



היבטים דנטליים במטופלים עם מחלת גושה

הטיפולים מותאמים אישית, תוך ביקורים תדירים אצל הרופא לצורך מעקב אחר עצירת ההידרדרות בהיבטי השיניים הגרמיים, מסת העצם, ספירות הדם ונפחי כבד וטחול.

חברת Genzyme פיתחה גם טיפול פומי (דרך הפה). התרופה עובדת בצורה שונה: היא אינה מחליפה את האנזים החסר אלא מעכבת את הצטברות הגלוקוצרברוזיד, כך שלאנזים הפגוע תהיה פחות "עבודה". הטיפול הפומי אינו מאושר לילדים, לנשים בהריון ומיניקות, לחולי לב עם הפרעות קצב או במצב של ריבוי תרופות, כאשר עשויה להיות אינטראקציה בין תרופתית.

בחולי גושה סוג 1, הסוג הנפוץ כל האנזימים החלופיים וגם התרופה הפומית הראו הצלחות ותוצאות טובות בהיבטי בטיחות ויעילות, והיו בגדר פריצת דרך מדעית ששינתה את פני המחלה. כמו כן, הודגם שיפור בשינויים גרמיים ובמסת העצם במבוגרים ובילדים. חשוב לציין שטיפולים אלו ייתח את הצורך בכריתת טחול והפס את מחלת גושה לכזו שניתן לחיות עימה (5). בישראל, הטיפול באנזים והטיפול הפומי ממומנים על ידי משרד הבריאות.

חשוב לציין שכל חולה שקבל את האנזים ומטופל במשך שנים במינון מתאים, מצבו הוטב משמעותית: הערכים תקינים, הכאבים פוחתים והוא מצליח לחיות עם הגושה כמחלה כרונית ולהרגיש בריא. אלא שמאחר שאין מודעות מספקת למחלה, רבים אינם מקבלים את הטיפול וסובלים מהתסמינים לאורך שנים.

הקשר בין גושה לחלל הפה

מחלות אגירה ליזוזומליות כמו גושה מאופיינות בביטויים מערכתיים, שמעורבים בהם איברים שונים, מערכות שונות בגוף, עצמות ארוכות וראש-צוואר, כולל מערכת הפה והלסת הלסת התחתונה (מנדיבולה), מושפעת יותר מהלסת העליונה. מאחר שהיא עצם ארוכה, בניגוד למקסילה, היא עלולה להיות מטרה למעורבות גרמית ונחשבת למאגר פוטנציאלי לחידית תאי גושה ביותר מ-90% מהחולים.

בכרבע מחולי הגושה מודגם תפקוד לקוי בטסיות, ונתון זה מחייב בדיקה לפני פרוצדורות כירורגיות, לידה וטיפול שיניים. ממציא מעבדה כגון טסיות דם נמוכות וטרומבוציטופניה

בעיות בעצמות, ועוד. לרוב אין מאבחנים סוג זה בגיל הילדות אלא מאוחר יותר, מה שמצביע על מקרים אסימפטומטיים רבים, שאינם מגיעים לתשומת ליבה של מערכת הבריאות. תסמינים דומים מופיעים גם אצל הסובלים מסוגים 2 ו-3 של המחלה, שבנוסף להם סובלים גם מפגיעות עצביות.

GD2 פוגעת במערכת העצבים המרכזית, מלווה בסימנים ובסימפטומים שונים ובדרך כלל קטלנית עד גיל שנתיים. זה הסוג החמור ביותר, שבו נגרם נזק מוחי נרחב המוביל למוות. הוא נדיר באוכלוסייה הכללית, ונדיר ביותר בקרב האוכלוסייה היהודית.

GD3 היא הצורה הנירופתית הכרונית של GD, עם מעורבות של מערכת העצבים המרכזית. הפגיעה המוחית מתפתחת בגילים מאוחרים יותר לעומת GD2 ומתקדמת באופן איטי יותר (3,4).

הטיפול

עד לפני 30 שנה, גושה הייתה מחלה חשוכה מרפא. המודעות לה בקרב הרופאים הייתה נמוכה והאבחנה הייתה מאוחרת. הטיפולים שהוצעו לחולים היו כריתת הטחול וניתוחים אורתופדיים שונים, שנועדו להפחית את הכאב בעצמות.

כיום, הטיפול בחולי גושה זמין, נגיש ונוח וזיהוי מוקדם של המחלה עוזר רבות בהפחתת התסמינים. יש שתי אפשרויות טיפול, המבוססות על שני מנגנונים שונים:

טיפול בעזרת אנזים חליפי (Enzyme - ERT) **סובסטרט** (Replacement Therapy) או **טיפול במעכב** (Substrate). הטיפול באנזים החליפי חולל מהפכה מוחלטת בפרוגנוזה, וכיום הוא הסטנדרטי לטיפול בחולים במחלה זו. הוא פועל במנגנון של החלפת האנזים החסר, כך שהחומר השומני גלוצרברוזיד מסולק ואינו מצטבר. מתן האנזים החלופי מתבצע דרך עירוי, אחת לשבועיים למשך כשעה. ניתן לקבלו במסגרת טיפולי בית או בקופת החולים (לבחירת המטופל). החיסרון היחיד הוא התלות בטיפול.

הטיפול באנזים החליפי ניתן היום על ידי שלוש חברות: Genzyme - עם האנזים Cerezyme; Shire - עם האנזים Velaglucerase alfa; Pfizer - עם האנזים Taliglucerase alfa.

מחלת גושה היא הנפוצה ביותר בקבוצה של מחלות נדירות הידועות כמחלות אגירה ליזוזומליות. המחלה נגרמת על ידי מוטציה גנטית וקיימת בעיקר אצל יהודים ממוצא אשכנזי. אחד מ-17 יהודים אשכנזים יהיה נשא של המחלה (1:17) ו-1 מתוך 850 יהודים אשכנזים יחלה. בקרב לא יהודים ויהודים לא אשכנזים, שכיחות המחלה היא 1:40,000 (1). מחלת גושה קיימת גם באוכלוסיות שונות בישראל, אך בשכיחות נמוכה יותר.

מחלת גושה היא מחלה תורשתית, הנגרמת מהצטברות גלוקוצרברוזיד (Glucocerebrosidase), חומר שומני-סוכרי, בתאים שונים בגוף. בבסיס המחלה עומדת פגיעה גנטית המובילה לפגיעה בתפקוד האנזים הליזוזומלי גלוקוצרברוזידאז (Glucocerebrosidase), שתפקידו לפרק את הגלוקוצרברוזיד שנאגר.

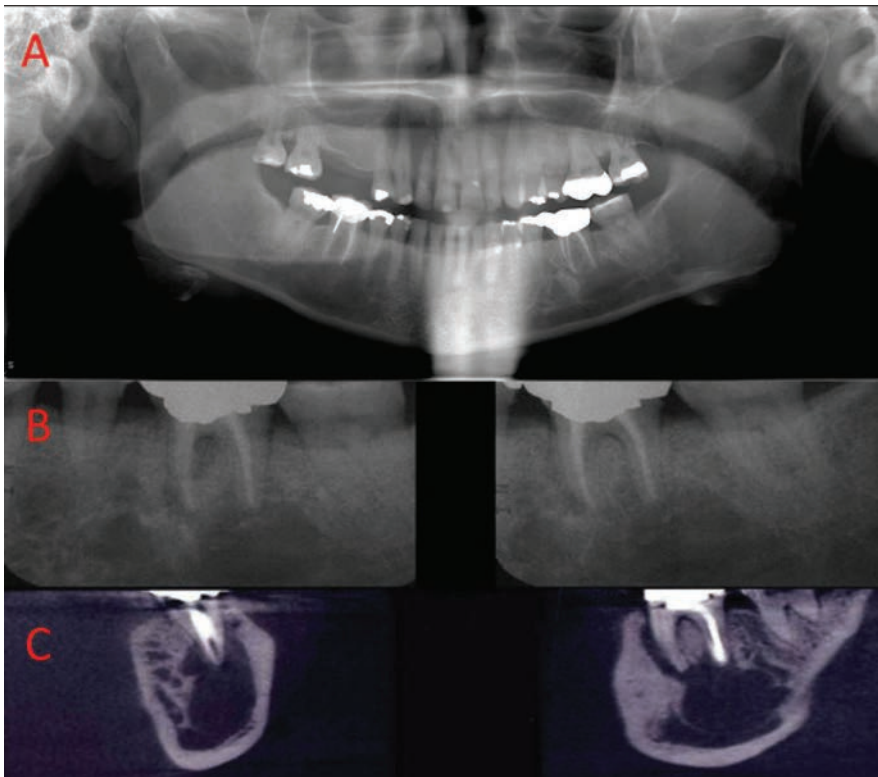
בעקבות הפגיעה בתפקוד האנזים אצל חולי גושה, מתקיימת אגירת יתר של החומר השומני-סוכרי בתוך התאים המקרופאגיים (תאים בלעניים המשתייכים למערכת החיסון ומצויים ברקמות חיבור, בקשרי הלימפה, בדם, במח העצמות, בטחול ובכבד) והם גדלים לממדים של תאים גדולים הנקראים "תאי גושה". תאי גושה נאגרים בעיקר בכבד, בטחול ובמח העצם וגורמים להגדלתם, להפרעה בתפקודם ולכאבי עצמות (2).

Typs

קיימים שלושה סוגים של המחלה:

GD1 הוא הסוג השכיח ביותר. הוא מופיע בקרב כ-94% מחולי גושה, ללא מעורבות ניירולוגית בגיל הילדות. סוג זה שכיח בקרב יהודים, בייחוד יהודים אשכנזים. תסמיני המחלה הם לרוב קלים, וכוללים הגדלה של הטחול והכבד, המובילה לפגיעה בתפקודם,

הדס בלום - שיננית, בעלת ניסיון ארוך-שנים במרפאות שיניים ציבוריות ופרטיות. למדה במחזור הראשון של לימודי שיננות במכון ללימודי המשך ברפואת שיניים בחיפה. בעלת תואר ראשון במנהל מערכות בריאות ממכללת עמק יזרעאל ותואר שני בבריאות הציבור, מגמת קידום בריאות, אוניברסיטת חיפה. כיום, מתאמת מחקר במכון הגנטי ומתאמת מרפאת גושה בבית החולים רמב"ם, חיפה.



תמונה 1. במחקרם של Ahmadieh ועמיתיו (2014) מתואר ממצא רדיוגרפי ראש-צוואר אצל אישה בת 46 עם גושה, שתלונתה העיקרית הייתה כאבים חזקים בלסת, בדגש על אזורים מנדיבולריים אחוריים, בעוד ששאר השיניים היו תקינות.

תיאורי מקרים קליניים

מחלות חניכיים והפרעות מערכתיות רבות חולקות גורמים אטיולוגיים גנטיים ו/או סביבתיים דומים, העשויים להשפיע משמעותית על רקמת החניכיים ולגרום לאובדן תאחיזה פריודונטלי ואובדן עצם המכתשית. על אף שרבות מההפרעות הגנטיות האלו הן נדירות או לא שכיחות, כמו סינדרום גושה, הן משפיעות על התקדמות מחלת החניכיים על ידי הגברת תהליכים דלקתיים באופן שאינו תלוי רק ברובד החיידקי (14).

תיאורי המקרים בסקירה זו מתייחסים לסינדרום גושה. המאפיינים הדומים אצל חולי גושה נמצאים **בעיקר בלסת**, אך בין התלונות העיקריות של חולי גושה אפשר לראות **דימום מהחניכיים**, בעקבות הגברת התהליכים הדלקתיים.

כל המסקנות ממחקרים אלו עשויות לסייע לאבחון המחלה ולתרום לשיפור ביטויי חניכיים ולשיפור איכות החיים של החולים.

במחקרם של Ahmadieh ועמיתיו (2014) מתואר ממצא רדיוגרפי ראש-צוואר אצל אישה בת 46 עם גושה, שתלונתה העיקרית הייתה כאבים חזקים בלסת, בדגש על אזורים מנדיבולריים אחוריים, בעוד ששאר השיניים היו תקינות. המטופלת התלוננה על החמרה בכאבים בלעיסה, אין מוקדי דלקת, גודל כיסי החניכיים מע בין 3-6 מ"מ, ללא פגמים גרמיים משמעותיים. היא מעשנת לשעבר, אובחנה באוסטאופורוזיס ומקבלת עירוי לגושה. בצילום נראו נגעים רדיולוצנטיים וליטיים בחלק האחורי של המנדיבולה (ראו בתמונה 1). נלקחה ביופסיה, ואכן נראו תאי גושה חודרים ללסת התחתונה וניתנה האבחנה עם מעורבות של עצם הלסת. לאחר ניתוח הריפוי טוב, ללא אירועים חריגים לאחר חודש מעקב. המטופלת דיווחה על שיפור בכאב שלה גם לאחר מעקב של שנה (7).

21. נראו נגעים עשתיים, נגעים רדיולוצנטיים בשורשי הטוחנות של הלסת התחתונה ואוסטאופורוזיס כללית. הצעיר טופל אנדודונטית, בפרוצדורות כירורגיות, ללא סיבוכים. שנה וחצי לאחר מכן, הריפוי היה טוב. חשוב לציין כי המטופל עבר כריתת טחול בגיל צעיר יותר בעקבות הגושה, ולפיכך הסיכון לסיבוכים דימומיים פחת (9).

Carter ועמיתיו (1998) בדקו במחקרם 28 מטופלים עם גושה. ב-25 מהמקרים היו עדויות רנטגן למעורבות הלסת. המחקר נועד לאתר ביטויים של מחלת גושה בעצמות הלסת באמצעות צילומים פנורמיים. הממצאים השכיחים הם פגיעה גרמית רחבה, הרחבה גסה של חללי העצם, נגעים דמויי ציסטה, ספיגת שורשים והתפרצות מאוחרת של שיניים קבועות אצל יותר ממחצית מהחולים מתחת לגיל 20 (13).

Weigler ועמיתיו (1967) תיארו מקרה של גבר בן 28, חולה גושה, עם נוכחות של נגעים רדיולוצנטיים, ציסטות מדומות ושן טוחנת תחתונה שבורה. צילום פריאפיקלי חשף נגע רדיולוצנטי בין הטוחנות השמאליות התחתונות. בוצעה עקירה, ללא סיבוכים (10).

Bildman ועמיתיו (1972) תיארו כיצד התגלתה המחלה במקרה בילדה בת 16, שהגיעה לטיפול הסרת עששת. בצילום פנורמי של הלסת נראו אזורים רדיולוצנטיים דו-צדדיים מפורזים במנדיבולה. נלקחה ביופסיה ואושרה אבחנה של גושה. לאחר הטיפול בממצאי העששת, האבחנה והטיפול בגושה, חל שיפור ניכר בהגיגיה וברוחתה הכללית של הילדה (8).

שיקול הדעת של רופא השיניים בטיפול בחולי גושה (בעיקר מסוג 1) במרפאתם חשוב, מכיוון שהתסמינים משתנים מאדם לאדם. חלק מהמטופלים יבטאו תסמיני עצם שונים וחלקם לא. לכן, אם צילום הרנטגן מעלה חשד אצל הרופא לחדירת תאי גושה, בשל מטריות עצם לא תקינה בלסת התחתונה, **בדיקת אנזים, ולא ביופסיה**, היא האמצעי המתאים לביצוע האבחנה. ביופסיה תהיה מוצדקת במקרים מסוימים, לאבחון סופי של נגעים כואבים בעצם הלסת ולצורך שלילת מצבים של זיהומים אודונטוגניים באבחנות שונות או מבלדות (10).

במחקרם של Michanowicz ועמיתיו (1967) דווח על מקרה של גושה בצעיר בן



הדם הלבנים (White blood cells). הבדיקה נעשית באמצעות טפטוף דם יבש על נייר גטרי (Guthrie card, dry blood spots). הקיט נשלח למעבדה בגרמניה, ותוך שלושה שבועות מתקבלת תשובה. אם התוצאות מצביעות על פחות מ-14% מהפעילות הרגילה, ניתן לאשר שמדובר בגושה.

נוספים, ניתן לראות החלמה וריפוי מיטב בחלל הפה כששמים דגש על הדרכה ועל שמירת היגיינת פה טובה לאורך זמן.

תקן הזהב לביסוס האבחנה של מחלת גושה פשוט: האבחנה מבוצעת בבית החולים באמצעות בדיקת דם הנלקחת מהווריד ובודקת את רמות הפעילות של האנזים החסר בתאי

במחקר שהתפרסם בשנת 2003, Fischman ועמיתיו סקרו 87 חולי גושה ו-31 נשאים. על אף השכיחות הגבוהה של טרומבוציטופניה במטופלים אלו, לא צוין דימום חניכיים, ולמרות עדות רדיולוגית למעורבות עצם, לא הייתה שכיחות גדולה יותר של אובדן שיניים או נידודת שיניים קלינית. עולה מן המחקר שחומרת הטרומבוציטופניה אינה מנבאת את הסיכון לדימום, אפילו בקרב חולים המקבלים עירוי ERT. עם זאת, מומלץ להתייעץ עם הרופא המטפל לפני ביצוע פרוצדורות פולשניות בחולי גושה. ספירת דם שלמה, כולל PT, PTT, זמן דימום וכמות טסיות, חייבת להתבצע במסגרת הבדיקה הראשונית ואיסוף הנתונים (14).

סקירת הספרות והמחקרים מעלה שהשינויים המתגלים בצילומי השיניים של חולים במחלת גושה הם ספציפיים מאוד. לכן, כדאי להקדיש תשומת לב רבה יותר לממצאים רדיולוגיים בפה, כיוון שהם עשויים להוביל לגילוי מוקדם של מחלת גושה, במיוחד בהיעדר סימפטומים קליניים אחרים. לרופא השיניים יש תפקיד חשוב בהעלאת החשד הראשוני למחלה, והם צריכים להיות מודעים לביטויים אורליים ורדיוגרפיים אפשריים ולהכיר את סיבוכי המחלה העלולים להתפתח. כמו כן, על הרופא לשמור על קשר עם מרפאת הגושה ולדאוג שהמטופל יבקר בה לפחות פעם בשנה, כדי לקבל הערכה עקבית של מצב בריאותו ולאפשר מתן טיפול מיטבי. חשוב לציין שגם במקרי גושה, כמו במקרים

קיט ללקיחת בדיקת גושה

Failure to complete ALL fields will result in delays in receiving test results. 11123853

Patient Surname¹ Patient Forename²

Date of Birth³ Sex⁴ ☐ M ☐ F Date of Collection⁵

Patient Identification Number⁶

Requesting Physician⁷

Hospital Name⁸

Address

Country⁹

E-mail

Test Requested¹⁰: ☐ Fabry Disease ☒ Gaucher/ASMD Disease ☐ Pompe Disease ☐ MPS Panel (incl. MPS I) ☐ cyp2d6

☐ Lyso-GL-3 ☐ Lyso-GL-1 ☐ Lyso-SPM ☐

☐ GM1 ☐ GM2 ☐ Chitotriosidase

☐ I confirm the patient has been properly informed and consented. In case genotyping analysis is needed or has been directly requested, a signed Informed Consent Form is in place.

Top Copy: Requesting Physician¹¹

מרכזי הטיפול בארץ: בארץ קיימים כמה מרכזים המטפלים בחולי גושה, ארבעה מהם בבתי החולים רמב"ם, בילינסון, איכילוב ושערי צדק. במרכזים אלה עובדים רופאים המתמחים באבחון ובטיפול בחולי גושה ומשפחותיהם מכל רחבי הארץ רופא המתעניין בבדיקה לשלילת גושה ישלח את ההפניה לבית החולים רמב"ם, והם ייצרו קשר עם המטופל ויקבעו תור לבדיקה.

ליצירת קשר עם מרפאת גושה: Gaucher@rambam.health.gov.il

רשימת המקורות

- Givol, N., Goldstein, G., Peleg, O., Shenkman, B., Zimran, A., Elstein, D., & Kenet, G. (2012). Thrombocytopenia and bleeding in dental procedures of patients with Gaucher disease. *Haemophilia* 18(1), 117-121.
- Mohamed, Y. S. A., Zayet, M. K., Omar, O. M., & El-Beshlawy, A. M. (2020). Jaw bones' involvement and dental features of type I and type III Gaucher disease: A radiographic study of 42 paediatric patients. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 21, 241-247.
- Nagral, A. (2014). Gaucher disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 4(1), 37-50.
- Fischman, S. L., Elstein, D., Sgan-Cohen, H., Mann, J., & Zimran, A. (2003). Dental profile of patients with Gaucher disease. *BMC Oral Health*, 3, 1-5.
- Basilicata, M., Marrone, G., Di Lauro, M., Sargentini, E., Paolino, V., Hassan, R., & Noce, A. (2023). Gaucher disease in internal medicine and dentistry. *Applied Sciences*, 13(6), 4062.
- Ahmadi, A., Farnad, F., & Sedghizadeh, P. P. (2014). Gaucher disease with jawbone involvement: A case report. *Journal of Medical Case Reports*, 8, 1-5.
- Bildman, B., Martinez Jr, M., & Robinson, L. H. (1972). Gaucher's disease discovered by mandibular biopsy: Report of case. *Journal of Oral Surgery (American Dental Association: 1965)*, 30(7), 510-512.
- Michanowicz, A. E., Michanowicz, J. P., & Stein, G. M. (1967). Gaucher's disease: Report of a case. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 23(1), 36-42.
- Weigler, J. M., Seldin, R., & Minkowitz, S. (1967). Gaucher's disease involving the mandible: Report of case. *Journal of Oral Surgery (American Dental Association: 1965)*, 25(2), 158-163.
- Saranjam, H. R., Sidransky, E., Levine, W. Z., Zimran, A., & Elstein, D. (2012). Mandibular and dental manifestations of Gaucher disease. *Oral Diseases*, 18(5), 421-429.
- Legini, E., Orsini, J. J., Hung, C., Martin, M., Showers, A., Scarpa, M., ... & Bodamer, O. A. (2011). Analysis of glucocerebrosidase activity in dry blood spots using tandem mass spectrometry. *Clinica Chimica Acta*, 412(3-4), 343-346.
- Carter, L. C., Fischman, S. L., Mann, J., Elstein, D., Stabholz, A., & Zimran, A. (1998). The nature and extent of jaw involvement in Gaucher disease: Observations in a series of 28 patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 85(2), 233-239.
- Fischman, S. L., Elstein, D., Sgan-Cohen, H., Mann, J., & Zimran, A. (2003). Dental profile of patients with Gaucher disease. *BMC Oral Health*, 3, 1-5.
- Albandar, J. M., Susin, C., & Hughes, F. J. (2018). Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S171-S189.