

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj87436>

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Глазные проявления болезни Гоше

Л.В. Коголева, Ю.А. Бобровская, С.В. Милаш

НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Болезнь Гоше — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, относящееся к группе сфинголипидозов. Данная патология вызвана дефицитом лизосомального фермента глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению его субстрата, глюкозилцерамида, в макрофагах и ведёт к поражению нервной системы, паренхиматозных органов, нарушению кроветворной системы. В литературе имеются единичные случаи описания поражения органа зрения в виде нарушения глазодвигательной функции, нарушения структуры стекловидного тела, сетчатки, роговицы, сосудистой оболочки, конъюнктивы. При диагностике данные клинические симптомы могут вызвать трудности в интерпретации и, возможно, в оценке эффективности заместительной терапии.

Изменения сетчатки при болезни Гоше мало изучены, но являются важным симптомом этого заболевания, который позволяет визуализировать и оценивать в динамике отложение субстрата в преретинальных и интратретинальных слоях. Вопрос оценки эффективности заместительной терапии по наличию поражения сетчатки в настоящее время остаётся открытым.

Представлено описание клинического случая глазных проявлений болезни Гоше у мальчика 10 лет. В результате комплексного офтальмологического обследования выявлены преретинальные изменения в виде беловатых фокусов в парамакулярной зоне, микроструктурные изменения в центральных отделах сетчатки по данным оптической когерентной томографии, умеренные изменения функций сетчатки по данным электроретинограммы, а также дефекты полей зрения и снижение световой чувствительности. Выявленные изменения свидетельствуют о нарушении обменных процессов в слоях сетчатки глаза, что приводит к формированию ретинальных фокусов (гошером). Неинвазивная визуализация данных отложений может помочь в оценке течения заболевания и эффективности заместительной терапии. Ведение пациентов с болезнью Гоше требует междисциплинарного подхода с обязательным привлечением офтальмолога.

Ключевые слова: болезнь Гоше; гошеромы; сетчатка; сфинголипидоз.

Как цитировать

Коголева Л.В., Бобровская Ю.А., Милаш С.В. Глазные проявления болезни Гоше // *Российская педиатрическая офтальмология*. 2021. Т.16, №4. С. 21–26. DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj87436>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj87436>

CASE REPORTS

Eye manifestations of Gaucher's disease

Ljudmila V.Kogoleva, Julija A.Bobrovskaja, Sergey V. Milash

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Gaucher's disease is a rare autosomal recessive disease that belongs to the group of sphingolipidoses. This pathology is caused by a lysosomal enzyme glucocerebrosidase deficiency, which leads to its substrate, glucosylceramide, accumulation in macrophages, and leads to damage to the nervous system, parenchymal organs, and the hematopoietic system. The literature reported isolated cases of vision organ damages such as oculomotor function disorders and violations of the structure of the vitreous, retina, cornea, choroid, and conjunctiva. During diagnosis, these clinical symptoms may cause interpretation and, possibly, substitution therapy evaluating difficulties. Retinal changes in Gaucher's disease are poorly understood, but they are an important symptom of this disease, which dynamically visualizes and evaluates the substrate deposition in the preretinal and intraretinal layers. The effectiveness of replacement therapy based on the presence of retinal lesions remains controversial.

Herein, presented the description of a clinical case of a 10-year-old boy with ocular manifestations of Gaucher's disease, a rare orphan disease. The comprehensive ophthalmological examination results revealed preretinal changes in whitish foci in the paramacular zone, microstructural changes in the central retina according to optical coherence tomography, and moderate changes in retinal functions according to electroretinogram, as well as visual field defects and decreased light sensitivity. The revealed changes indicate a violation of metabolic processes in the retinal layers of the eye, which leads to retinal foci (gusher) formation. Noninvasive visualization of these deposits helps assess the disease course and the substitution therapy effectiveness. The management of patients with Gaucher's disease requires an interdisciplinary approach with the mandatory involvement of an ophthalmologist.

Keywords: Gaucher's disease; gaucheromas; retina; sphingolipidosis.

To cite this article

Kogoleva LV, Bobrovskaja JuA, Milash SV. Eye manifestations of Gaucher's disease. *Russian pediatric ophthalmology*. 2021;16(4):21–26.

DOI: <https://doi.org/10.17816/rpoj87436>

Received: 09.11. 2021

Accepted: 25.11.2021

Published: 02.02.2022

В клинической практике детского офтальмолога бывают случаи, когда необходимо определить глазные проявления редких орфанных заболеваний и синдромов. Это требует знаний особенностей основного заболевания и офтальмологических проявлений. К таким заболеваниям относится болезнь Гоше.

Болезнь Гоше — орфанное заболевание, относящееся к группе сфинголипидозов. Частота встречаемости болезни Гоше составляет от 1:450 до 1:70000.

Заболевание названо в честь французского врача Филиппа Гоше, который первым описал его в 1882 году у пациента с массивной спленомегалией без лейкемии [1, 2]. Это хроническое прогрессирующее заболевание с варьирующим сроком манифестации и гетерогенностью клинических проявлений от бессимптомных до перинатально-летальных форм.

Данная патология является наиболее частой формой лизосомных болезней, при которой реализуется генетически детерминированный дефект лизосомального фермента бета-гликозидазы.

Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Причиной заболевания является мутация в гене GBA1, расположенном на хромосоме 1 (1q21). В гене GBA1 описано более 300 мутаций GBA. Очень редко болезнь Гоше также может быть вызвана дефицитом активатора GCase, сапозина С. [1, 3]. Мутация в указанном гене приводит к заметному снижению активности лизосомального фермента глюкоцереброзидазы, которая гидролизует глюкозилцерамид до церамида и глюкозы.

При дефиците фермента происходит накопление глюкозилцерамидов в лизосомах макрофагов и моноцитах ретикулоэндотелиальной системы. При этом формируются, так называемые, клетки Гоше.

При световой микроскопии клетки Гоше обычно увеличены, с эксцентрическими ядрами, конденсированным хроматином и цитоплазмой с неоднородным внешним видом «мятой папиросной бумаги». Клетки Гоше в основном проникают в костный мозг, селезёнку и печень, но они также проникают в другие органы и считаются основными факторами, влияющими на симптомы болезни [3–6].

Основными клиническими проявлениями являются гематологические нарушения (панцитопения), гепатоспленомегалия, скелетная патология, задержка роста, симптомы поражения ЦНС.

Редким клиническим проявлением является формирование псевдоопухолей (гошером), которые представляют собой скопления клеток Гоше с фиброзным компонентом [6].

Принятая в настоящее время классификация болезни Гоше основывается на времени манифестации и степени тяжести поражения нервной системы.

Выделяют 3 основных типа болезни Гоше:

1) ненейропатический тип; это самый частый тип заболевания, наиболее распространёнными симптомами

являются спленомегалия, гепатомегалия, костные и гематологические изменения;

2) острый нейропатический тип; он дебютирует в первое полугодие жизни, характеризуется тяжёлой прогрессирующей неврологической симптоматикой, часто приводящей к летальным исходам,

3) подострый нейропатический тип; характеризуется более поздним началом, неврологическая симптоматика появляется после висцеральных, костных и гематологических проявлений. Основными и ранними неврологическими его проявлениями являются глазодвигательные расстройства в виде косоглазия и (или) окуломоторной апраксии с нарушением саккадических движений глазных яблок, а также с нарушением вергенционных движений [6].

Поражение глаз, как правило, встречается реже и имеет различные клинические проявления.

Глазные особенности болезни Гоше включают помутнение роговицы, изменения стекловидного тела, преретинальные, субретинальные отложения. Описаны единичные случаи «коатсоподобного» синдрома, хронического увеита, отслойки сетчатки на фоне болезни Гоше. При проведении оптической когерентной томографии можно наблюдать гиперрефлективные преретинальные отложения между задним гиалоидным интерфейсом и слоем нервных волокон сетчатки в средней периферической и перимакулярной области, а также субретинальные отложения, которые коррелируют с более тяжёлым течением заболевания. Преретинальные отложения возникают из-за накопления глюкоцереброзида в гистиоцитах и могут коррелировать со степенью системной инфильтрации [3–6].

Редкость болезни Гоше и выраженный полиморфизм клинических проявлений нередко приводят к задержкам в диагностике. Для уменьшения необратимых проявлений необходима максимально ранняя диагностика и адекватная заместительная терапия [6].

Диагноз подтверждается выявлением дефицита активности глюкоцереброзидазы в лейкоцитах при биохимическом исследовании крови и путём идентификации дуаллельных патогенных вариантов в гене GBA1 [6].

Патогенетическим лечением болезни Гоше является пожизненная ферментная заместительная терапия рекомбинантной глюкоцереброзидазой при 1 и 3 типах заболевания, при 2 типе данная терапия неэффективна. Также можно использовать пероральные ингибиторы биосинтеза глюкозилцерамидов (миглустат или элиглустат) [5, 6].

Нами представлен клинический случай поражения сетчатки у ребёнка с болезнью Гоше 1 типа.

Мама ребёнка обратилась в детское консультативно-поликлиническое подразделение ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России для оценки зрительных функций и уточнения характера изменений на глазном дне, выявленных офтальмологом по месту жительства. Ребёнок мужского пола, на момент обращения возраст составлял 10 лет.

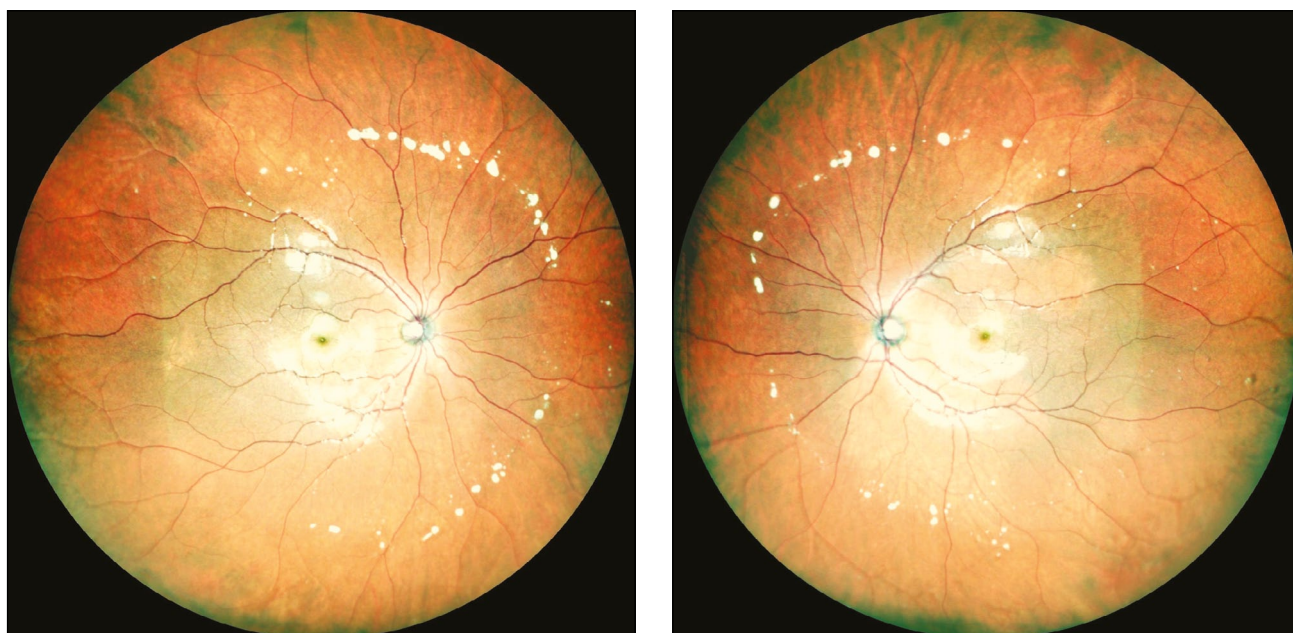


Рис. 1. OU преретинальные отложения на средней периферии глазного дна у пациента с болезнью Гоше.

Fig. 1. OU preretinal deposits in the middle periphery of the fundus in a patient with Gaucher disease.

Из анамнеза известно, что болезнь Гоше выявлена у ребёнка в возрасте 4 лет. Первыми симптомами заболевания были сплено- и гепатомегалия. Диагноз подтверждён с помощью оценки активности фермента β -D-глюкозидазы, которая была снижена в 3 раза по сравнению с нормой. С момента верификации диагноза ребёнок получает заместительную ферментную терапию.

Результаты проведённого нами офтальмологического обследования были следующие.

Острота зрения правого глаза с коррекцией составляла 0,9, левого глаза с коррекцией — 1,0. По данным авторефрактометрии, имеет место простой миопический астигматизм прямого типа.

Изменений переднего отрезка, а также оптических сред не выявлено.

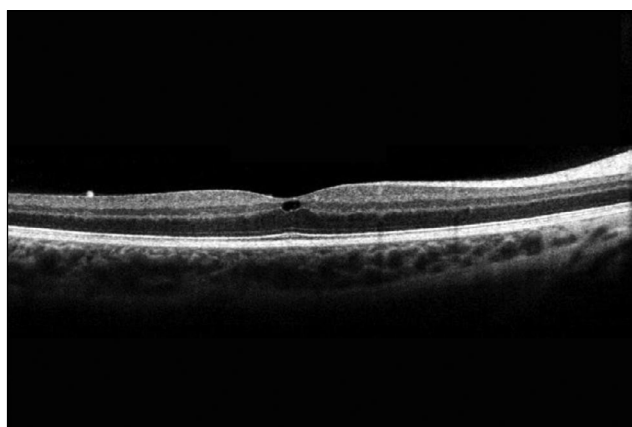


Рис. 2. Оптическая когерентная томограмма сетчатки OD, гипорефлективная полость на уровне внутренней сетчатки.

Fig. 2. Optical coherence tomogram of the retina OD, hyporeflective cavity at the level of the inner retina.

При офтальмоскопии на глазном дне выявлены преретинальные отложения молочно-белого цвета, размером около 0,2 диаметра ДЗН, расположенные на средней периферии, концентрично макуле, более выражено с носовой стороны (рис. 1).

С помощью оптической когерентной томографии на правом глазу в зоне фовеа выявлена микрокиста во внутренних слоях сетчатки, на левом глазу изменений сетчатки в центральных отделах не выявлено (рис. 2).

При проведении скана через зону субретинальных отложений, расположенных перимакулярно на средней периферии, за пределами сосудистых аркад, визуализируется дискретный гиперрефлективный фокус с чёткими границами, располагающийся в слое нервных волокон, проминирующий в сторону стекловидного тела и экранирующий более поверхностные структуры (рис. 3).

Для уточнения функциональной активности зрительного нерва и сетчатки проведены электрофизиологические исследования.

Зрительно-вызванные потенциалы на все три размера паттернов не изменены, что свидетельствует об отсутствии нарушения проведения возбуждения по зрительному пути.

Смешанная и ритмическая (фликер на 30 Гц) электроретинограммы были умеренно снижены, это говорит о признаках умеренного угнетения функций преимущественно периферических отделов сетчатки.

При проведении статической компьютерной периметрии выявлено снижение общей световой чувствительности, а также единичные абсолютные скотомы, расположенные парацентрально в 20–30° от точки фиксации

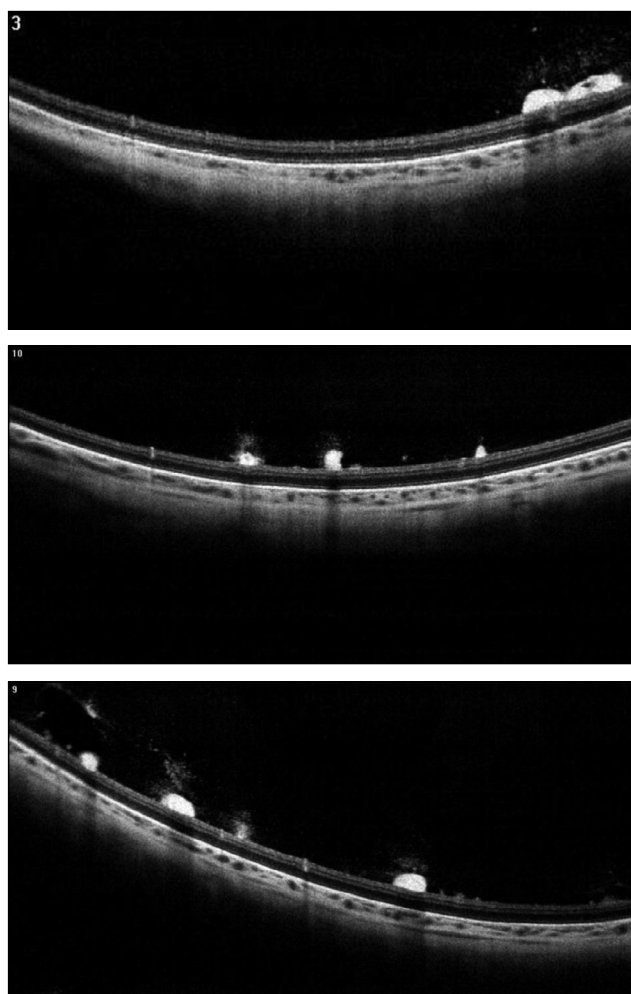


Рис. 3. OU Оптическая когерентная томограмма сетчатки в зоне дискретных отложений.

Fig. 3. OU Optical coherence tomogram of the retina in the area of discrete deposits.

(рис. 4), что свидетельствует о функциональных изменениях зрительного анализатора даже при минимальных изменениях на глазном дне и достаточно высокой остроте зрения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комплексное офтальмологическое обследование и использование современных методов визуализации позволили выявить микроструктурные изменения сетчатки у ребёнка с болезнью Гоше. Офтальмоскопически визуализируемые преретинальные фокусы, вероятно, являются очагами отложения клеток Гоше. Учитывая данные дополнительных методов исследования (периметрия, электроретинография), можно предположить негативное влияние обменных нарушений не только на нервную ткань, но также и на клетки нейроэпителия сетчатки.

Оценить взаимосвязь данных изменений с компенсацией заболевания и эффективностью заместительной терапии возможно только при длительном динамическом наблюдении пациента и наборе клинического материала при выявлении других случаев болезни Гоше.

Пациенты с болезнью Гоше, независимо от формы заболевания, обязательно должны находиться под динамическим наблюдением офтальмолога с проведением фоторегистрации глазного дна, проведением оптической когерентной томографии, электрофизиологических и психофизических методов исследования.

Включение офтальмологических осмотров в алгоритм обследования при болезни Гоше позволит вовремя оценить состояние органа зрения, а также, возможно, поможет скорректировать заместительную терапию.

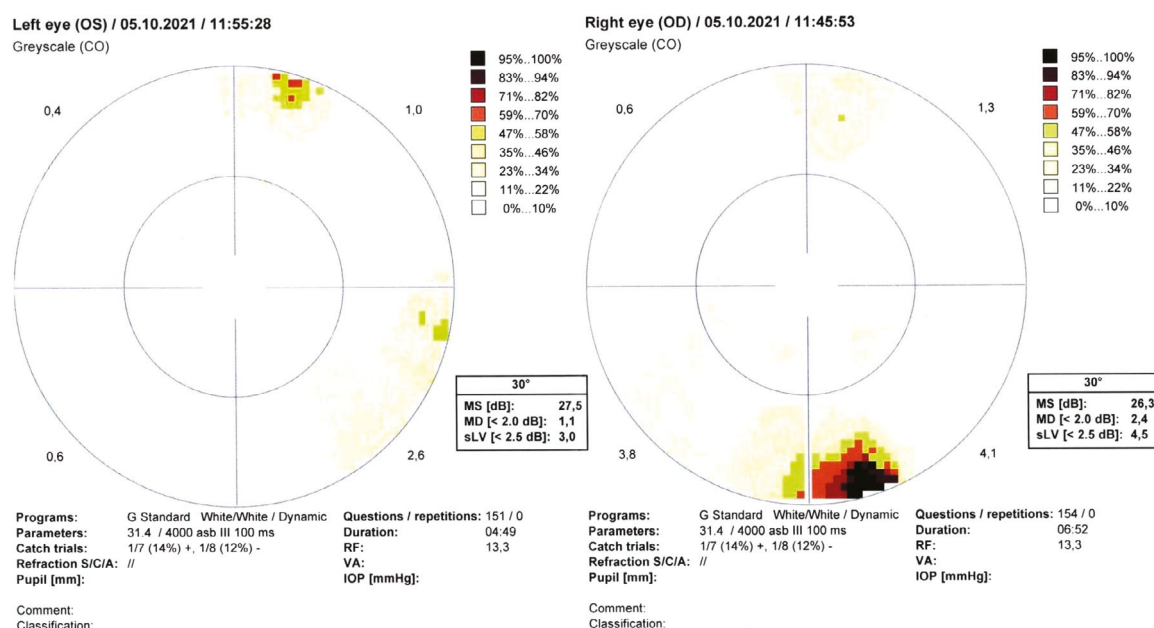


Рис. 4. Результаты статической периметрии в пределах 30° от точки фиксации.

Fig. 4. Results of static perimetry within 30° of the fixation point.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stirnemann J., Belmatoug N., Camou F., et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments // *Int J Mol Sci.* 2017. Vol. 18, N 2. P. doi: 10.3390/ijms18020441
2. Anand S., Kidd D., Hughes D. Photo Essay: Retinal Changes in Type 3 Gaucher Disease // *Neuroophthalmology.* 2018. Vol. 42, N 6. P. 402–403. doi: 10.1080/01658107.2017.1420084
3. Sawicka-Gutaj N., Machaczka M., Kulinska-Niedziela I., et al. The appearance of newly identified intraocular lesions in Gaucher disease type 3 despite long-term glucocerebrosidase replacement therapy // *Ups J Med Sci.* 2016. Vol. 121, N 3. P. 192–195. doi: 10.3109/03009734.2016.1158756

4. Jaime S., Dalmás M.F. [A case of Gaucher's disease associated with peripheral retinal ischemia] // *J Fr Ophtalmol.* 1989. Vol. 12, N 6–7. P. 461–463.
5. Hopf S., Pfeiffer N., Liesenfeld M., et al. A comprehensive monocentric ophthalmic study with Gaucher disease type 3 patients: vitreoretinal lesions, retinal atrophy and characterization of abnormal saccades // *Orphanet J Rare Dis.* 2019. Vol. 14, N 1. P. 257. doi: 10.1186/s13023-019-1244-9
6. Федеральные клинические рекомендации «Болезнь Гоше у детей». 2016. Режим доступа: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Bolezn-Goshe-u-detej-2016.pdf>

REFERENCES

1. Stirnemann J., Belmatoug N., Camou F., et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2). doi: 10.3390/ijms18020441
2. Anand S., Kidd D., Hughes D. Photo Essay: Retinal Changes in Type 3 Gaucher Disease. *Neuroophthalmology.* 2018;42(6):402–403. doi: 10.1080/01658107.2017.1420084
3. Sawicka-Gutaj N., Machaczka M., Kulinska-Niedziela I., et al. The appearance of newly identified intraocular lesions in Gaucher disease type 3 despite long-term glucocerebrosidase replacement therapy. *Ups J Med Sci.* 2016;121(3):192–195. doi: 10.3109/03009734.2016.1158756

4. Jaime S., Dalmás M.F. [A case of Gaucher's disease associated with peripheral retinal ischemia]. *J Fr Ophtalmol.* 1989;12(6-7):461–463.
5. Hopf S., Pfeiffer N., Liesenfeld M., et al. A comprehensive monocentric ophthalmic study with Gaucher disease type 3 patients: vitreoretinal lesions, retinal atrophy and characterization of abnormal saccades. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):257. doi: 10.1186/s13023-019-1244-9
6. Federal clinical guidelines. «Gaucher disease in children». 2016. Available at: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Bolezn-Goshe-u-detej-2016.pdf> (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

Коголева Людмила Викторовна, доктор медицинских наук; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2768-0443>

***Бобровская Юлия**, врач-офтальмолог детского консультативно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; адрес: Россия, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19; ORCID: <http://orcid.org/0000-00019855-2345>; e-mail: bobrula1980@mail.ru

Милаш Сергей Викторович, кандидат медицинских наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3553-9896>; eLibrary SPIN: 5224-4319; e-mail: sergey_milash@yahoo.com

AUTHORS INFO

Ljudmila V.Kogoleva, Dr of Med.Sci.; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2768-0443>

***Julija A.Bobrovskaja**, doctor-ophthalmologist, pediatric clinic; address: 14/19 Sadovaya-Chernogriazskaya street, 105062 Moscow, Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-00019855-2345>; e-mail: bobrula1980@mail.ru

Sergey V. Milash, MD, PhD, Cand. Sci. Med.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3553-9896>; eLibrary SPIN: 5224-4319; e-mail: sergey_milash@yahoo.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author