

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Andela Krstulović Opara i Dominik Ljubas

**UTJECAJ GAUCHEROVE BOLESTI NA GINEKOLOŠKO I  
REPRODUKTIVNO ZDRAVLJE ŽENA**

Zagreb, 2022.

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti, KBC Rebro, pod mentorstvom prof. dr. sc. Nadire Duraković. dr. med., spec. hematologije na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2021./22.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

CCL18 – C-C kemokinski ligand (engl. *C-C Motif Chemokine Ligand 18*)

CRP – C reaktivni protein

GB – Gaucherova bolest

GCza - glukocerebrosidaze

GlcCer - glukozilceramid

ICGG - Internacionalna kolaboracijska grupa za Gaucherovu bolest (engl. *International Collaborative Gaucher Group*)

KKS – kompletna krvna slika

OD – omjer izgleda (engl. *odds ratio*)

TNF- $\alpha$  – čimbenik tumorske nekroze- $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor- $\alpha$* )

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Gaucherova bolest .....	1
1.2. Patofiziologija i klinička slika .....	1
1.3. Dijagnostika i liječenje Gaucherove bolesti .....	3
2. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA .....	6
3. ISPITANICI I METODE .....	7
4. REZULTATI .....	8
5. RASPRAVA .....	14
6. ZAKLJUČAK .....	18
ZAHVALE .....	19
LITERATURA .....	20
SAŽETAK .....	25
SUMMARY .....	26

# 1. UVOD

## 1.1. Gaucherova bolest

Gaucherova bolest (GB) rijedak je autosomno recesivan genetski poremećaj. Gaucherova bolest najčešća je sfingolipidoza. Sfingolipidoze su lizosomske bolesti nakupljanja koje nastaju zbog nemogućnosti enzimatske razgradnje metabolita koji su bitne komponente staničnih membrana i regulatori različitih signalnih putova (1). GB prvi je opisao Philippe Charles Ernest Gaucher 1882. godine. U tkivima 32-godišnje žene, koja je umrla od kaheksije i masivne hepatosplenomegalije, opisao je abnormalne histiocite. Gaucher je zaključio da njegova pacijentica boluje od neoplazme slezene. Do danas je malignitet često prva dijagnoza koja se razmatra kada pacijent ima klasične kliničke znakove GB-a (2,3).

GB je rijetka bolest uzrokovana mutacijama gena GBA1, smještenog na kromosomu 1. Ova mutacija dovodi do sniženja aktivnosti lizosomskog enzima glukocerebrozidaze, što dovodi do nakupljanja njegovog supstrata glukozilceramida u makrofagima. Fenotip ove bolesti može varirati te su određena tri klinička oblika: tip 1 najčešći je i obično ne uzrokuje neurološka oštećenja, dok se tipovi 2 i 3 očituju neurološkim oštećenjem. (1). Učestalost bolesti je oko 1/40 000 do 1/60 000 rođenih u općoj populaciji, ali može doseći 1/800 rođenih u populaciji aškenaških Židova (1,4,5).

## 1.2. Patofiziologija i klinička slika

GB nastaje zbog mutacije u genu GBA1, koji se nalazi na kromosomu 1 (1q21) (1). Više od 300 mutacija opisano je u genu GBA1 (6). Mutacija dovodi do značajno smanjene aktivnosti lizosomskog enzima, glukocerebrozidaze (GCaza, također nazvana glukozilceramidaza ili kisela  $\beta$ -glukozidaza), koja hidrolizira glukozilceramid (GlcCer) u ceramide i glukozu. Vrlo rijetko, GB također može biti uzrokovan nedostatkom aktivatora GCaze, sapozina C (1). Zbog smanjene aktivnosti GCaze nakuplja se njen supstrat GlcCer u makrofagima i monocitima, pretvarajući ih u Gaucherove stanice. Pod svjetlosnim mikroskopom Gaucherove stanice, poznate i kao pjenasti makrofagi, tipično su uvećane, s ekscentričnim jezgrama i kondenziranim kromatinom te eozinofilnom citoplazmom izgleda "zgužvanog svilenog papira". Obzirom da je jezgra gurnuta na periferiju stanica, Gaucherove stanice imaju izgled prstena pečatnjaka, a

izgled zgužvanog papira daju agregati glukocerebrozidnih struktura u lizosomskom sustavu (1,2,7). Metaboličkim putevima koji nisu u potpunosti jasni, ali koji vjerojatno uključuju ceramidazu, glukozilceramid se pretvara u glukozilsfingozin (Lyso GL1). Razine glukozilceramida u serumu povišene su 5 do 10 puta, dok su razine glukozilsfingozina povišene preko 100 puta. Lyso GL1 daleko je najrašireniji sfingolipid u plazmi. Postoje dokazi da Lyso GL1 i njegovi lipidni metaboliti posreduju u staničnoj disfunkciji koja se zbiva u Gaucherovoj bolesti (2,8). Nedovoljan katabolizam glukozilceramida i nagomilavanje makrofaga ovim supstratom dovodi do visceralnih manifestacija GB. Sfingolipidi su uključeni u upalne i apoptotske procese (9,10), a glukozilceramid bi mogao imati izravne aktivacijske ili pojačavajuće učinke na funkciju makrofaga (10,11), vjerojatno zbog selektivne disregulacije kalcijevih kanala glukozilceramidom. Kod oboljelih, u plazmi se mogu pronaći povišene razine pojedinih pokazatelja aktivacije makrofaga, uključujući hitotriozidazu, CCL18, angiotenzin-konvertirajući enzim i katepsin S (10,12). Histološka ispitivanja pokazala su da su takve proupalne molekule kao što je čimbenik tumorske nekroze -  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), varijabilno povećane u nekim Gaucherovim stanicama slezene (10,13). Gaucherove stanice uglavnom infiltriraju koštanu srž, slezenu, jetru i pluća, ali također infiltriraju mnoge druge organe što je u konačnici glavni uzrok razvoja simptoma ove bolesti. Infiltracija organa Gaucherovim stanicama uzrokuje citopeniju, splenomegaliju, hepatomegaliju i koštane lezije (1,2). Koštana patologija objašnjava se akumulacijom GlcCer u Gaucherovim stanicama što dovodi do vaskularne kompresije koja je izvor nekrotičnih komplikacija. Koštane manifestacije uključuju koštane infarkte, avaskularnu koštanu nekrozu, litičke lezije, osteosklerozu, prijelome zbog osteopenije ili osteoporozе i rijetko akutni osteomijelitis (14). Teški nedostatak glukocerebrozidaze dodatno je povezan s neurološkim manifestacijama bolesti koje su povezane s nemogućošću razgradnje endogenih neuronskih glikosfingolipida u neuronopatskim tipovima 2 i 3 (15). Stanična ozljeda neurona u neuronopatskoj Gaucherovoj bolesti uzrokovana je izravnim toksičnim učincima bioaktivnih lipida (2). Također, nakupljanje Gaucherovih stanica u perivaskularnim prostorima u mozgu kod neuronopatskog oblika izaziva gliozu (16).

Tip I ili kronični neneuronopatski tip najčešći je oblik bolesti i od njega boluje oko 92% bolesnika. Najčešće se dijagnosticira oko 20. godine života. Ostatna enzimska aktivnost GCaze najveća je u ovom tipu. Incidencija je najveća u Aškenazi Židova. U toj populaciji čak 1 od njih 12 je nosilac (5,16). Tip 1 očituje se zaostajanjem u rastu ili astenijom u djece te kašnjenjem puberteta, hepatosplenomegalijom, hemoragijskom dijatezom i trombocitopenijom, promjenama na kostima (deformiteti, patološke frakture), promjenama na srcu ili plućima (kardiomiopatija, plućna fibroza, dispneja). Česte su epistakse i ekhimoze koje su uzrokovane

trombocitopenijom. Rendgenske slike pokazuju spljoštenje krajeva dugih kostiju, koje se opisuju kao deformacije po tipu Erlenmeyerove posude, i stanjenje korteksa (5,16). Umor je čest i na njega se žali oko 50% pacijenata. Zastoj u rastu vidljiv je u 34% djece. Splenomegalija može biti jedini znak GB i vidljiva je u više od 90% pacijenata. Može biti uzrok bolova u trbuhu (1). Rjeđe, može doći do infarkta slezene i vrlo rijetko do ruptуре slezene (1,17). Prevalencija žučnih kamenaca u GB je 32%, odnosno pet puta je veća nego u općoj populaciji. Analize žuči otkrivaju kolesterolske kamence i GlcCer (1,18). Krvarenja su rijetko teška i obično su povezana s trombocitopenijom (u 60%-90% slučajeva), a rjeđe s poremećajima koagulacije i s poremećajima trombocita (1,19). Česta su mukokutana krvarenja (krvarenje iz gingiva, menoragija, itd). Moguće je i postoperativno krvarenje ili krvarenje tijekom porođaja te spontani hematomi (npr. hematomi psoasa). Anemija je prisutna u 20-50% slučajeva i najčešće je umjerena. Leukopenija je rijetka (1).

Od tipa II boluje 1% pacijenata s GB. Ovaj tip je najrjeđi te je u ovom tipu enzimska aktivnost GCaze najniža. Bolest se dijagnosticira najčešće u dojenačkoj dobi. Očituje se pojavom organomegalije, rigidnosti, konvulzija i oštećenjem moždanog debla. Ovaj je tip bolesti progresivan i dovodi do smrti bolesnika do 2. godine (5,16,20).

Tip III bolesti ili subakutni neuronopatski čini 7% bolesnika s GB. Razvija se progresivna encefalopatija s okulomotornom apraksijom, epilepsijom i ataksijom uz znakove tipa I u djece i adolescenata (5,15). Bolesnici koji prežive do adolescencije mogu poživjeti još dugi niz godina (16).

### **1.3. Dijagnostika i liječenje Gaucherove bolesti**

Gaucherova bolest može se otkriti prilikom obrade pacijenata s pancitopenijom ili visceromegalijom. Gaucherove se stanice mogu identificirati u uzorcima biopsije tkiva, uglavnom koštane srži (tijekom ispitivanja splenomegalije ili citopenije) ili jetre (tijekom ispitivanja hepatomegalije ili abnormalnih jetrenih biokemijskih testova) (10). Sumnja na GB zahtijeva dijagnostičku obradu koja uključuje klinički pregled, laboratorijske pretrage (određivanje KKS, koagulograma, CRP-a, transaminaza, kisele fosfataze, hitotriozidaze), radiološke pretrage (ultrazvuk jetre i slezene, rendgensko snimanje skeleta, srca i pluća). Definitivnu dijagnozu moguće je postaviti jedino određivanjem aktivnosti enzima glukocerebrosidaze u leukocitima i fibroblastima te genskom analizom mutacija GBA gena specifičnih za GB (5). Aktivnost GCaze češće se određuje u leukocitima periferne krvi,

međutim moguće ju je odrediti i enzimskom analizom fibroblasta kultiviranih iz uzoraka biopsije kože. Potvrda i bolja karakterizacija bolesti mogu se naknadno pružiti molekularnom analizom ljudskog GBA1 gena (10).

Ostatna aktivnost enzima GCaze ovisi o vrsti mutacije u genu GBA1. Više od 400 mutacija opisano je u GBA1 genu, od kojih su najčešće c.1226A>G (N370S), c.1448T>C (L444P), c.84dup, c.115+1G> A ( IVS2+1G>A) i RecNciI (1,21). Mutacija N370S javlja se samo u bijelaca (10). Prisutnost mutacije c.1226A>G (N370S) u homozigotnom ili heterozigotnom stanju isključuje rizik od neuroloških simptoma i znakova bolesti, ali ne može predvidjeti ozbiljnost zahvaćenosti kostiju i visceralnih organa. Pacijenti homozigotni na mutaciju N370S mogu dugo ostati asimptomatski (1). Homozigoti za mutaciju L444P najčešće imaju neuronopatski oblik bolesti (10). Homozigoti za rijetku mutaciju c.1342G>C (D409H) očituju se karakterističnim oštećenjem srčanih zalistaka (1,22). Osobe koje nose dvije *nonsense* mutacije, koje dovode do potpunog izostanka aktivnosti glukocerebrozidaze, ne prežive perinatalno razdoblje (1,23).

Nije opravdano enzimsko nadomjesno liječenje bez dokazanog nedostatka aktivnosti glukocerebrozidaze ili potvrđene mutacije specifične za GB (5).

Trenutno postoje tri lijeka za GB i dva pristupa u liječenju: enzimska nadomjesna terapija (engl. *Enzyme Replacement Therapy, ERT*) i supstrat redukcijaska terapija (engl. *Substrate Reduction Therapy, SRT*). Princip ERT-a je nadomještanje GCaze koja nedostaje stanicama, posebno Gaucherovim stanicama. Devedesetih godina prošlog stoljeća koristio se enzim ekstrahiran iz ljudske placente (algluceraza), dok nije Genzyme SA razvio imiglucerazu, rekombinantnu GCazu (Cerezyme®, Sanofi-Genzyme). Imigluceraza se proizvodi pomoću stanica jajnika kineskog hrčka. Enzimi su deglikozilirani te su izloženi njihovi ostatci manozе kako bi ih receptori mogli vezati i omogućiti njihov prijenos u lizosome. U međuvremenu razvijeni su i drugi rekombinantni enzimi: velagluceraza (Vpriv®, Shire, odobrena 2010.) koja se proizvodi pomoću ljudskih fibroblasta. Male su razlike između imigluceraze i velagluceraze. Ovi lijekovi primijenjuju se intravenski (1). Imigluceraza se koristi kao enzimsko nadomjesno liječenje svih odraslih bolesnika s potvrđenom dijagnozom GB tipa I i III uključujući trudnice i djecu svih životnih dobi. Velagluceraza je također indicirana u bolesnika s potvrđenom dijagnozom Gaucherove bolesti tipa I osim u trudnica i djece mlađe od 4 godine (5).

Uobičajena početna doza imigluceraze je 60 U/kg tjelesne težine primijenjena jedanput svaka 2 tjedna. Takvo doziranje dovodi do poboljšanja hematoloških i visceralnih pokazatelja unutar 6 mjeseci terapije, a nastavak primjene ili zaustavlja napredovanje ili dovodi do poboljšanja koštane bolesti. Primjena malih doza od 15 U/kg tjelesne težine jedanput svaka 2



tjedna dovodi do poboljšanja hematoloških vrijednosti i organomegalije, međutim ne dovodi do poboljšanja koštanih parametara (24). Dosadašnja istraživanja upućuju na to da primjena lijeka Cerezyme ima pozitivan učinak na kontrolu ranije dijagnosticirane Gaucherove bolesti tijekom trudnoće. Najvjerojatnije lijek nije toksičan za plod, međutim malobrojne su studije koje bi to mogle potvrditi ili opovrgnuti. U česte nuspojave ubrajaju se dispneja, kašalj, reakcije preosjetljivosti, urtikarija, angioedem, pruritus i osip. Manje česte nuspojave su omaglica, glavobolja, parestezije, tahikardija, cijanoza, hipotenzija, povraćanje, mučnina, grčevi u abdomenu, proljev, artralgiya , vrućica, tresavica te nelagoda, žarenje ili oticanje na mjestu primjene infuzije (24).

Cilj supstrat redukcijske terapije (SRT) jest smanjiti višak staničnog GlcCer smanjenjem njegove proizvodnje. Miglustat (Zavesca®, Actelion) je inhibitor GlcCer sintaze koji smanjuje biosintezu GlcCer u Gaucherovim stanicama. Koristi se za liječenje blage do umjerene GB kada ERT nije prikladan (1,25). Miglustat je učinkovit u pogledu smanjenja veličine jetre i slezene te smanjenja razine hitotriozidaze, međutim njegov učinak na hematološke parametre je ograničen i poboljšanje traje dulje. Očekuje se poboljšanje anemije nakon 24 mjeseca i malo poboljšanje trombocitopenije. Miglustat se primjenjuje oralno u preporučenoj dozi od 100 mg, tri puta dnevno. Doza se na početku terapije uobičajeno postupno povećava kako bi se poboljšala tolerancija lijeka. Miglustat može izazvati nuspojave (proljev, gubitak težine, drhtanje ruku ili moguća periferna neuropatija) koje se uglavnom povlače smanjenjem doze ili prekidom liječenja. Važno je naglasiti da je miglustat lijek druge linije koji se primjenjuje kada pacijent više ne prihvaća i ne podnosi ERT. Strogo je kontraindiciran tijekom trudnoće, a metode kontracepcije moraju koristiti i pacijenti i pacijentice. Do danas nije utvrđeno da miglustat ima bilo kakav učinak na neurološke simptome u tipu 3 GB, unatoč činjenici da prolazi krvno-moždanu barijeru (1).

Posljednjih godina je odobren i u Republici Hrvatskoj dostupan eliglustat (Cerdelga®, Genzyme) koji snažno i specifično inhibira GlcCer sintetazu, te prema podacima iz kliničkih ispitivanja ali i postmarketinškog praćenja nema značajnijih gastrointestinalnih nuspojava, što je bilo zabilježeno kod primjene miglustata. Metabolizam lijeka je ovisan o CYP2D6 citokromu te se ne može koristiti u bolesnika koji imaju ultra brzi metabolizam CYP2D6 ili kod kojih metabolizam tog citokroma nije odrediv.

## 2. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA

Ovaj rad je istraživački rad koji je za opći cilj imao prikazati učestalost pojedinih komplikacija i poteškoća s kojima se susreću pacijentice koje boluju od GB koja se po definiciji ubraja u rijetke bolesti. Incidencijom manjom od 5 pojedinaca na 10 000 stanovnika rijetke bolesti predstavljaju veliki teret, kako za liječnika, tako i za oboljelog. S profesionalne strane, rijetke bolesti, a time i GB, zbog malog broja oboljelih i atipičnih kliničkih manifestacija predstavljaju izazov u kliničkom radu liječnika. Stoga je praćenje epidemiologije, simptoma i tegoba koje proizlaze iz rijetkih bolesti bitno za bolju kvalitetu zdravstvene skrbi. S položaja pacijenta, nedovoljna količina informacija o njegovoj bolesti može uvjetovati manju ili nedovoljno kvalitetnu medicinsku skrb. Ginekološko zdravlje u GB i drugim bolestima nakupljanja, često je kontroverzno, bez jasnih znanstveno utemeljenih zaključaka. U RH i susjednim zemljama je spomenuti problem posebno izražen, zbog nedovoljnih financijskih i ljudskih resursa za sustavno praćenje rijetkih bolesti, njihovih simptoma i kreiranje te implementaciju kliničkih smjernica u svakodnevnom radu. S ciljem ostvarivanja pomaka u spomenutim problemima, određeni su sljedeći specifični ciljevi:

- procjena učestalosti nepravilnog menstrualnog krvarenja, neredovitosti menstrualnog ciklusa i problema sa zanošenjem u pacijentica oboljelih od GB
- procjena učestalosti intrapartalnih i peripartalnih komplikacija (spontanog pobačaja, prijevremenog porođaja, postpartalnih komplikacija i komplikacija hemostaze)
- procjena utjecaja GB na psihološki aspekt trudnoće i ostvarivanja majčinstva
- procjena učinka terapije na potrebu za transfuzijom eritrocita i/ili trombocita, pogoršanje anemije i/ili trombocitopenije te pojavu krvarenja tijekom i nakon trudnoće
- procjena povezanost između problema s krvarenjem prije trudnoće s pogoršanjem anemije i/ili trombocitopenije te potrebe za transfuzijom eritrocita i/ili trombocita
- procjena povezanost anemije i/ili trombocitopenije te krvarenja prije, tijekom i nakon trudnoće
- odrediti razlike u krvarenju, anemiji i/ili trombocitopeniji između pacijentica koje su prijavile ili nisu prijavile probleme sa zanošenjem
- postoji li poveznica anemije i/ili trombocitopenije s dismenorejom (neovisno o paritetu i/ili gravidnosti ispitanica)

### 3. ISPITANICI I METODE

U istraživanju je sudjelovalo 26 ispitanica iz država teritorija srednje i jugoistočne Europe. Uključene su sve pacijentice oboljele od GB starije od 18 godina iz sljedećih država: Republike Hrvatske, Republike Slovenije, Republike Srbije, Bosne i Hercegovine i Republike Sjeverne Makedonije.

U istraživanju je korišten upitnik naziva Upitnik o ginekološkom i reproduktivnom zdravlju pacijentica s Gaucherovom bolesti. S obzirom na temu i karakter istraživanja postojala je teškoća pronalaska adekvatnog i validiranog upitnika kojim bi se provelo istraživanje. Upitnik koji je korišten preuzet je uz dopuštenje autora iz istraživanja slične tematike te proširen sukladno specifičnim ciljevima ovog istraživanja (26). Upitnik je izrađen u Google Forms obrascu te su ispitanice intervjuirane telefonski. Pacijentice iz Republike Hrvatske identificirane su i kontaktirane pomoću Bolničkog informacijskog sustava KBC Zagreb, gdje se liječe, a ostale su pacijentice kontaktirane uz posredovanje Hrvatske udruge oboljelih od Gaucherove bolesti.

Korištene su deskriptivne statističke metode (srednja vrijednost, proporcije). S obizorm na veličinu uzorka ( $N < 50$ ) korišten je Fisherov egzakti test. Razina statističke značajnosti iznosila je  $p=0,05$ . Prilikom obrade i analize podataka korišten je programski jezik R, v.4. 1. 1. Istraživanje je dobilo odobrenje Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

## 4. REZULTATI

Upitnik je ispunilo 26 ispitanica od čega 11 (42,31%) iz Republike Hrvatske, 6 (23,1%) iz Republike Srbije, 6 (23,1%) iz Republike Slovenije, 2 (7,7%) iz Bosne i Hercegovine te 1 (3,85%) iz Republike Sjeverne Makedonije. Najmlađa ispitanica imala je 21, a najstarija 64 godine, dok je prosječna dob ispitanica bila 43,73 godine. Prosječna dob postavljanja dijagnoze GB iznosila je 19,85 godina. Demografske karakteristike prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1. - Demografske karakteristike ispitanica

Ukupno (N)	26
Prosječna dob	43,73 ± 11,61
Najmlađa dob	21
Najstarija dob	64
Prosječna dob postavljanja dijagnoze	19,85 ± 12,98
Najmlađa dob postavljanja dijagnoze	1
Najstarija dob postavlja dijagnoze	52

Od 26 ispitanica, 21 ih je anketirana u fertilnoj dobi, dok je 5 prijavilo da je u menopauzi. Srednja dob menarhe iznosila je 13,88 godina, a menopauze 45,2 godine. Od ukupno 20 ispitanica u fertilnoj dobi, njih 19 (95%) ih je izjavilo da im je menstrualni ciklus uredan. Krvarenje duljeg trajanja, jačeg intenziteta i/ili krvarenje usred menstrualnog ciklusa prijavilo je 10 ispitanica (50%). Od ukupno 26 ispitanica, 11 (42,31%) ispitanica nije imalo djece, jedno dijete imalo je 10 (38,46%) ispitanica, dvoje djece imale su 4 (15,38%) ispitanice, a samo jedna ispitanica (3,85%) imala je troje djece. Ukupno je bilo 25 trudnoća i 20 poroda, od čega je 16 ispitanica bilo trudno, dok 15 ispitanica ima djecu. Prosječna dob u kojoj su ispitanice iznijele trudnoću bila je 26,45 godine.

Od 11 ispitanica koje nemaju djece, 1 (9,09%) ispitanica pokušavala je zanijeti u periodu duljem od 2 godine. Od ukupno 16 ispitanica koje su imale trudnoću, 3 (18,75%) ispitanice izjavile su da su imale problem s ostvarivanjem trudnoće. Svih 16 (100%) ispitanica koje su bile trudne, zanijele su prirodnim putem. Šest (37,5%) ispitanica prijavilo je da je imalo vaginalno krvarenje u toku trudnoće.

Od ukupno 26 ispitanica, 2 (7,69%) ispitanice imale su spontani ili medicinski indicirani pobačaj. Od ukupno 16 ispitanica koje su bile trudne, 2 (12,5%) ispitanice imale su spontani ili medicinski indicirani pobačaj. Obje ispitanice koje su imale spontani pobačaj/medicinski indicirani pobačaj imale su 2 pobačaja. Od ukupno 25 trudnoća bila su 4 spontana pobačaja (16%). Dva spontana pobačaja/medicinski indicirana pobačaja bila su u 1. tromjesečju i dva spontana pobačaja/medicinski indicirana pobačaja bila su u drugom tromjesečju. Nije bilo pobačaja u trećem tromjesečju.

Od ukupno 14 ispitanica, probleme s krvarenjem tijekom i/ili nakon poroda prijavilo ih je 5 (35,71%). Jedna ispitanica nije uključena jer nije evidentiran njen odgovor. Od 15 ispitanica koje su rodile, transfuziju eritrocita tijekom i/ili nakon poroda primale su 3 ispitanice (20%). Od ukupno 20 poroda, bile su potrebne 4 transfuzije eritrocita tijekom i/ili nakon poroda (20%). Od 15 ispitanica koje su rodile, transfuziju trombocita tijekom i/ili nakon poroda primale su 4 ispitanice (26,67%). Od ukupno 20 poroda, bilo je potrebno 5 transfuzija trombocita tijekom i/ili nakon poroda (25%).

Od 16 ispitanica koje su bile trudne, 12 (75%) ispitanica izjavilo je da su i prije trudnoće imale problema sa zaustavljanjem krvarenja i/ili snižen broj trombocita, a pogoršanje ili novonastalo smanjenje broja trombocita u toku trudnoće imale su 4 ispitanice (25%). Pogoršanje ili novonastalu anemiju u toku trudnoće imalo je 5 ispitanica (31,25%). Sedam (43,75%) ispitanica uzimalo je terapiju za Gaucherovu bolest u toku trudnoće i poroda.

Od ukupno 15 ispitanica koje su rodile, 5 (33,33%) ispitanica izjavilo je da im porodi nisu bili uredni. Od ukupno 20 poroda, 6 ih nije bilo uredno (30%). Jedna ispitanica prijavila je vaginalno krvarenje nakon poroda koje je trajalo 3 mjeseca. Jedna ispitanica prijavila je kao komplikaciju porod na zadak i obilno krvarenje tijekom poroda koje je zahtijevalo transfuziju. Jedna ispitanica imala je prijevremeni porođaj. Ostale ispitanice kao komplikacije navele su slabu otvorenost i potrebu za carskim rezom. Šest (30%) poroda bilo je provedeno carskim rezom. Bilo je troje djece (15%) rođene prije punog 37. tjedna trudnoće. Jedno dijete (5%) rođeno je nakon punih 42. tjedna trudnoće. Troje djece (15%) pri porodu je imalo tjelesnu dužinu manju od 45 cm. Četvero djece (20%) je pri porodu imala tjelesnu težinu manju od 2500 g. Četvero djece (20%) je pri porodu bilo životno ugroženo i/ili zahtijevalo posebne oblike zdravstvene skrbi (boravak u jedinici intenzivnog liječenja). Dvoje djece koji su bili životno ugroženi, bili su blizanci i rođeni su prijevremeno, u 8. mjesecu trudnoće. Druga ispitanica prijavila je da su i u jednoj i drugoj trudnoći djeca rođena s niskom razinom trombocita što je zahtijevalo posebne oblike zdravstvene skrbi. Niti jedno dijete nije umrlo tijekom poroda ili u periodu do 7 dana nakon poroda.

Od ukupno 26 ispitanica, 8 ih ima anemiju (30,77%). Svih 26 ispitanica uzima terapiju za Gaucherovu bolest, od kojih se 4 ispitanice (15,38%) liječe supstrat redukcijском terapijom, a 22 ispitanice (84,62%) enzimskom nadomjesnom terapijom.

Od 10 upitanih žena koje nemaju djece, 4 ispitanice (40%) izjavile su da ih je strah uzrokovan dijagnozom Gaucherove bolesti spriječio od ostvarivanja trudnoće, poroda i majčinske uloge.

Prilikom obrade podataka ispitanice su podijeljene u dvije skupine. Prvu skupinu činile su pacijentice koje su bile gravidne, a drugu skupinu su uvrštene sve ispitanice neovisno o gravidnosti i paritetu. Prvu skupinu činilo je 16 od 26 pacijentica, a drugu skupinu 20 ispitanica. Šest ispitanica isključeno je jer su u menopauzi te nisu mogle dati valjane retrogradne anamnestičke podatke o dismenoreji tijekom fertile dobi.

Fisherovim egzaktnim testom ispitala se ovisnost pojedinih kategorijskih varijabli na ginekološko zdravlje. Pri odabiru upitnika i određivanju kategorijskih varijabli prednost je dana varijablama koje se lako mogu identificirati i praktično primijeniti u svakodnevnom kliničkom radu. Među skupinom pacijentica koje su bile gravidne glavne odabrane kategorijske varijable za statističku analizu bile su: terapijski status (neovisno o vrsti terapije), postojanje problema s (ne)ginekološkim krvarenjem prije trudnoće, dijagnosticirana anemija i trombocitopenija, tegobe s menstrualnim krvarenjem (dismenoreja) te problem sa zanošenjem. Problemi sa zanošenjem definirani su kao nemogućnost zanošenja uz redovan spolni odnos u periodu jednakom ili duljem od 2 godine (27). Među pacijenticama koje su liječene ERT/SRT terapijom i koje nisu liječene nije pronađena statistički značajna razlika u potrebi za transfuzijom trombocita i eritrocita, niti u pogoršanju anemije i/ili trombocitopenije tijekom trudnoće. Također, između navedenih dviju skupina nije pronađena statistički značajna razlika u krvarenju tijekom poroda ( $p=0.596$ ). Iznenadujuće, pri usporedbi liječenih i neliječenih pacijentica pronađena je statistički značajna razlika u krvarenju tijekom trudnoće ( $p=0.030$ ).

Potreba za transfuzijom eritrocita i/ili trombocita te pogoršanje anemije i/ili trombocitopenije pokazalo se neovisnim o anamnestički utvrđenim problemima s krvarenjem prije trudnoće. Nadalje, između pacijentica s dijagnozom anemije i bez nje nije uočena statistički značajna razlika u problemima s krvarenjem prije ( $p=1.000$ ) i tijekom trudnoće ( $p=302$ ) te tijekom poroda ( $p=0.596$ ). Promatrajući iste kategorijske varijable u kontekstu dijagnosticirane trombocitopenije, utvrđena je statistički značajna razlika jedino za krvarenja prije trudnoće ( $p<0.001$ ).

Dismenoreja nije bila statistički značajno povezana s hemoragijom tijekom trudnoće ( $p=1.000$ ) i tijekom poroda ( $p=1.000$ ), a također ni s hematološkim stanjima anemijom ( $p=0.544$ ) i trombocitopenijom ( $p=0.491$ ).

Promatrajući probleme sa zanošenjem, utvrđena je statistički značajna razlika prema krvarenju tijekom trudnoće ( $p=0.035$ ) i krvarenja tijekom poroda ( $p=0.017$ ), dok prema krvarenjima prije trudnoće nije uočena značajna razlika ( $p=0.527$ ). Ukupni rezultati statističke analize prikazani su u Tablici 2.

Tablica 2. - Statistički rezultati za prvu skupinu pacijentica (pacijentice koje su bile gravidne).

	<b>Liječene</b>	<b>Neliječene</b>	<b>p*</b>
Transfuzija eritrocita tijekom/nakon poroda	1	3	1.000
Transfuzija trombocita tijekom/nakon poroda	1	4	0.585
Krvarenje u trudnoći	5	2	<b>0.030</b>
Krvarenje tijekom poroda	3	3	0.596
Pogoršanje trombocitopenije tijekom trudnoće	1	3	0.587
Pogoršanje anemije tijekom trudnoće	1	4	0.308
	<b>Zabilježeni problemi s neginekološkim krvarenjem prije trudnoće</b>	<b>Problemi s neginekološkom krvarenjem prije trudnoće nisu zabilježeni</b>	<b>p*</b>
Pogoršanje trombocitopenije tijekom trudnoće	4	0	0.517
Transfuzija trombocita tijekom/nakon poroda	4	0	0.517
Pogoršanje anemije tijekom trudnoće	4	1	1.000
Transfuzija eritrocita tijekom/nakon poroda	3	0	0.527

	<b>Ispitanice koje su primile transfuziju trombocita</b>	<b>Ispitanice koje nisu primile transfuziju trombocita</b>	<b>p*</b>
Transfuzija eritrocita	2	1	0.136
	<b>Ispitanice s dismenorejom</b>	<b>Ispitanice bez dismenoreje</b>	<b>p*</b>
Krvarenje u trudnoći	3	2	1.000
Krvarenje tijekom poroda	3	1	1.000
Pacijentice s anemijom	5	1	0.544
Pacijentice s trombocitopenijom	5	4	0.491
	<b>Ispitanice koje su prijavile problem sa zanošenjem</b>	<b>Ispitanice koje nisu prijavile problem sa zanošenjem</b>	<b>p*</b>
Krvarenje tijekom trudnoće	3	3	<b>0.035</b>
Krvarenje tijekom poroda	3	2	<b>0.017</b>
Problemi s neginekološkom krvarenjem prije trudnoće nisu zabilježeni	3	9	0.527
Anemija	3	4	0.060
Trombocitopenija	3	9	0.527

\* Fisherov egzaktni test



U drugoj skupini pacijentica odabrana kategorijska varijabla bila je dismenoreja s ciljem određivanja povezanosti dismenoreičnih tegoba s anemijom i trombocitopenijom, čestim nalazima kompletne krvne slike koji se susreću u pacijentica s Gaucherovom bolesti. Među ispitanicama koje pate i koje ne pate od dismenoreje nije zabilježena statistički značajna razlika u anemiji ( $p=0.149$ ), ali ni trombocitopeniji ( $p=1.000$ ). Rezultati za ispitanice fertile dobi prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3. - Statistički rezultati za drugu skupinu ispitanica (ispitanica fertile dobi)

	<b>Pacijentice s dismenorejom</b>	<b>Pacijentice bez dismenoreje</b>	<b>p*</b>
Ispitanice s anemijom	5	1	0.149
Ispitanice s trombocitopenijom	5	4	1.000

\* Fisherov egzaktni test

## 5. RASPRAVA

U Republici Hrvatskoj i dalje ne postoji cjelovita i interdisciplinarno osmišljena baza rijetkih bolesti, premda su prvi pokušaji uspostavljanja baze podataka rijetkih bolesti nadziru u Nacionalnom programu za rijetke bolesti od 2015.-2020. Osim ovog programa, Savez za rijetke bolesti održava i vlastitu bazu oboljelih. Trenutačno je u bazi 860 bolesnika, s većim udjelom osoba ženskog spola (60%) te odraslih osoba (56%). U uzorku ovog istraživanja zabilježena je značajan raspon dobi pri postavljanju dijagnoze, što vjerojatno govori u prilog širokoj simptomatologiji i kliničkoj prezentaciji pacijentica s GB. Najstarija dob postavljanja dijagnoze u ovom uzorku iznosila je 52, a najmlađa dob tek 1 godinu. Na sličnu varijabilnost u dobi postavljanja dijagnoze za rijetke bolesti općenito ukazuju i dosadašnji podaci Registra za rijetke bolesti, prema kojem je čak 12% pacijenata dobilo točnu dijagnozu vlastitog stanja nakon 10 godina, a 38% u periodu od 6 mjeseci od početka prvih simptoma (28). Uspoređujući prosječnu dob postavljanja dijagnoze GB s drugim dostupnim multinacionalnim i državnim registrima, uzorak ovog istraživanja pokazuje manju prosječnu dob postavljanja dijagnoze. Prema francuskom registru oboljelih od GB, prosječna dob postavljanja dijagnoze iznosi 22 godine (29). Prema multinacionalnom ICGG registru kojeg čine predominantno pacijenti iz Sjedinjenih Američkih Država (45%) i Izraela (17%) prijavljena srednja dob dijagnoze iznosi  $27,2 \pm 19,7$  godine za N370S homozigotni genotip (30). Dob postavljanja dijagnoze za homozigotni genotip L444P iznosila je značajno manje,  $2,3 \pm 3,2$  godine. Gaucher Outcome Survey, koja je uključila 1209 pacijenata ukazuje na ovisnost dobi postavljanja dijagnoze i tipa GB, pri čemu se najstarija prosječna dob (40,4 godine) postavljanja dijagnoze uočava u osoba oboljelih od GB tip 1, a najmlađa u oboljelih od GB tip 2 (2,5 mjeseci), odnosno tip 3 (3,2 godine) (31). Isti razlog mogao bi objasniti najmlađu i najstariju dob te veliki raspon dobi postavljanja dijagnoze u uzorku ovog istraživanja.

Hematološki poremećaji jedni su od češćih s kojima susreću pacijenti oboljeli od GB, a s obzirom na vrstu oni mogu biti kvalitativni i kvantitativni. Kvantitativni poremećaji pri tome imaju daleko veću važnost u kliničkom radu jer se njihovim praćenjem može utvrditi uspješnost terapijskog liječenja te prirodni tijek bolesti (32). Kvantitativni poremećaji krvnih stanica i trombocita u GB nisu samo posljedica infiltracije koštane srži i splenomegalije, već i nekih drugih mehanizama poput dugotrajnog upalnog stanja praćenog povećanom produkcijom citokina što dovodi do razvoja anemije kronične bolesti te hiperprodukcije protutijela i razvoja sekundarne, imunološki posredovane trombocitopenije. U žena također učestala krvarenja i

gubitak krvi tijekom poroda mogu doprinijeti pogoršanju anemije (32). Prema IGCC registru, 36% pacijenata s GB tip 1 ima prateću anemiju, a 40% i 45% blagu, odnosno umjerenu trombocitopeniju (30). U uzorku ovog istraživanja udio postojeće (30,77%) ili novonastale, odnosno pogoršane (31,25%) anemije bio je otprilike jednak, a trombocitopenija je bila učestaliji hematološki nalaz. Čak 75% pacijentica prijavilo je problem s krvarenjima i/ili snižen broj trombocita.

Hematološke abnormalnosti općenito imaju učinak na ginekološko i reproduktivno zdravlje. Anemija, kombinirana s trombocitopenijom u trudnica prepoznata je kao rizični čimbenik za postpartalno krvarenje, dok je normalna razina trombocita istaknuta kao protektivni čimbenik (33). Primjerice, i druga stanja obilježena sniženim brojem trombocita, poput idiopatske trombocitopenične purpore povezana su s rizikom gubitka ploda, prijevremenog porođaja i nedonošenosti (34). S obzirom na takve rezultate, proučavanje utjecaja hematoloških osobitosti GB-a na populaciju žena fertile dobi čini se razumnom i potrebnom. Strah od trudnoće i nedovoljna educiranost zbog manjka informacija o ishodima i tijeku trudnoće u pacijentica s GB samo su neki od razloga teške dostupnosti podataka o navedenoj tematici. Splenomegalija je također jedan od čimbenika koji otežava liječenje trombocitopenije i umanjuje učinke transfuzije trombocita (35). Dodatni otežavajući faktor predstavlja i nedovoljno duga primjena ERT/SRT terapije, kako u općoj, tako i u trudničkoj populaciji. Najpoznatiji lijek za liječenje GB, imigluceraza (ERT) odobren je tek 1994. godine. Međutim, dosadašnje studije pokazuju kako primjena ERT smanjuje rizik spontanog pobačaja i komplikacija koje se dovode u vezu s GB, poput postpartalnog krvarenja (36). Također, u populaciji oboljelih od GB, ERT terapija se pokazala učinkovitom u smanjenju citopenije i komplikacija vezanih uz jetru, dok učinak na muskulo-skeletne komplikacije dugoročne bolesti daje rezultate koji nisu jednoznačni (37).

Dosadašnja istraživanja o GB i trudnoći uglavnom se temelje na manjem broju ispitanika i usredotočena su na praćenje hematoloških komplikacija, prijevremenog poroda, carskog reza, postpartalnih komplikacija i potrebe za transfuzijom. Pojedini prikazi slučajeva daju nešto posebnije i rjeđe kliničke manifestacije uočene među pacijenticama s GB. Tako je opisan slučaj GB komplicirane portalnom hipertenzijom (38). Opisan je i slučaj ponavljajućih spontanog pobačaja u pacijentice s GB koji je bio praćen antifosfolipidnim sindromom (39). Slučaj do sada asimptomatske trudnice dijagnosticirane tijekom kraja trudnoće, uz splenomegaliju i hepatomegaliju s trombocitopenijom i anemijom i uredan porod čini drugi spektar kliničkih manifestacija GB ukazujući na nepredvidiv tijek i utjecaj bolesti na trudnoću (40).

Primjerena usporedba rezultata otežana je i činjenicom što neke od presječnih studija koje uključuju trudnice s GB obuhvaćaju vremenski period prije uvođenja ERT terapije u kliničku praksu. Primjerice, studije Goldblatta i Zlotogore, provedene na 11, odnosno 17 ispitanica pokazuju karakteristike prije ERT-a (41, 42). U studiji Goldblatta i suradnika prijavljena stopa spontanog pobačaja je 4,8%, a transfuzija je bila potrebna u 20% slučajeva. Dok je udio transfuzija sličan zapažanjima ovog istraživanja, udio spontanih pobačaja značajno je manji. Studija Zlotogore prikazuje približno sličnu stopu transfuzije (15,8%), dok je stopa prijavljenih spontanih abortusa višestruko veća (19,1%), ali sličnija podacima uzorka iz ovog istraživanja. Novije studije, poput presječnog istraživanja Elstein i suradnika daju bolju usporedbu rezultata budući da uključuju i pacijentice koje su liječene ERT-om. U njihovu uzorku, od ukupno 66 trudnoća, od kojih je tijekom 23 postojalo liječenje ERT terapijom, udio je spontanih pobačaja iznosio 9,1 %, a transfuzije 10,6%.

Uzorak ove studije bilježio je niski udio peripartalnih komplikacija, uz istovremeno značajan udio trudnoća koje su dovršene carskim rezom. U drugim studijama udio trudnoća dovršenih carskim rezom također je varijabilan. Jedan od najvećih udjela trudnoća dovršenih carskim rezom prijavljen je u studiji Komninake i suradnika, a iznosio je 39,1%. Istovremeno je u spomenutom istraživanju relativno visoki udio spontanih (26,8%) i induciranih pobačaja (14,6%). Glavni razlozi medicinski indiciranog pobačaja bili su značajno pogoršanje GB, fetalna kromosomska abnormalnost i potvrđena dijagnoza GB tip 2 u jednog od ploda (43).

Trenutačna uputstva Europske agencije za lijekove (engl. *European Medicines Agency*) o lijeku imiglucerazi (Cerezyme©) ukazuju da je lijek ispitan na samo 150 trudnoća, te da nisu zabilježeni negativni štetni učinci, premda je zabilježeno nekoliko slučajeva smrti ploda, a zbog neprovedenih istraživanja na životinjama, malformacijska toksičnost lijeka nije isključena pokusima. Također, sama trudnoća može potaknuti egzacerbaciju GB, a ponajprije hematoloških i mišićno-koštanih abnormalnosti (24). Nadalje, podaci o primjeni eliglustata u trudnoći i dalje nisu cjeloviti te nedostaju primjerene kliničke studije. U 19 trudnoća primjena eliglustata rezultirala je rođenjem 14 zdrave djece, jednom ektopičnom trudnoćom, jednom *in utero* smrću i jednim spontanim pobačajem (44).

U uzorku ovog istraživanja, utvrđen je statistički značajan učinak ERT terapije na krvarenje tijekom trudnoće, no veća je učestalost krvarenja zabilježena u skupini liječenih pacijentica. Ovakav paradoksalni rezultat mogao bi se objasniti postojanjem težih simptoma i različitog genotipa bolesti među uspoređivanim skupinama pacijentica. Tomu u prilog govori i razlika srednjih vrijednosti dobi postavljanja dijagnoze. U skupini liječenih pacijentica srednja dob postavljanja dijagnoze iznosi 14,67, dok u skupini neliječenih iznosi 23,8. Ovakva razlika

može se objasniti manje izraženim fenotipom bolesti, odnosno lakšom kliničkom slikom, a time i manjom stopom komplikacija tijekom trudnoće.

U uzorku ovog istraživanja, 40% pacijentica prijavljuje da zbog straha od ishoda trudnoće nisu ostvarile svoju majčinsku ulogu. Neznanje o ishodima trudnoće ima snažan utjecaj na savjetovanje pacijentica o reproduktivnom zdravlju, a trudnoća se u pacijentica s GB nekada smatrala i isključivom (45). Učinak GB na psihičko zdravlje i kvalitetu života često je zanemaren, a kao i poteškoće žena fertile dobi, nedovoljno istražen. Ograničene studije koje su do sada dostupne ukazuju na to da je kvaliteta života u bolesnika s GB pod utjecajem raznih čimbenika, uključujući težinu bolesti, subjektivne i objektivne simptome i osjećaja tereta koji bolest sa sobom nosi te dobi i spola oboljelih (46). Zanimljivo, negativni ukupni učinak na emotivno zdravlje nije značajna tegoba u ukupnoj populaciji pacijenata s GB. Iako 94% ispitanika ne navodi primjetan učinak na emotivne aspekte života i doživljavanje sama sebe, čak 50% njih povremeno navodi osjećaj tjeskobe, straha ili frustracije zbog ograničenja u svakodnevnim životnim aktivnostima i navikama (47). Budući da su utjecaji GB nedovoljno ispitani, potrebna je njihova reevaluacija, posebice zbog činjenice da je adekvatno liječenje prisutno na tržištu skoro tri desetljeća, pri čemu donosi poboljšanje u kontekstu kvalitete života, ali predstavlja i značajno potencijalno financijsko i vremensko opterećenje. Mogućnost ostvarivanja majčinske uloge mogla bi imati značajan učinak na pacijentice s GB. Genetičko savjetovanje također ima pozitivne učinke, a korisno je za primjenu u populacijama u kojima je učestalost mutiranih alela visoka, poput Aškenazi Židova. Zuckerman i suradnici uključili su 65 parova u studiju s ciljem procjene učinkovitosti i stavova parova o genetičkom savjetovanju u kontekstu GB. Svi su parovi imali rizik za rođenje djeteta s GB. Čak 68% ispitanika bilo je zadovoljno genetičkim testiranjem i savjetovanjem te je smatralo da se ovakva praksa treba nastaviti, a 62% ispitanika preporučilo je testiranje i savjetovanje prijateljima (48). Prevencija i intervencija s ciljem smanjenja negativnih učinaka GB i njezinog liječenja, postignuta kroz edukaciju liječnika, kontinuirani zdravstveni nadzor i ispitivanje učinaka i modaliteta liječenja nije uvijek moguća, ali u žena fertile dobi bi mogla biti ostvariva i korisna.

## 6. ZAKLJUČAK

Provedenim istraživanjem dan je sveobuhvatni pregled ginekoloških komplikacija i učinaka GB na reproduktivno zdravlje žena fertile dobi. Slično kao i u dosadašnjim epidemiološkim studijama identificirana je učestalost problema s krvarenjem, anemije i trombocitopenije kao glavnih hematoloških značajki bolesti te porođajnih i drugih komplikacija tijekom trudnoće u oboljelih od GB. Također, iako na malom uzorku ispitan je učinak ERT terapije na liječenje i zdravlje pacijentica tijekom trudnoće. Zanimljiva statistički značajna razlika u pojavnosti krvarenja tijekom trudnoće između liječenih i neličenih pacijentica postavlja pitanje ovisnosti liječenja o težini bolesti koja, proučavajući podatke iz dostupne literature, može biti obilježena značajnom egzacerbacijom tijekom drugog stanja.

Za razliku od ostalih dostupnih studija, ovo je istraživanje nastojalo identificirati pojedine anamnestičke podatke kao potencijalne čimbenike rizika za najučestalije komplikacije i medicinske zahvate koji se pojavljuju i izvode u pacijentica oboljelih od GB tijekom trudnoće. Problemi pri zanošenju prepoznati su kao značajni za pojavu krvarenja tijekom trudnoće i tijekom poroda. Visoki broj ostvarenih trudnoća i relativno nizak udio peripartalnih komplikacija u usporedbi s drugim studijama jasno ukazuje kako su trudnoća i ostvarenje majčinstva u pacijentica s GB mogući, ali pred kliničare stavljaju izazov i potrebu za interdisciplinarnim praćenjem, kontinuiranim nadzorom i pravovremenim informiranjem o događajima koji bi mogli biti čimbenik rizika za potencijalne komplikacije u trudnoći.

## **ZAHVALE**

Zahvaljujemo se našoj mentorici prof. dr. sc. Nadiri Duraković na strpljenju, savjetima, pomoći i podršci tijekom izrade ovog rada. Također, veliko hvala predsjednici Udruge oboljelih od Gaucherove bolesti, izv. prof. dr. sc. Jasenki Wagner na savjetima i pomoći u komunikaciji s udruženjima i oboljelima iz susjednih zemalja.

## LITERATURA

1. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):E441.
2. Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher Disease: The Metabolic Defect, Pathophysiology, Phenotypes And Natural History. *Pediatr Endocrinol Rev PER.* 2014;12(0 1):72–81.
3. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Özsan H, Pascual SM, Rosenbaum H, et al. Consensus Conference: A reappraisal of Gaucher disease - diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 2011;86(1):110–115.
4. Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, Heraoui D, Rossi-Semerano L, Berger MG, et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:77.
5. Merkler M, Šimić I, Pećin I, Muačević-Katanec D, Šučur N, Reiner Ž. Gaucherova bolest – Smjernice za dijagnozu i liječenje odraslih bolesnika.. *Lijec Vjesn.* 2014;136(5–6)
6. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat.* 2008;29(5):567–583.
7. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija.* 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. 497–499.
8. Ferraz MJ, Kallemeijn WW, Mirzaian M, Herrera Moro D, Marques A, Wisse P, et al. Gaucher disease and Fabry disease: new markers and insights in pathophysiology for two distinct glycosphingolipidoses. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1841(5):811–825.
9. Bieberich E, Freischütz B, Suzuki M, Yu RK. Differential effects of glycolipid biosynthesis inhibitors on ceramide-induced cell death in neuroblastoma cells. *J Neurochem.* 1999;72(3):1040–1049.
10. Dandana A, Khelifa SB, Chahed H, Miled A, Ferchichi S. Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. *Pathobiology.* 2016;83(1):13–23.
11. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(12):953–964.



12. Brinkman J, Wijburg FA, Hollak CE, Groener JE, Verhoek M, Scheij S, et al. Plasma chitotriosidase and CCL18: early biochemical surrogate markers in type B Niemann-Pick disease. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(1):13–20.
13. Boven LA, van Meurs M, Boot RG, Mehta A, Boon L, Aerts JM, et al. Gaucher cells demonstrate a distinct macrophage phenotype and resemble alternatively activated macrophages. *Am J Clin Pathol.* 2004;122(3):359–369.
14. Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr* 1946. 2010;160(23–24):609–624.
15. Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillieres Clin Haematol.* 1997;10(4):657–689.
16. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Gaucherova bolest [Internet]. [citirano 21. lipnja 2022]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pedijatrija/nasljedne-metabolicke-bolesti/gaucherova-bolest>
17. Hill SC, Reinig JW, Barranger JA, Fink J, Shawker TH. Gaucher disease: sonographic appearance of the spleen. *Radiology.* 1986;160(3):631–634.
18. Taddei TH, Dziura J, Chen S, Yang R, Hyogo H, Sullards C, et al. High incidence of cholesterol gallstone disease in type 1 Gaucher disease: characterizing the biliary phenotype of type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(3):291–300.
19. Gillis S, Hyam E, Abrahamov A, Elstein D, Zimran A. Platelet function abnormalities in Gaucher disease patients. *Am J Hematol.* 1999;61(2):103–106.
20. Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;46(1):75–84.
21. Koprivica V, Stone DL, Park JK, Callahan M, Frisch A, Cohen IJ, et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am J Hum Genet.* 2000;66(6):1777–1786.
22. Cindik N, Ozcay F, Süren D, Akkoyun I, Gökdemir M, Varan B, et al. Gaucher disease with communicating hydrocephalus and cardiac involvement. *Clin Cardiol.* 2010;33(1):E26-30.
23. Grabowski GA, Zimran A, Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. *Am J Hematol.* 2015;90 Suppl 1:S12-18.
24. Cerezyme – European Medicines Agency (EMA) [Internet]. EMA. [citirano: 22. lipnja 2022]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cerezyme>

25. Aerts JMFG, Hollak CEM, Boot RG, Groener JEM, Maas M. Substrate reduction therapy of glycosphingolipid storage disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(2–3):449–456.
26. Zimran A, Morris E, Mengel E, Kaplan P, Belmatoug N, Hughes DA, et al. The female Gaucher patient: the impact of enzyme replacement therapy around key reproductive events (menstruation, pregnancy and menopause). *Blood Cells Mol Dis.* 2009;43(3):264–288.
27. Gurunath S, Pandian Z, Anderson RA, Bhattacharya S. Defining infertility--a systematic review of prevalence studies. *Hum Reprod Update.* 2011;17(5):575–588.
28. Hrvatski savez za rijetke bolesti [Internet]. [citirano: 28. lipnja 2022]. Dostupno na: <https://rijetke-bolesti.com/rijetke-bolesti/baza-rijetkih-bolesti/>
29. Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, Heraoui D, Rossi-Semerano L, Berger MG, et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:77.
30. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ, Zimran A. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2835–2843.
31. Zimran A, Belmatoug N, Bembi B, Deegan P, Elstein D, Fernandez-Sasso D, et al; GOS Study group. Demographics and patient characteristics of 1209 patients with Gaucher disease: Descriptive analysis from the Gaucher Outcome Survey (GOS). *Am J Hematol.* 2018;93(2):205–212.
32. Linari S, Castaman G. Hematological manifestations and complications of Gaucher disease. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(1):51–58.
33. Kazma J, Ebner M, Whitley J, Ahmadzia HK. Impact of anemia and thrombocytopenia on postpartum hemorrhage risk among women with term singleton deliveries. *Am J Ob Gyn.* 2022;266(1): S548.
34. Wyszynski DF, Carman WJ, Cantor AB, Graham JM Jr, Kunz LH, Slavotinek AM, Kirby RS, Seeger J. Pregnancy and Birth Outcomes among Women with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *J Pregnancy.* 2016;2016:8297407.
35. Clarkson CP, Magann EF, Siddique SA, Morrison JC. Hematological complications of Gaucher's disease in pregnancy. *Mil Med.* 1998;163(7):499–501.

36. Granovsky-Grisaru S, Belmatoug N, vom Dahl S, Mengel E, Morris E, Zimran A. The management of pregnancy in Gaucher disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;156(1):3–8.
37. van Dussen L, Biegstraaten M, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Modelling Gaucher disease progression: long-term enzyme replacement therapy reduces the incidence of splenectomy and bone complications. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:112.
38. Mazor M, Wiznitzer A, Pinku A, Katz M, Leiberman JR. Gaucher's disease in pregnancy associated with portal hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154(5):1119–1120.
39. Blétry O, Piette AM. Recurrent fetal loss and antiphospholipid antibodies: clinical and therapeutic aspects. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1997;5(2):183–191.
40. Tara F, Ghasemian Dizajmehr S, Rashidi Fakari F, Ghasemian Dizajmehr M, Mohamaddous H. A Case Report of Gaucher's Disease in Term Pregnancy with Anemia. *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2015;25(124):224–228.
41. Goldblatt J, Beighton P. Obstetric aspects of Gaucher disease. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985;92(2):145–149.
42. Zlotogora J, Sagi M, Zeigler M, Bach G. Gaucher's disease in pregnancy. *Am J Med Genet.* 1989;32: 475–477.
43. Komninaka V, Flevari P, Marinakis T, Karkaletsis G, Malakou L, Repa K. Outcomes of pregnancies in patients with Gaucher Disease: The experience of a center of excellence on rare metabolic Disease-Gaucher Disease, in Greece. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;254:181–187.
44. Lukina E, Balwani M, Belmatoug N, Watman N, Hughes D, Gaemers SJM, Foster MC, Lewis G, Peterschmitt MJ. Pregnancy outcome in women with Gaucher disease type 1 who had unplanned pregnancies during eliglustat clinical trials. *JIMD Rep.* 2020;57(1):76–84.
45. Fasouliotis SJ, Ezra Y, Schenker JG. Gaucher's disease and pregnancy. *Am J Perinatol.* 1998;15(5):311–318.
46. Remor E, Baldellou A. Health-related quality of life in children and adolescents living with Gaucher disease and their parents. *Health Psychol Behav Med.* 2018;6(1):79–92.
47. Hayes RP, Grinzaid KA, Duffey EB, Elsas LJ 2nd. The impact of Gaucher disease and its treatment on quality of life. *Qual Life Res.* 1998;7(6):521–534.

48. Zuckerman S, Lahad A, Zimran A, Levy-Lahad E, Sagi M. Attitudes of couples identified through screening as carriers of Gaucher disease type 1. *Clin Genet.* 2008;74(6):566–570.

## SAŽETAK

Utjecaj Gaucherove bolesti na ginekološko i reproduktivno zdravlje žena

Anđela Krstulović Opara, Dominik Ljubas

Gaucherova bolest rijetka autosomno recesivna bolest koja se ubraja u sfingolipidoze, lizosomske bolesti nakupljanja. Iako rijetka, Gaucherova bolest ubraja se u najčešće sfingolipidoze, a klinički se očituje u 3 tipa: tip I (kronični neneuronopatski oblik), tip II (akutni neuronopatski oblik) te tip III (subakutni neuronopatski oblik). Tip bolesti ovisi o ostatnoj enzimskoj aktivnosti koja uvjetuje težinu kliničke slike, nastup simptoma, a time i vrijeme dijagnosticiranja bolesti.

Tip I, kao najčešći oblik bolesti prezentira se hepatosplenomegalijom i bolesti kostiju, što uvjetuje citopeniju, najčešće trombocitopeniju i anemiju. Cilj ovoga rada bio je odrediti učestalost komplikacija Gaucherove bolesti među ženama fertile dobi, odrediti značaj pojedinih anamnestičkih podataka, terapije i kvantitativnih poremećaja krvnih stanica na tijek i ishode trudnoće. U studiju je bilo uključeno 26 punoljetnih ispitanica iz Hrvatske, Bosne i Hercegovine, Srbije, Makedonije i Slovenije.

Prema dobivenim rezultatima utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u krvarenju tijekom trudnoće među skupinama liječenih i neličenih pacijentica ( $p=0.030$ ). Osim toga, od anamnestičkih podataka utvrđeno je kako među pacijenticama postoji statistički značajna razlika učestalosti krvarenja tijekom trudnoće ( $p=0.035$ ) i poroda ( $p=0.017$ ) u ovisnosti o problemima sa zanošenjem. Problemi sa zanošenjem su, prema rezultatima, jedan od mogućih čimbenika koji ukazuje na potencijalne komplikacije u trudnoći i porodu.

**Ključne riječi:** Gaucherova bolest, krvarenje, trudnoća, ERT

## SUMMARY

The impact of Gaucher disease on gynecological and reproductive health of women

Andela Krstulović Opara, Dominik Ljubas

Gaucher disease is a rare autosomal recessive disease that counts as sphingolipidosis, a lysosomal disease of accumulation. Although rare, Gaucher's disease is one of the most common sphingolipidosis, and is clinically manifested in 3 types: type I (chronic non-neuronopathic form), type II (acute neuronopathic form) and type III (subacute neuronopathic form). The type of disease depends on the residual enzymatic activity that determines the severity of the clinical picture, the onset of symptoms, and thus the time of diagnosis of the disease.

Type I, as the most common form of the disease is presented by hepatosplenomegaly and bone disease, which causes cytopenia, most often thrombocytopenia and anemia. The aim of this study was to determine the frequency of complications of Gaucher disease among women of childbearing age, to determine the significance of individual anamnestic data, therapy and quantitative disorders of blood cells on the course and outcomes of pregnancy. The study included 26 adult respondents from Croatia, Bosnia and Herzegovina, Serbia, Macedonia and Slovenia.

According to the obtained results, it was found that there is a statistically significant difference in bleeding during pregnancy between the groups of treated and untreated patients ( $p = 0.030$ ). In addition, from the anamnestic data, it was found that among patients there is a statistically significant difference in the frequency of bleeding during pregnancy ( $p = 0.035$ ) and childbirth ( $p = 0.017$ ) depending on the problems with conception. Pregnancy problems are, according to the results, one of the possible factors that indicate potential complications in pregnancy and childbirth.

**Key words:** Gaucher disease, bleeding, pregnancy, ERT