és a segítségüket, amellyel munkámat támogatták.

Köszönöm az Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszék munkatársainak, hogy munkámat folyamatosan segítették.

Köszönöm dr. Dezső Balázs tanár úrnak a hisztológiai vizsgálatok elkészítésében és elemzésében nyújtott segítségét.