

A microscopic view of numerous red blood cells (erythrocytes) in shades of red and pink, scattered across the frame. The cells are biconcave and vary in size and focus, creating a textured, organic background.

15° corso

INCONTRI PRATICI DI EMATOLOGIA

NH Darsena Hotel
Savona

Dr.ssa Claudia Venturino
Medicina 1 P.O. Levante
Ospedale S. Paolo Savona

La Malattia di Gaucher

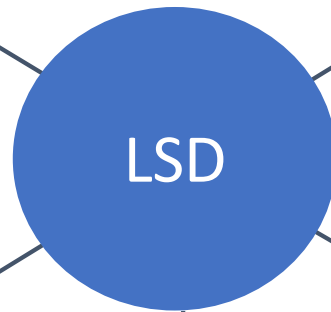
Malattie da accumulo lisosomiale: disordini metabolici rari ereditari



Malattie genetiche

caratterizzate da accumulo di materiale non degradato all'interno dei lisosomi e conseguente disfunzione cellulare¹

incidenza complessiva:
~1 in 5000–8000 nati vivi¹



Circa 70 LSDs identificate^{1,2}



Multisistemiche e progressive

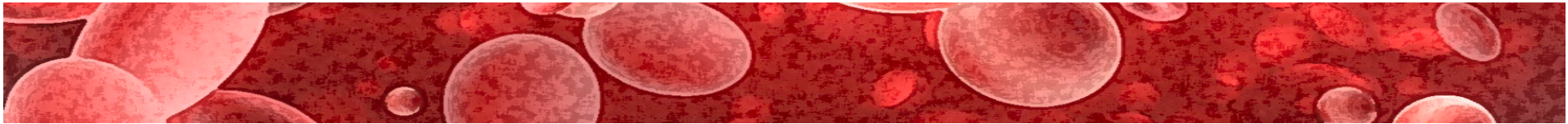


Non esistono terapie approvate per la maggior parte delle LSDs²

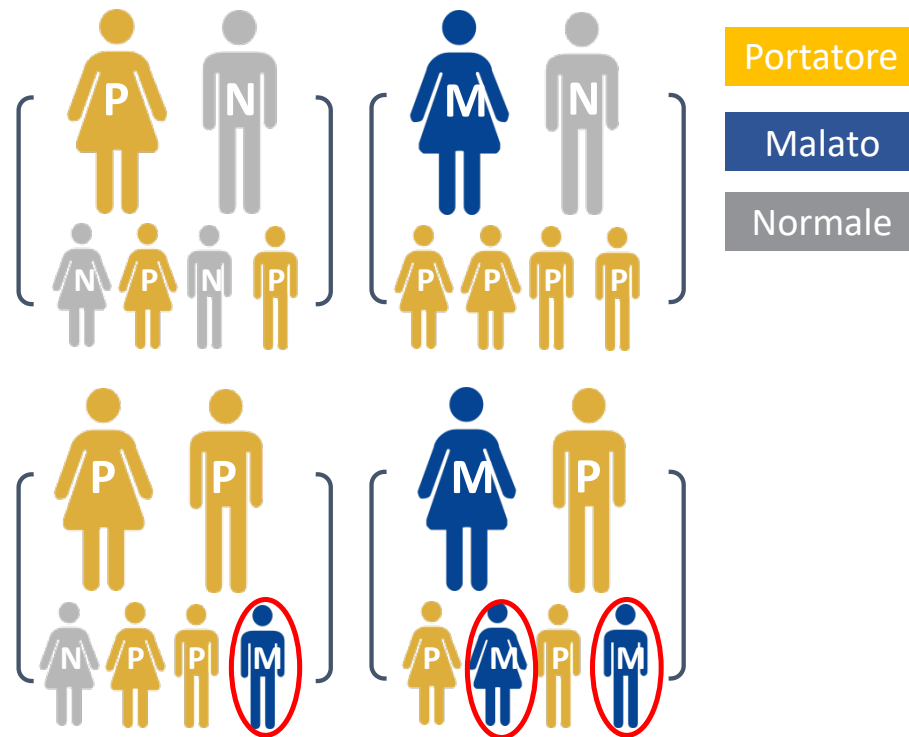
1995–2014: **26** EMA-approved agents for **17** LSDs*³

1983–2015: **17** FDA-approved agents for **9** LSDs^{t2}





Malattie da accumulo lisosomiale: trasmissione di tipo autosomico recessivo



Possibile
ereditarietà
nel 25% dei
casi^{1,2}

Possibile
ereditarietà
nel 50% dei
casi



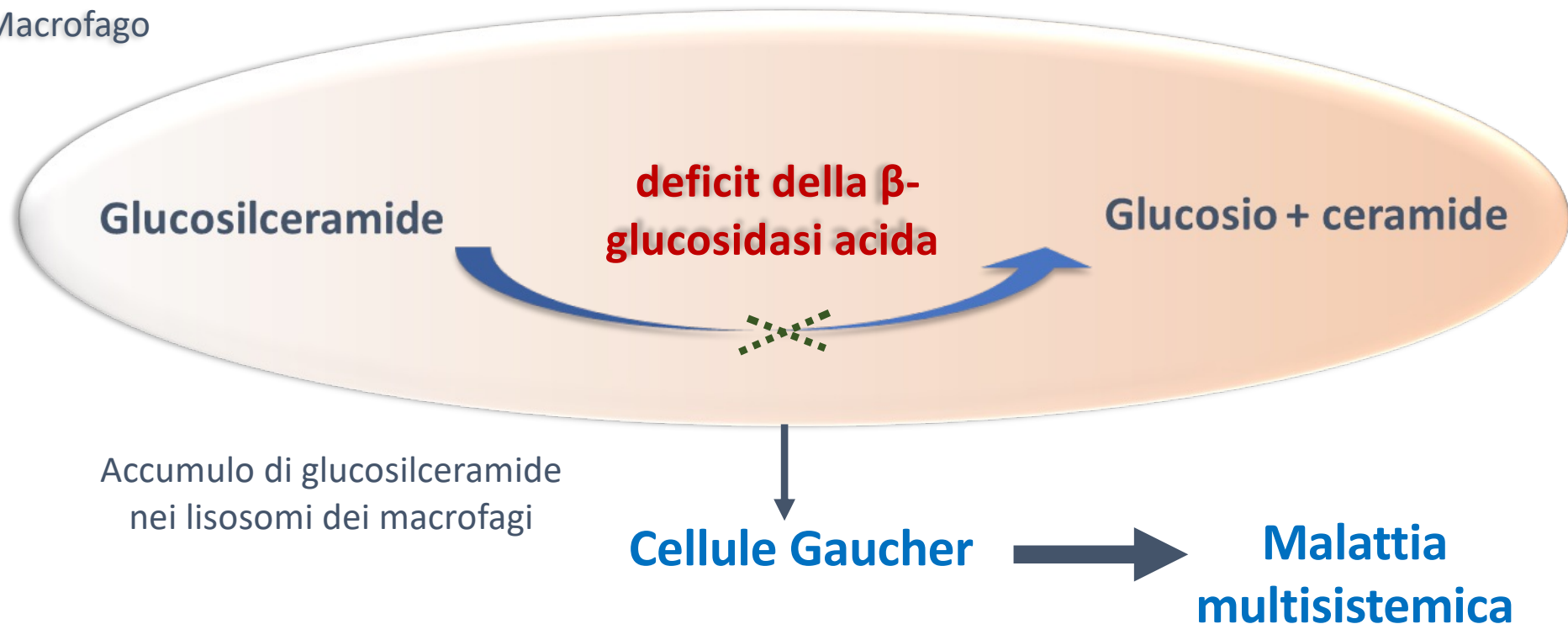
Per ogni LSD sono
note numerose
mutazioni: >380 per
Gaucher

La malattia di Gaucher: la più comune tra le malattie da accumulo lisosomiale

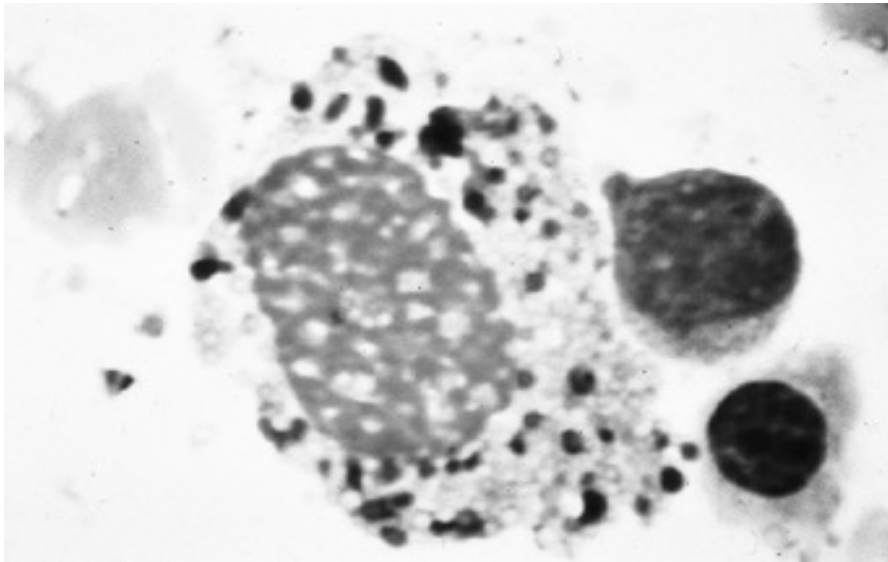
Patogenesi: mutazione gene GBA1 → deficit dell'attività enzimatica della β -glucosidasi acida¹⁻⁴

Tale deficit enzimatico causa accumulo di glucosilceramide all'interno dei lisosomi dei macrofagi → Cellule di Gaucher

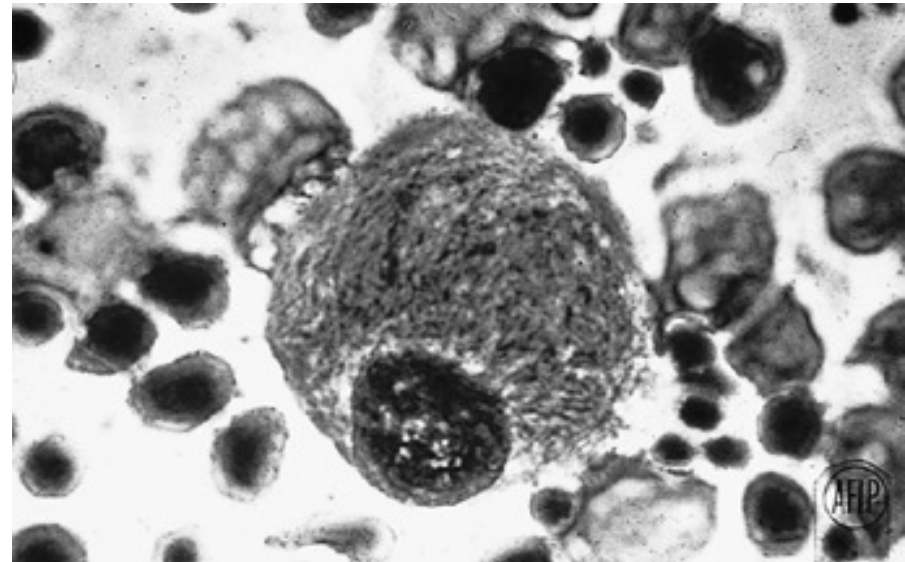
Macrofago



Le cellule di Gaucher si accumulano principalmente **nella milza, nel fegato e nel midollo osseo**; in percentuale minore nei polmoni, nei reni, nell'intestino, nel SN e nel cuore



Cellula normale

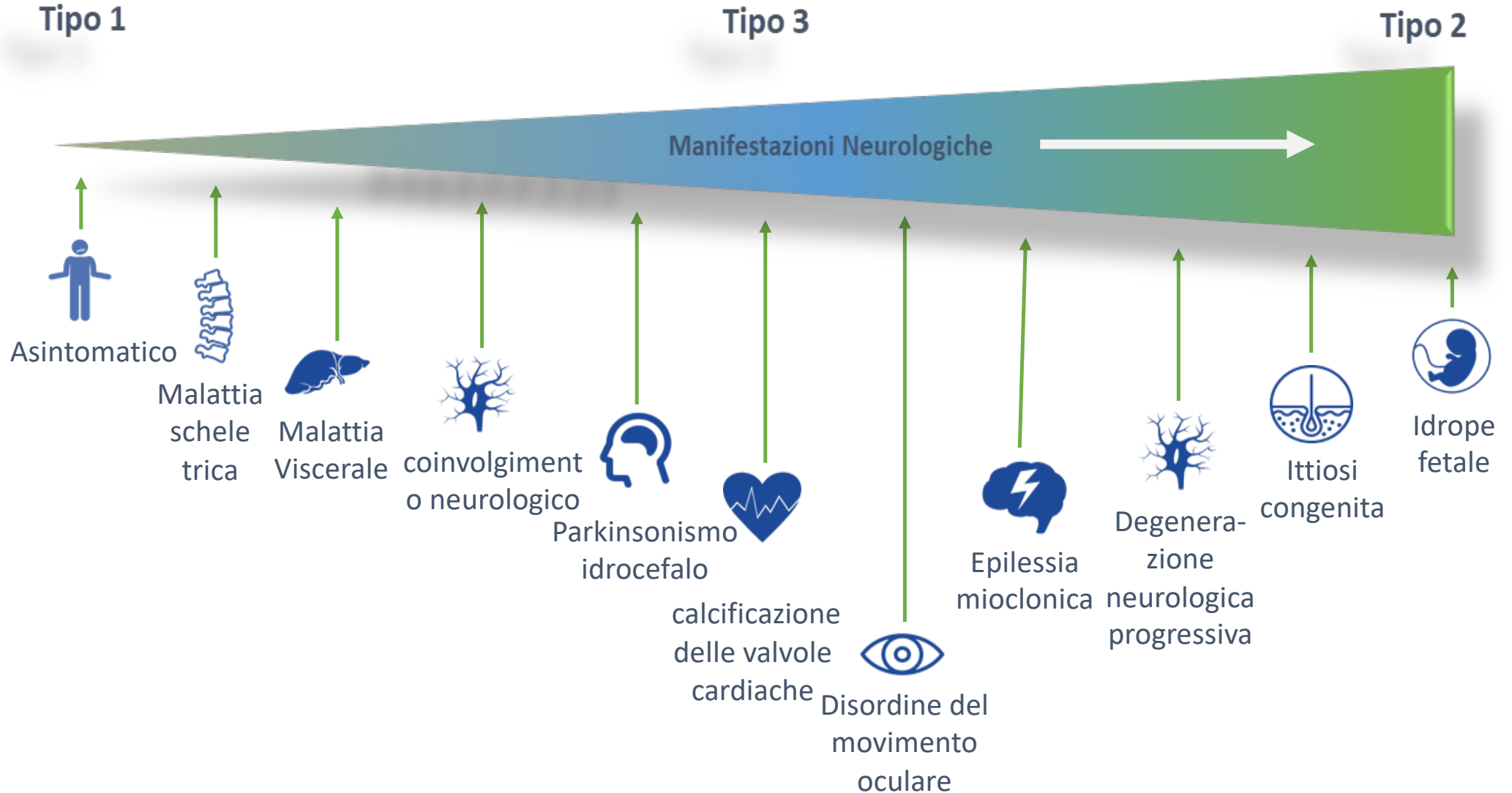


Cellula di Gaucher

I fenotipi della Malattia di Gaucher

	Tipo 1 Non-neuronopatico	Tipo 2 Neuronopatico acuto	Tipo 3 Neuronopatico cronico
Prevalenza	1/40,000–60,000 (1/850 in Ashkenazi Jews)	<1/100,000	<1/50,000–100,000
Sintomi Neuronopatici	Per lo più assenti	Severi	Da lievi a severi (progressivi)
Sintomi ossei	Da assenti a severi	Assenti	Da moderati a severi
Sintomi Viscerali/ Ematologici	Da lievi a severi	Moderati	Da lievi a severi
Età alla presentazione	Dall'infanzia all'età adulta	Infanzia	Infanzia o adolescenza
Aspettativa di vita con e senza terapia²	Dalla prima infanzia alla tarda età adulta	<2 anni	Variabile – fino alla prima età adulta

Manifestazioni cliniche: un continuum fenotipico



Ogni fenotipo Gaucher può presentarsi con una varietà di presentazioni cliniche e con differenti combinazioni di sintomi²⁻⁴

Compromissione neurologica nella MG

fenotipo

GD1

GD2

GD3

esordio

35-85 anni

0-8 mesi

3-18 anni

Segni e sintomi

Aumentato rischio di sviluppare la malattia di Parkinson

- Convulsioni
- Spasticità
- Scarsa capacità di suzione e deglutizione

- paralisi orizzontale sopranucleare dello sguardo
- Epilessia mioclonica resistente al trattamento
- Demenza
- Atassia
- Scarsa coordinazione
- Rigidità (in età infantile)
- Parkinsonismo (in età avanzata)

Associazione tra Parkinson e mutazioni del gene GBA (beta glucosidasi acida).

Pazienti con omozigosi o eterozigosi per mutazione del gene GBA1 sono a rischio di sviluppare Parkinson, spesso in eta' piu' precoce e con maggiore probabilita' di sviluppare deficit della sfera cognitiva.

Pazienti affetti da GD tipo 1 hanno rischio 26 volte maggiore di sviluppare Parkinson rispetto alla popolazione generale.

Prevalenza di mutazioni eterozigoti GBA1 compresa tra 3 e 8% nella popolazione caucasica affetta da Parkinson.

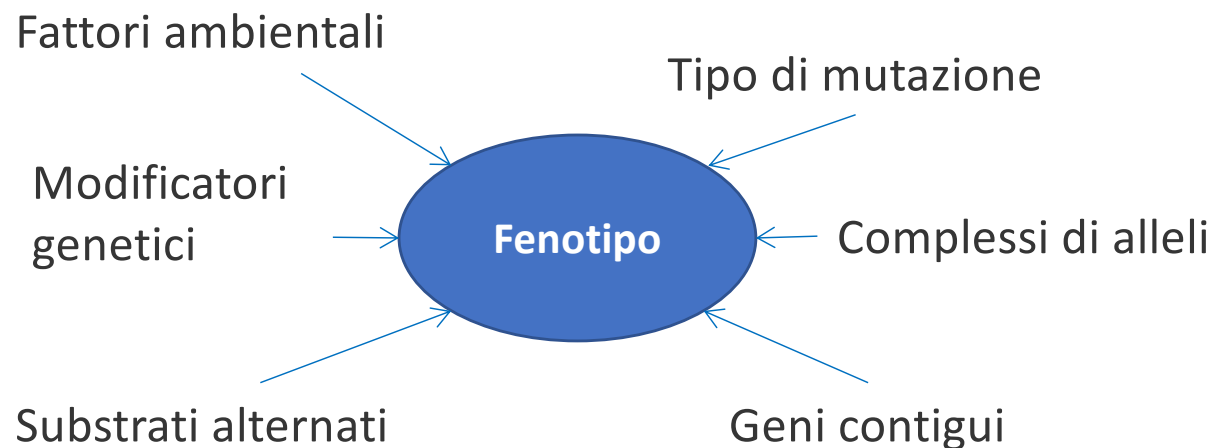
- Probabilmente le mutazioni nella proteina della glucocerebrosidasi interferiscono con la clearance o promuovono l'aggregazione di α -sinucleina nei neuroni dopaminergici della substantia nigra.



Malattia di Gaucher tipo 1: disordine cronico, eterogeneo

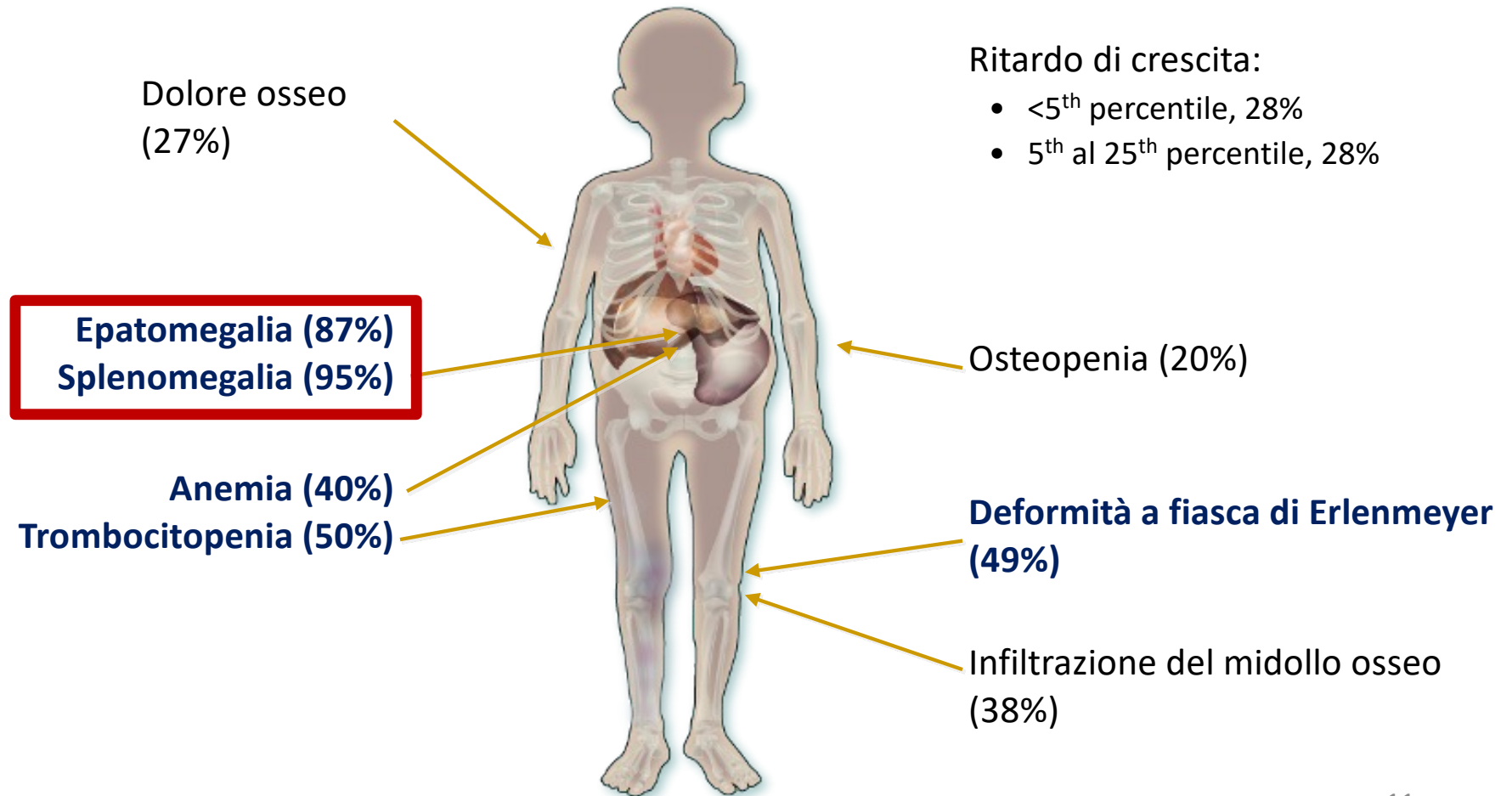
- Lo stesso genotipo può presentarsi con diverse manifestazioni cliniche e diverse risposte terapeutiche
- Fenotipi simili possono avere genotipi diversi (numerosi geni influenzano il fenotipo)

Fattori che contribuiscono al fenotipo:



GD1 presentazione clinica nei bambini

Bambini e adolescenti con GD1 spesso presentano marcata splenomegalia, ecchimosi/sanguinamento/ipermenorrea e una crescita e sviluppo puberale da lento a normale



GD1 presentazione clinica negli adulti

Pazienti con GD1 possono presentare ognuno dei seguenti sintomi. Alcuni possono essere severi altri assenti.

Sintomi generali:

- Astenia
- Facile sanguinamento ed ecchimosi
- Menorragia
- Riduzione dell' appetito
- Dolore addominale

**Dolore osseo (63%)
Crisi ossee (33%)**

**Epatomegalia (79%)
Splénomegalia (87%)**

Anemia (64%)

Trombocitopenia (56%)

Deformità a fiasca di Erlenmeyer (46%)

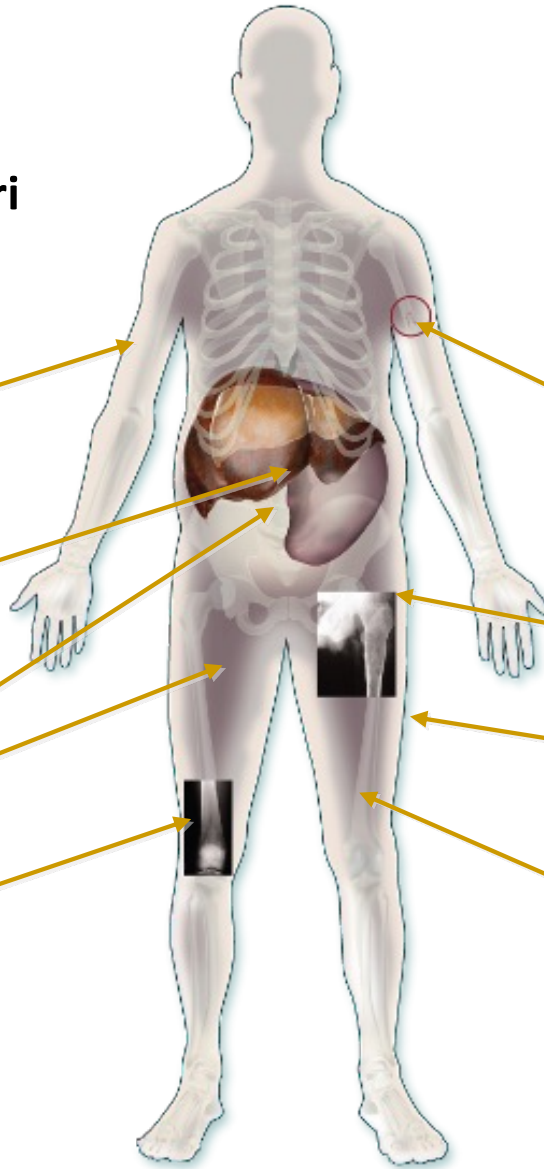
Fratture patologiche(15%)

Collasso delle articolazioni(8%)

Osteonecrosi (25%)

Osteopenia (42%)

Infiltrazione del midollo osseo (40%)

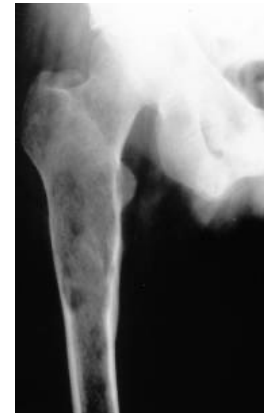


Alterazioni osse (nel 75% GD tipo 1): possono essere irreversibili

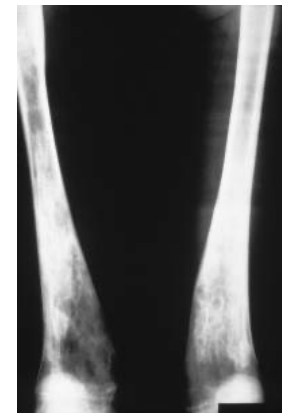
- Interessamento osseo: dolore, deformità e disabilità.
- **Dolore osseo**: da **intorpidimento/ dolore aspecifico** a **dolore localizzato acuto** associato a fratture o “crisi ossee” : malattia generalizzata, febbre alta, disabilità, leucocitosi, \uparrow VES. Segni e sintomi per alcuni giorni fino a diverse settimane e tendono ad essere ricorrenti.
- L'**osteonecrosi**: complicanza più disabilitante. Casi meno gravi: artralgia e limitazione del movimento articolare. Casi gravi: distruzione e deformità totale dell'articolazione, necessita' di protesi.

Le cellule di Gaucher influiscono su osteoblasti e osteoclasti attraverso secrezione di citochine (IL-1, IL-6, TNF).

A questo si aggiungono l'accumulo midollare, alterazioni vascolari, \uparrow pressione intramidollare , causa del dolore osseo tipico.

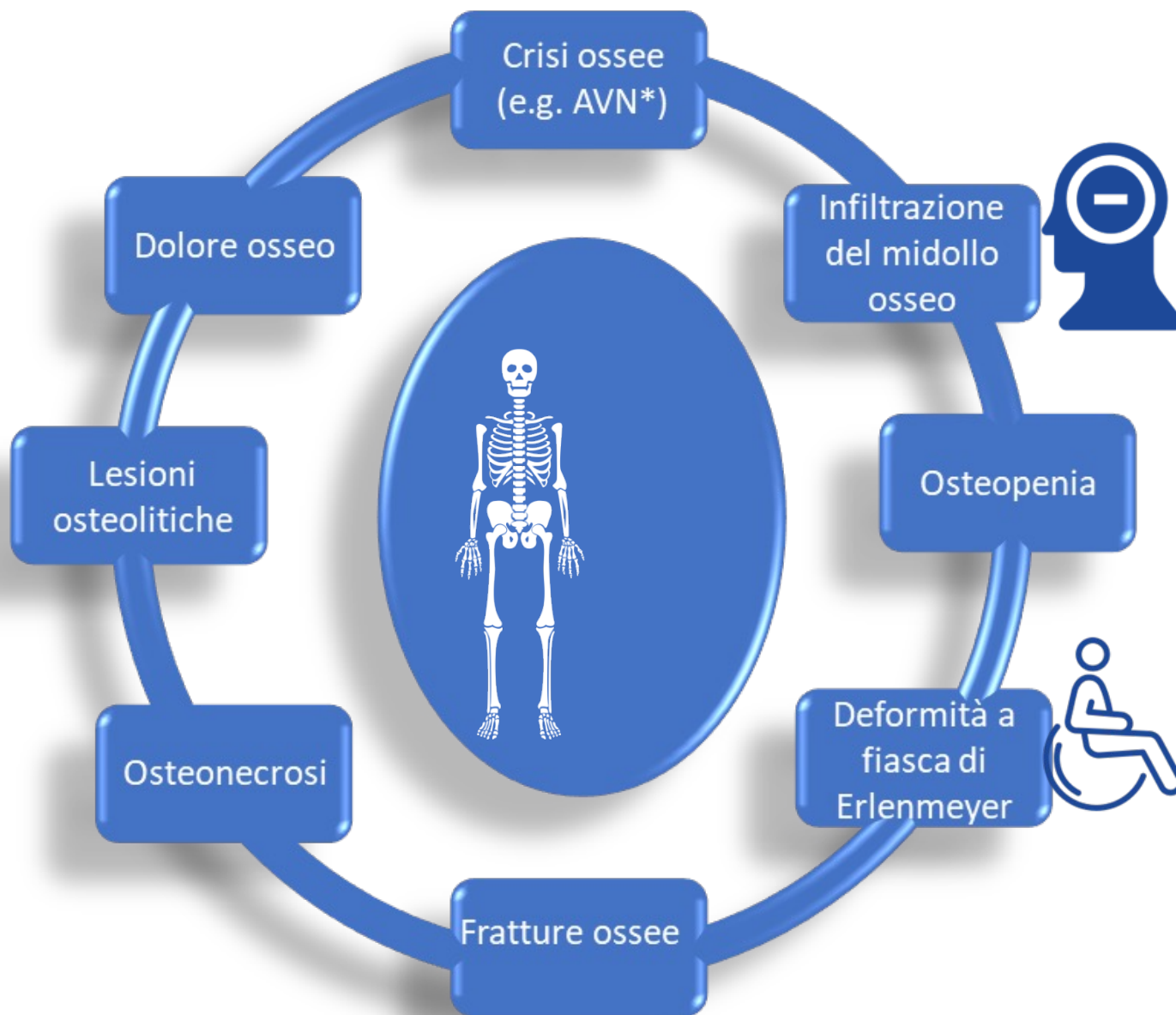


Demineralizzazione e osteonecrosi del femore



Infiltrazione midollo osseo e deformità a fiasca di Erlenmeyer a carico del femore

Le manifestazioni scheletriche nella GD possono essere debilitanti e interferire sulla qualità di vita dei pazienti



Conseguenze:

Impatto negativo sulla QoL⁵⁻⁷

- Maggiore rispetto alle manifestazioni viscerali ed ematologiche^{6,7}
- Impatto su salute mentale e fisica

Ridotta mobilità^{5,6}

- limitazioni fisiche possono persistere nonostante la ERT⁵
- Necessita' di sedia a rotelle o supporti ortopedici⁶

Diagnosi ritardata o errata (nel 60% nelle prime 2 decadi di vita ma per 1 su 7 >7 anni), conseguenze.

Misdiagnosi comuni^{1,2}

Malattie da accumulo lipidico:¹



- Niemann-Pick
- Tay-Sachs
- Pompe

Disordini ematologici:¹



- Leucemia mieloide cronica
- Leucemia mieloide acuta
- Linfoma di Hodgkin
- Mieloma multiplo
- Trombocitopenia idiopatica

Disordini scheletrici:²



- Malattia ossea metabolica
- Rachitismo
- Anemia a cellule falciformi
- Malattia di Paget

Conseguenze di una diagnosi ritardata o errata^{3,4}

Complicazioni che minacciano la vita:³



- Necrosi Avascolare
- Emorragia severa
- Dolore osseo cronico
- Sepsi
- Fratture patologiche
- Anomalie della crescita
- Malattia epatica



Trattamenti e procedure mediche non necessarie^{3,4}



Stress Psicologico nella ricerca di una spiegazione dei sintomi³

Diagnosi differenziale con malattie ematologiche

☐ Sì ■ Qualche volta

	Malattia di Gaucher di Tipo 1	Leucemia	Linfoma (NHL)	Mieloma multiplo	Trombocitopenia idiopatica
Età di esordio	0-80	2-3 (bambini) > 65 (adulti)	50-60	70	2-3 (bambini) > 65 (adulti)
Crisi di dolore osseo	√	√	√	√	
Ecchimosi/emorragie	√	√	√	√	√
Astenia	√	√	√	√	
Epatomegalia	√	√	√	Meno comune	
Splenomegalia	√	√	√	Meno comune	
Linfadenopatia	■	√	√	Non comune	
Dolori addominali	√	No	(Burkitt's)	No	
Sintomi neurologici	No	Non comune	√	■	
Cellule Gaucher presenti nella biopsia	Raggruppate	■ Pseudo-cellule di Gaucher	■ Pseudo-cellule di Gaucher	■ Pseudo-cellule di Gaucher	

1. De Fost M, Aerts JMFG, Hollak CEM. Gaucher's disease: from fundamental research to effective therapeutic interventions. *Neth J Med* 2003;61:3-8.; 2. de Fost M, Aerts JMFG, Hollak CEM. Gaucher's disease: from fundamental research to effective therapeutic interventions. *Neth J Med* 2003;61:3-8; 3. R Costello, T O'Callaghan, & G Sebahoun, Department d'Hematologie, Hopital Nord, Assistance Publique des Hopitaux de Marseille, Faculté de Médecine de Marseille, Université de la Méditerranée, Marseille, France. (Received 15 September 2005; accepted 21 November 2005); 4. Albrecht M. Gaucher cells' in chronic myeloid leukemia. *Blut.* 1966;13:169 – 179.

Nella M. di Gaucher: infiammazione cronica sistemica, iperproduzione di citochine pro-infiammatorie, coinvolgimento di monociti, macrofagi, cellule dendritiche, linfociti T e B.

- ↑ il rischio di **malattie neoplastiche** (associazione con k epatocellulare, RR ↑ per melanoma, tumori multipli)
- puo' simulare o essere associata a neoplasie ematologiche **mieloma multiplo, linfomi, leucemie**
- puo' condurre o associarsi a disordini legati a disregolazione dei linfociti B: patologie autoimmuni (piastrinopenia, anemia emolitica), **iper gammaglobulinemia policlonale, gammopatia monoclonale**

|



Associazione tra malattia di Gaucher, **mieloma** e **neoplasie ematologiche**

25 – 51 VOLTE

Rischio stimato di **mieloma multiplo** nei pazienti con malattia di Gaucher rispetto alle popolazioni generali statunitensi ed europee (1) (maggior ischio di evoluzione da MGUS a MM nei pz con GD)

3,5 – 14,7 VOLTE

Rischio stimato di **neoplasie ematologiche** nei pazienti con malattia di Gaucher rispetto alle popolazioni generali statunitensi ed europee (1)

ASMD (deficit di sfingomielinasi acida):

Disturbi metabolici ereditari in cui si verifica eccessivo e dannoso accumulo di lipidi in diversi organi (cervello, milza, fegato, polmoni e midollo osseo).

Sintomi neurologici (atassia, perdita di tono muscolare, spasticità, degenerazione cerebrale e difficoltà ad articolare il linguaggio), epatosplenomegalia, difficoltà di alimentazione e deglutizione, paralisi oculare e problemi di apprendimento.

tipo A, tipo B, tipo A/B (malattie da deficit di sfingomielinasi acida, **ASMD**)

tipo C Malattia di Niemann-Pick

ASMD (deficit di sfingomielinasi acida) **tipo A** e **tipo B**

ASMD di **tipo A (NPA)** e di **tipo B (NPB)** indicidenza 1:250.000,
Causa: mutazioni nel gene SMPD (sfingomielina fosfodiesterasi 1)
che determina carenza di sfingomielinasi acida (ASM), enzima
necessario per il metabolismo di un lipide chiamato sfingomielina.
I pazienti con ASMD di tipo A producono meno dell'1% di ASM, quelli
con ASMD di tipo B hanno circa il 10% dei livelli dell' enzima.

Se l'ASM (sfingomielinasi acida) è assente o non funziona
correttamente, la sfingomielina si accumula all'interno delle cellule
causando malfunzionamento di diversi organi, principalmente fegato,
milza e cervello.

ASMD di tipo A (NPA) si manifesta nella prima infanzia, è la forma più severa (produzione di ASM <1% del normale). Grave compromissione cerebrale, morte precoce (2-4 anni di età). Sintomi addizionali epatosplenomegalia, debolezza e linfadenomegalie.

ASMD di tipo B (NPB) compare in età pre-adolescenziale. Sintomi: atassia e neuropatia periferica, possono esserci epatosplenomegalia e problemi respiratori, con conseguente rischio di malattie cardiache. Generalmente non coinvolgimento cerebrale o lieve, possibile sopravvivenza fino all'età adulta, sebbene con progressive manifestazioni sistemiche, senza neurodegenerazione.

NPA e NPB sono due estremi opposti di un continuum clinico: molti pazienti, manifestano forme intermedie definite **ASMD di tipo A/B (NP A/B)**, in cui i sintomi variano per età d'insorgenza e per complessità/ gravità. Manifestazioni cliniche simili o più severe della ASMD di tipo B , ma neurodegenerazione progressiva più lenta.

La malattia di **ASMD di tipo C o Malattia di Niemann-Pick di tipo C (NPC)** caratteristiche differenti dalle ASMD di tipo A e B. Incidenza 1:150.000.

Causa: la mutazioni gene NPC1 (in circa il 95% dei casi) o gene NPC2 (nel restante 5% dei casi) determina compromissione del metabolismo del colesterolo e di altri lipidi e conseguente accumulo nel fegato, nella milza e nel cervello. Inoltre, provoca riduzione secondaria dell'attività dell'enzima ASM (sfingomielinasi acida).




Segni clinici dai primi mesi di vita fino all'età adulta: ittero neonatale, epato/splenomegalia, sintomi neurologici progressivi, spesso gravi (deterioramento cognitivo, atassia cerebellare, oftalmoplegia verticale sopranucleare =incapacità di muovere gli occhi in senso verticale), disfagia, distonia, crisi epilettiche. Più tardiva è l'insorgenza di sintomi neurologici, più lenta è la progressione. La maggior parte dei pz non raggiunge i 20 anni

Nel 2022 EMA ha approvato **olipudasi alfa** (versione ricombinante dell'enzima sfingomielinasi acida) per la terapia enzimatica sostitutiva della **ASMD di tipo B e A/B**, che a breve sarà finalmente disponibile anche in Italia.

ASMD is an Ultra-Rare Lysosomal Storage Disease with a Spectrum of Clinical Manifestations and Severity

ASMD type A	ASMD type A/B	ASMD type B
-------------	---------------	-------------

ASMD type A is the most severe, resulting in progressive neurodegeneration, while ASMD types A/B and B are associated with systemic/visceral manifestations, with or with limited neurologic involvement^{1,2}

Phenotypic presentation¹	Infantile onset of severe neurodegeneration with other manifestations, including hepatosplenomegaly and respiratory infections	ASMD type B phenotype but also progressive neurologic findings (ataxia, variable degrees of developmental delay and peripheral neuropathy)	Chronic progressive multisystem disease with no neurologic involvement
Onset²	 Early infancy	 Generally in childhood	 Childhood/adulthood
Age of death in cohort studies¹⁻³	ASMD type A typically results in death in infancy, while ASMD types A/B and B are associated with early (although variable) morbidity and mortality ¹⁻³		
	3 years typical age of death of patients with severe neurodegenerative ASMD ^{1,2}	8.5 years (age 2-32) median age of patients at death or liver transplant out of those who died ³	23.5 years (age 0.6-72) median age of patients at death or liver transplant out of those who died ³

ASMD, acid sphingomyelinase deficiency; LSD, lysosomal storage disease.

1. McGovern MM, et al. Orphanet J Rare Dis 2017;12:41; 2. McGovern MM, et al. Genet Med 2017;19(9):967-974; 3. Cassiman D, et al. Mol Genet Metab 2016;118:206-213.

Although ASMD and NPC can Present with Similar Features, They are Two Distinct Disorders

Historically, ASMD has been erroneously grouped with NPC

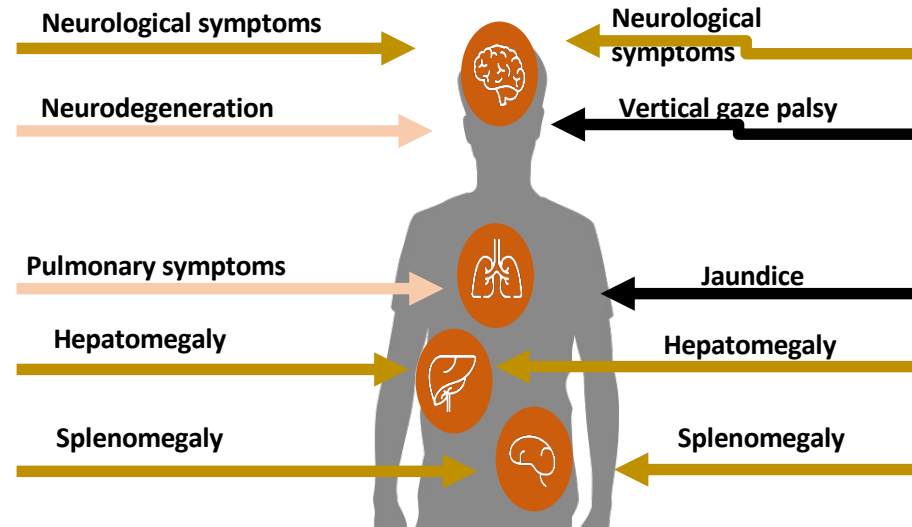
ASMD type A

Other manifestations:
Pulmonary symptoms, neurodegeneration

Genetic cause:
SMPD1 pathogenic variants

Pathology:
Sphingomyelin accumulation

Life expectancy:
Majority of children die before age 3



NPC

Other manifestations:
Vertical gaze palsy, jaundice

Genetic cause:
NPC1 or *NPC2* pathogenic variants

Pathology:
Cholesterol accumulation

Life expectancy:
The majority of children with NPC die before age 20

Both ASMD and NPC

ASM activity: Reduced

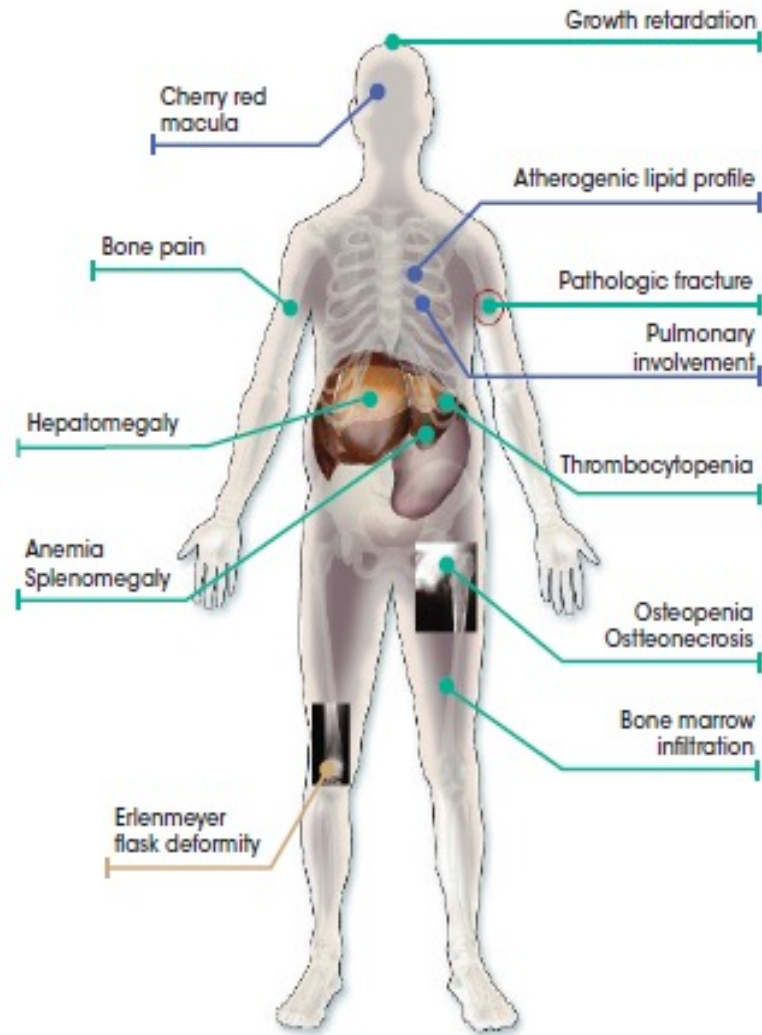
Natural history: Progressive

Manifestations:
Hepatosplenomegaly and neurological symptoms

Mortality: Fatal

Gaucher vs. ASMD

GD1 and ASMD are multisystemic disorders



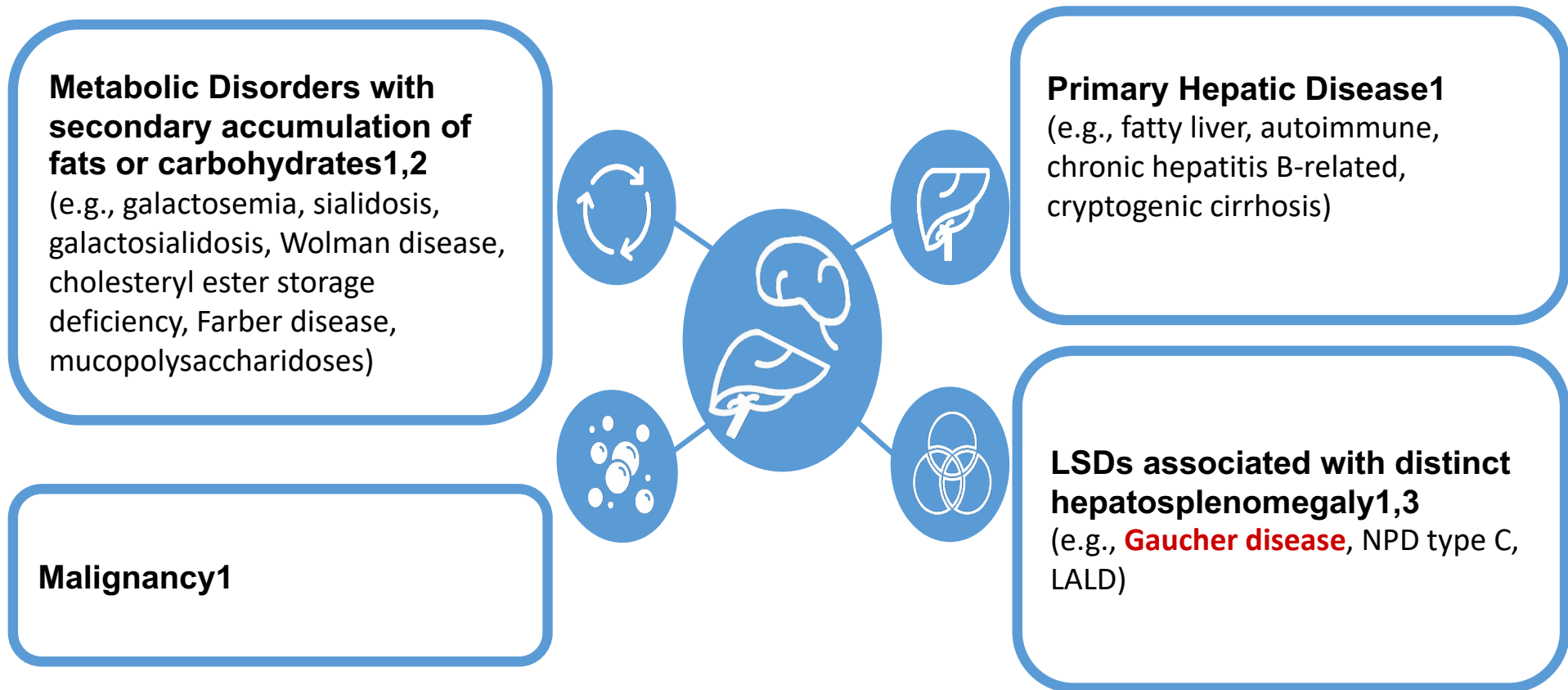
● ASMD and Gaucher Disease ● ASMD ● Gaucher Disease

	Gaucher Type I	ASMD B
Splenomegaly	✓	✓
Hepatomegaly	✓	✓
Hematologic Abnormalities <ul style="list-style-type: none"> Anemia Thrombocytopenia 	✓	✓
Bone Involvement <ul style="list-style-type: none"> Erlenmeyer Flask Deformity Osteonecrosis Osteopenia Bone marrow infiltration Pathologic Fracture Bone Pain 	✓	✓
Pulmonary involvement <ul style="list-style-type: none"> Interstitial lung disease 	✓	✓
Dyslipidemia <ul style="list-style-type: none"> low HDL High total cholesterol elevated LDL elevated triglycerides 	infrequent	✓
Liver Disease <ul style="list-style-type: none"> Liver fibrosis Cirrhosis Liver Dysfunction (elevated ALT/AST) 	infrequent	✓
Cardiac Disease <ul style="list-style-type: none"> Coronary artery disease/heart valve disease 	infrequent	✓

Screening and Parallel Testing:

Differentiate ASMD From Other Diseases Associated with Similar Clinical Presentations

A number of possible differential diagnoses may be considered:

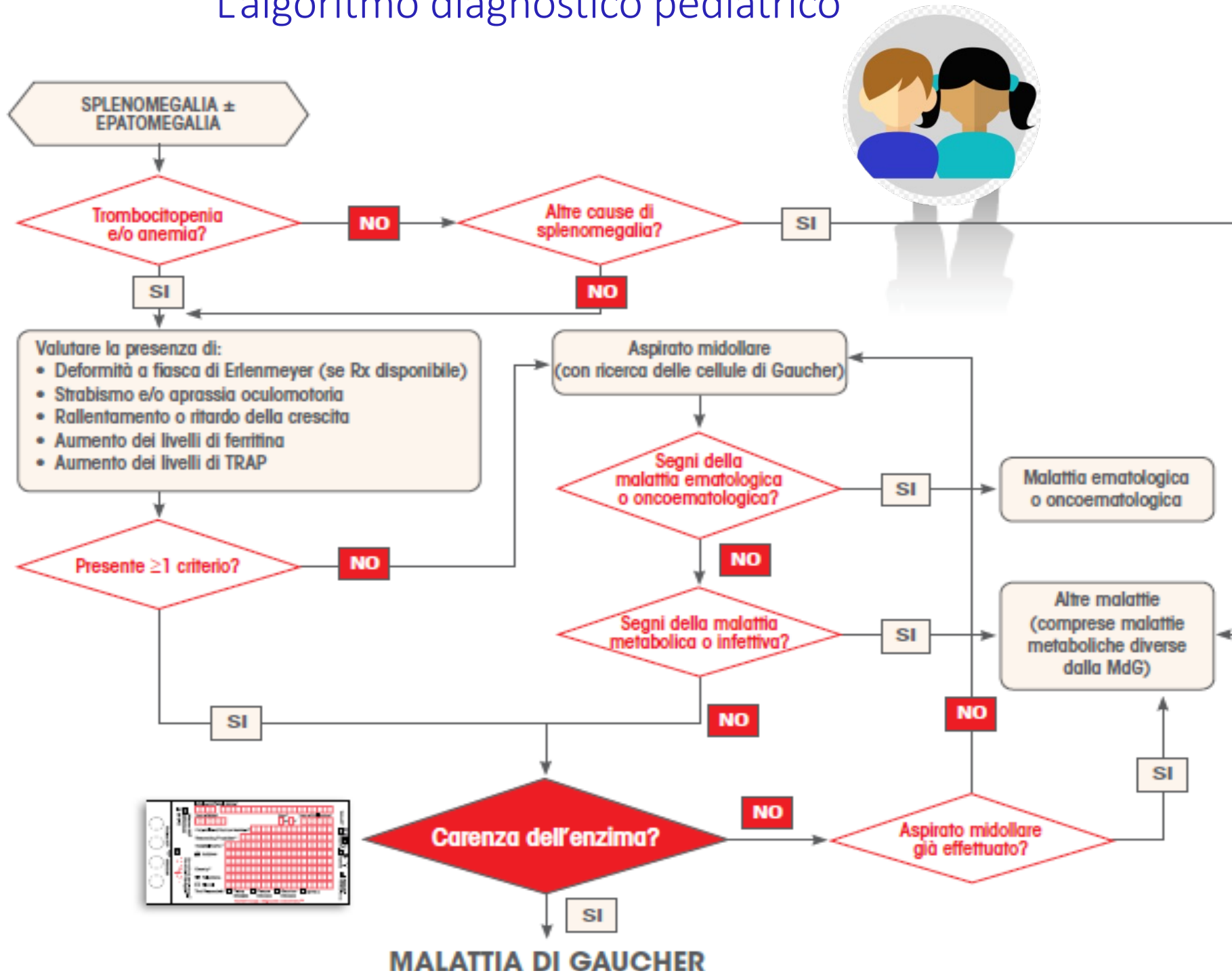


Perchè esiste un ritardo nella diagnosi nella M. di Gaucher?

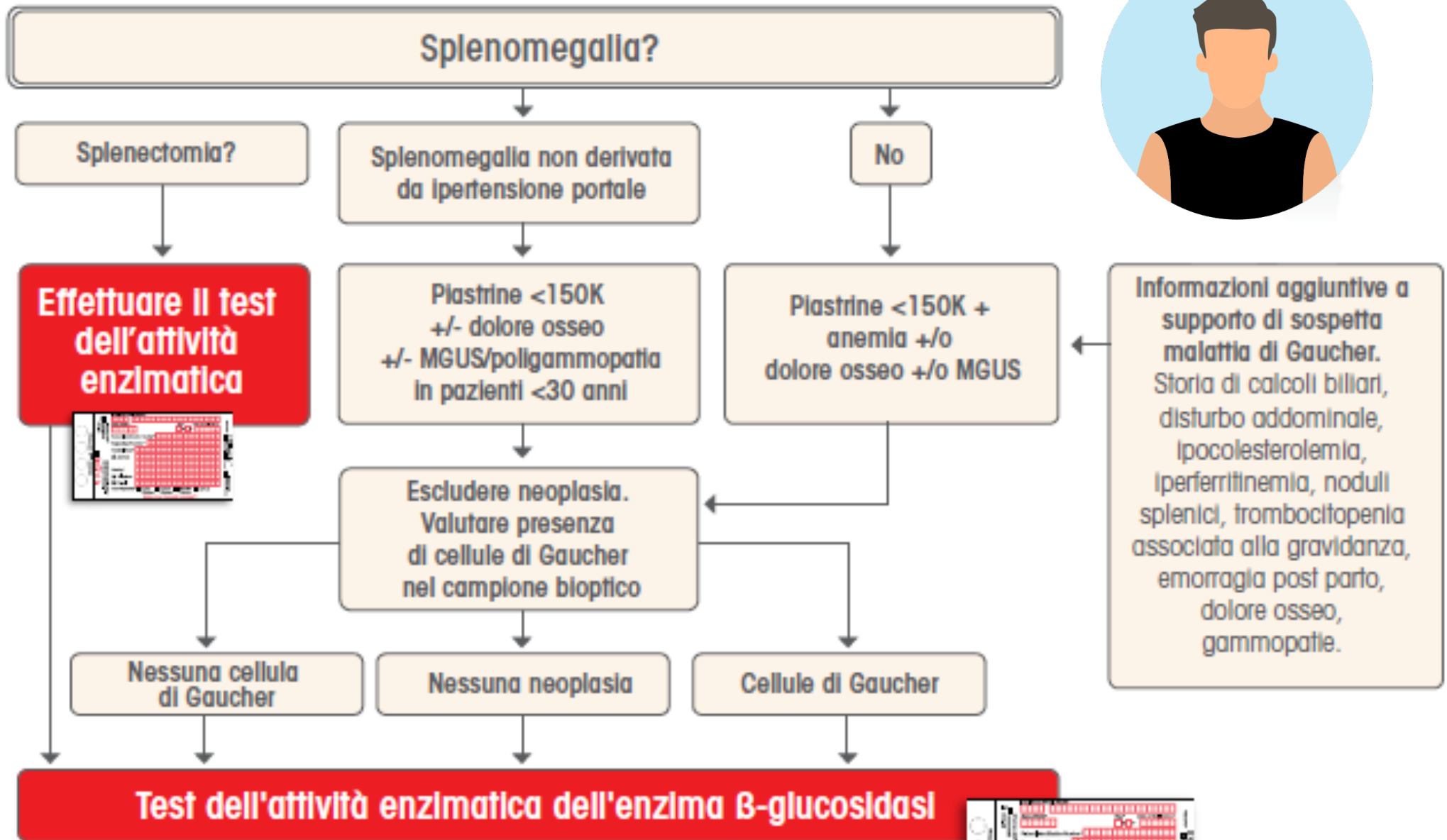
- E' rara: incidenza: 1/ 50,000-100,000 (1/ 1000 tra gli ebrei Ashkenaziti)
- Molti medici non la inseriscono nella diagnosi differenziale perchè:
 - Non conoscono la malattia
 - La considerano così rara da ritenere improbabile incontrarla nella pratica clinica
- Fenotipicamente molto eterogenea per età di esordio, velocità di progressione, organi interessati, severità, sintomi anche tra individui con stesso genotipo. (Valutare storia familiare e genotipo per identificare i parenti eterozigoti).
- Spesso diagnosi di esclusione con più probabili, patologie



L'algoritmo diagnostico pediatrico



L'algoritmo diagnostico dell'adulto



MGUS—gammopatia monoclonale di significato incerto. *Di origine etnica non ashkenazita



Screening con Dried Blood Spot (DBS)

Questo test dell'**attività enzimatica della beta glucosidasi acida** può essere eseguito su una goccia di sangue essiccato (DBS) su carta da filtro.

In caso di positività è necessaria analisi su campioni di sangue intero per conferma della diagnosi. (**dosaggio enzimatico β -glucosidasi acida su campioni di sangue**),

Whatman 903[®]
W071 X000000X
Do not touch sample area!
Do not use if damaged.
0800001

Initials and Family Name¹
Date of Birth² Sex³ M F Date of Collection⁴
Patient Identification Number⁵
Requesting Physician⁶
Hospital Name⁷
Contact Details⁸
Telephone
E-mail
Country⁹
Test Requested:¹⁰ Fabry Disease Pompe Disease Gaucher Disease MPS I
Bottom Copy: Diagnostic Laboratory¹¹



La diagnosi di MG è possibile con una semplice analisi del sangue: dosaggio enzimatico della β -glucosidasi acida che può essere integrata l'analisi mutazionale del gene GBA1 (β -glucosidasi acida)

Dosaggio enzimatico della Glucocerebrosidasi:

- può essere fatto sui leucociti (sangue periferico)
- I livelli di attività enzimatica:
 - Adulti: solitamente dal 10% al 30% rispetto al normale
 - Bambini: < 10% rispetto al normale
- L'attività residua non è predittiva del quadro clinico

Analisi del DNA:

- Metodo efficace per individuare i portatori fra i parenti a rischio
- Il genotipo non è predittivo del fenotipo clinico

Determinare la prevalenza della malattia di Gaucher nei soggetti con splenomegalia e trombocitopenia.

Motta I, Consonni D, Stroppiano M, et al. Sci Rep. 2021; 11(1): 2594

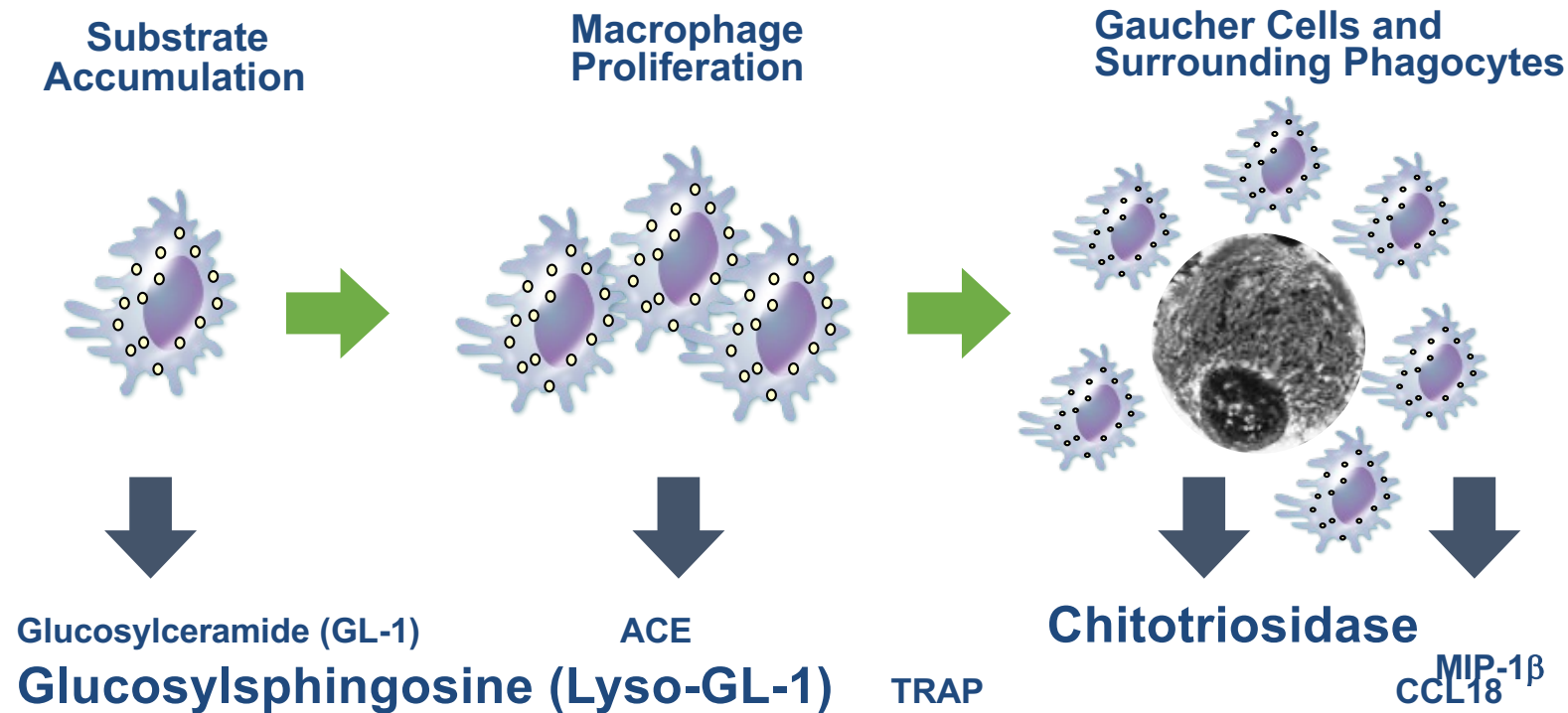
Studio osservazionale multicentrico: per valutare la prevalenza di GD 1 in popolazione caucasica ad alto rischio con splenomegalia e/o trombocitopenia associata ad altri segni o sintomi ematologici tra cui anemia e MGUS.

500 pazienti arruolati (45 esclusi), 76 positivi al DBS, 15 pazienti positivi con saggio beta-glucosidasi nell'omogeneato cellulare, 14 confermati tramite analisi molecolare (3,3%).

Proposta equazione per predire la probabilita' di GD tipo 1 in base a conta piastrinica, livelli di ferritina e TSAT (nei pazienti con GD 1 iperferritinemia con TSAT normale è un dato comune con prevalenza tra 63 e 81%).

Biomarkers and Pathophysiology of Gaucher Disease

Chitotriosidasi: enzima prodotto da macrofagi attivati e da PMN



Biomarcatori impiegati nella MG

Marcatori elevati	Marcatori ridotti
Glucocerebroside (Glucosilceramide)	Colesterolo totale e Colesterolo HDL e LDL
Chitotriosidasi (in realta' non specifico per GD)	Fattori della coagulazione
TRAP (fosfatasi acida tartrato- resistente)	Vitamina B ₁₂
ACE (enzima di conversione della angiotensina)	
Ferritina (+ manifestazioni di GD, dg differenziale)	
Gammaglobuline	

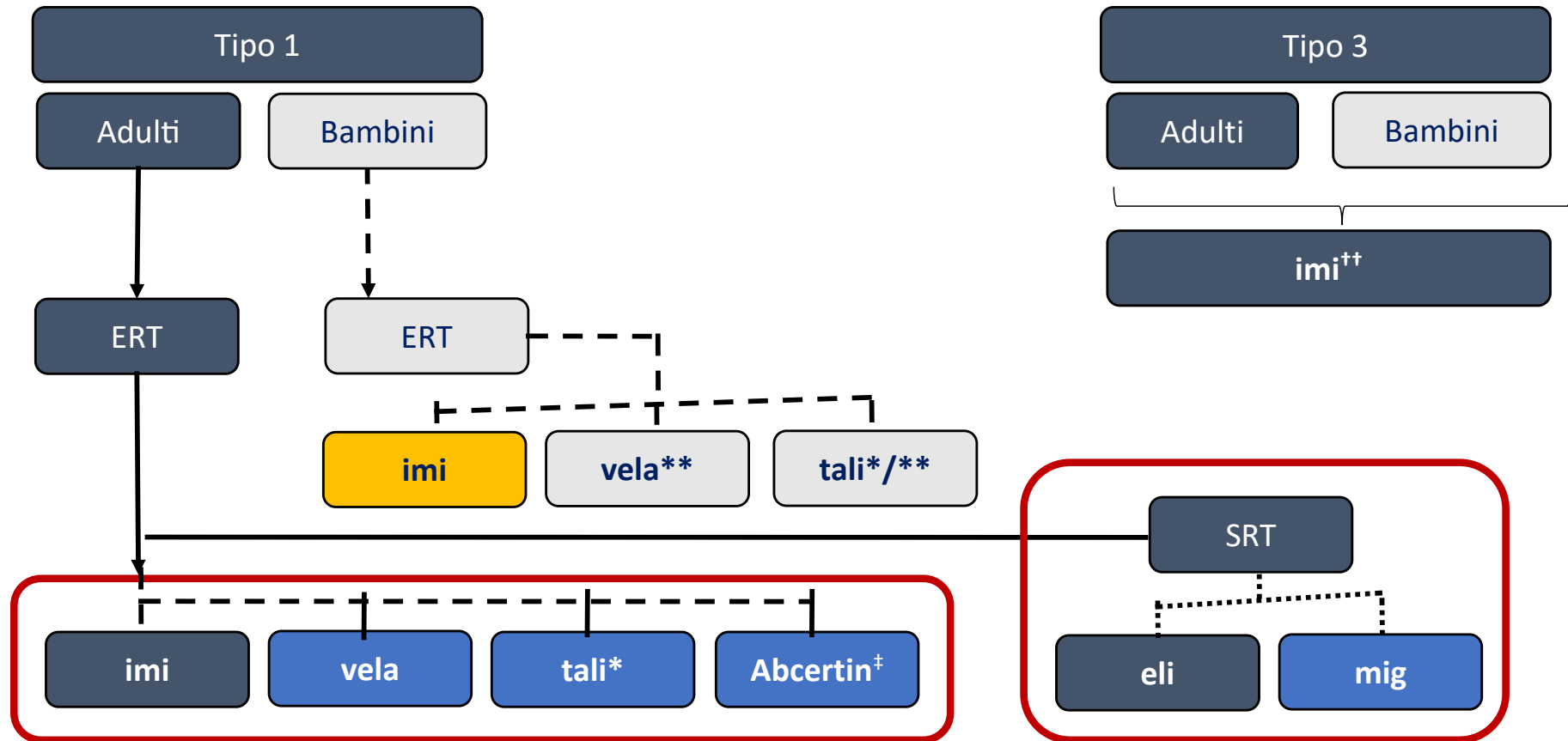
Biomarcatori impiegati nella MG

Marcatori elevati	Marcatori ridotti
Glucocerebroside (Glucosilceramide)	Colesterolo totale e Colesterolo HDL e LDL
Chitotriosidasi	Fattori della coagulazione
TRAP (fosfatasi acida resistente)	Vitamina B ₁₂
ACE (enzima di conversione della angiotensina)	
Ferritina	

LYSO-GL-1

GLUCOSILSFINGOSINA Biomarcatore di risposta più efficace per monitorare il progresso e il miglioramento dei parametri di malattia, in quanto lisolipide deacilato della glucosilceramide

Malattia di Gaucher: Opzioni di trattamento al momento disponibili



* Non approvato nell'UE

** controllare le informazioni sul prodotto/RCP per le raccomandazioni sull'età idonea per la somministrazione

†† Approvato nell'Unione europea per manifestazioni non-neurologiche di GD3

‡ Non approvato al momento negli Stati Uniti o nell'Unione europea

Opzioni terapeutiche approvate per GD

Interventi sintomatici

(e.g., supporto al dolore, procedure ortopediche, supplemento di ferro e bifosfonati)

Terapie specifiche per la malattia

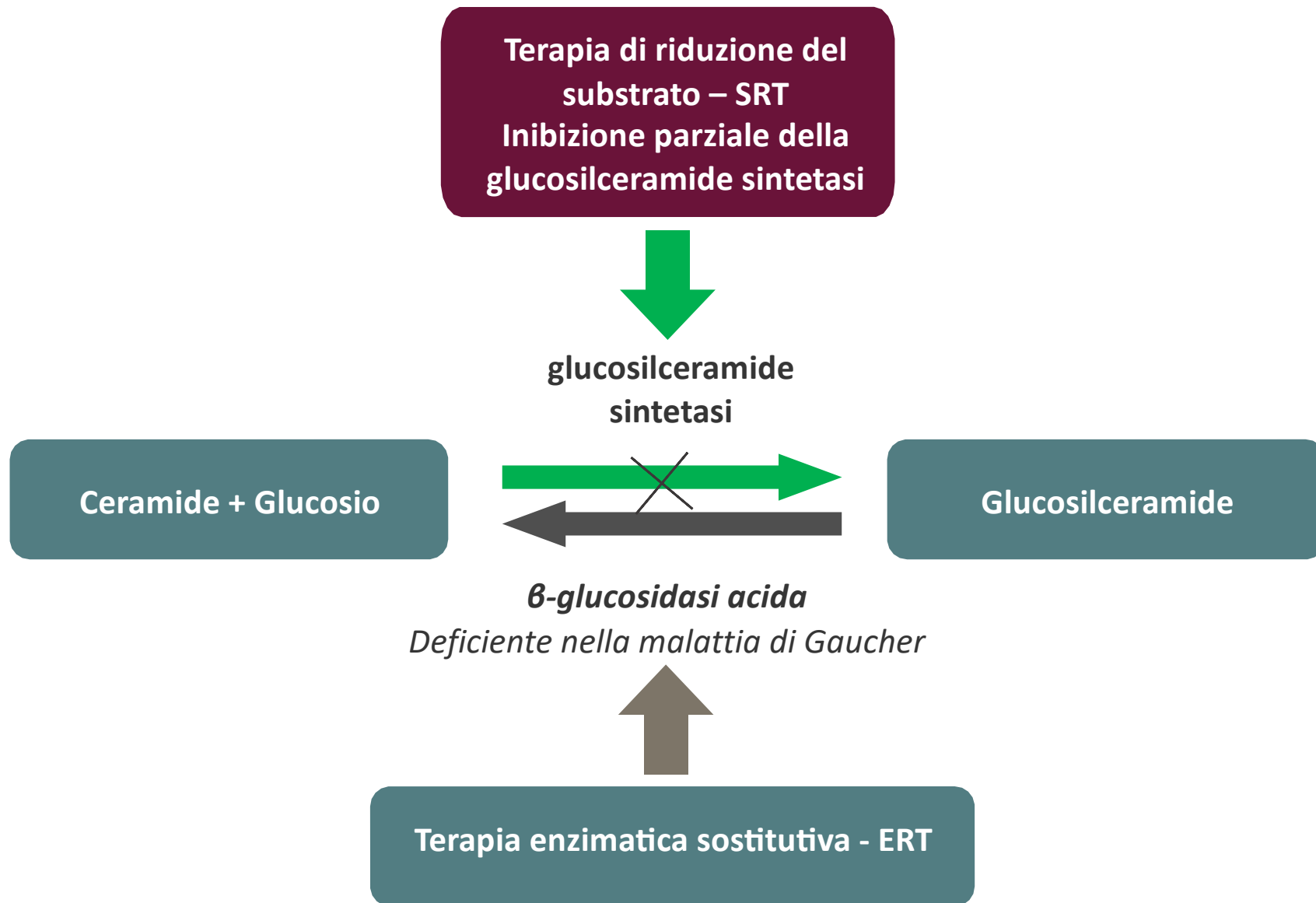
Terapia enzimatica sostitutiva (ERT)

IMIGLUCERASI

Terapia di riduzione del substrato (SRT) **ELIGLUSTAT**

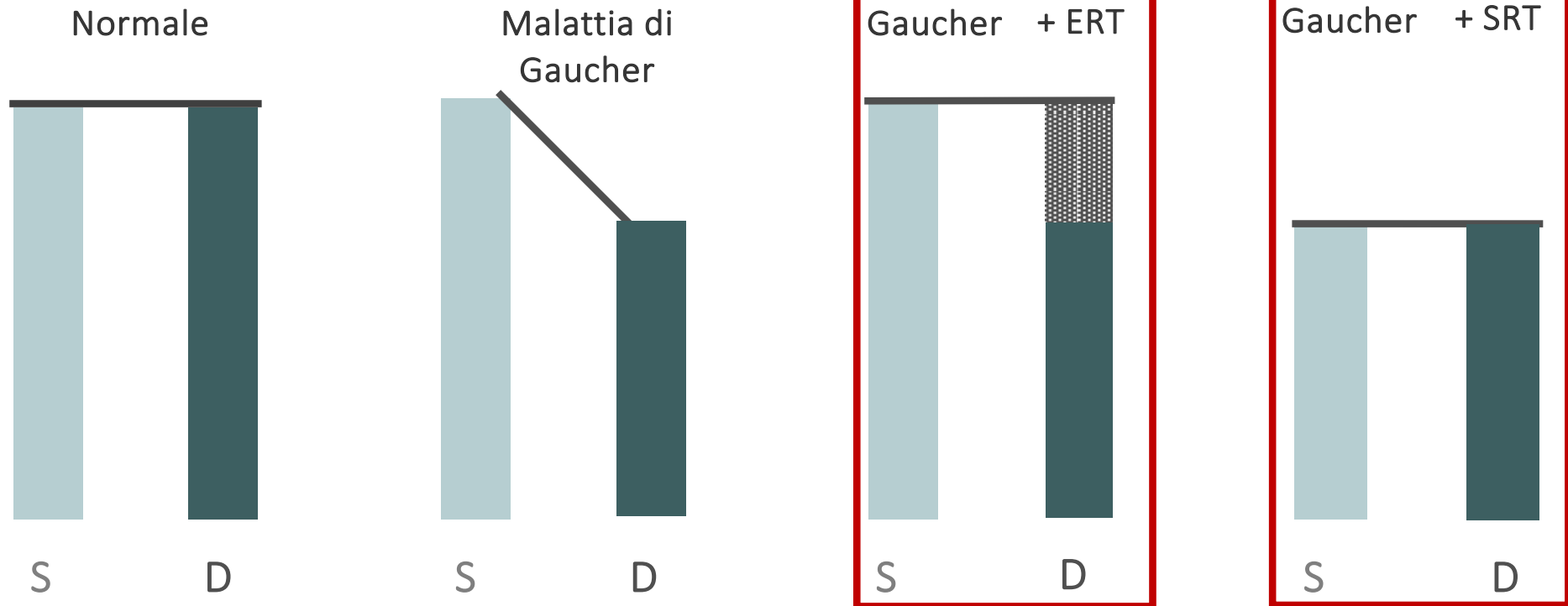
Una cura ottimale prevede entrambe le tipologie di trattamento e un regolare follow up con team multidisciplinare esperto nel trattamento della GD

Meccanismo d'azione



Meccanismo d'azione

Ripristino di un equilibrio tra sintesi e degradazione del substrato



Sintesi (S) e Degradazione (D) di glucosilceramide

Obiettivi terapeutici – Ematologici

Pazienti	Goal	Range di tempo
Piastrinopenia		
Tutti i pazienti	Piastrine sufficienti per ridurre le emorragie	1 anno
Pazienti splenectomizzati	Normalizzazione della conta piastrinica	1 anno
Non splenectomizzati Piastrinopenia moderata	Conta piastrinica ai limiti inferiori di normalità	Secondo anno
Piastrinopenia severa	Progressivo aumento ma non normalizzazione	Secondo anno
Anemia		
Femmine adulte e bambini	◆ Hb \geq 11.0 g/dL	1-2 anni
Pazienti maschi >12 anni	◆ Hb \geq 12.0 g/dL	1-2 anni
Tutti i pazienti	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Eliminata la dipendenza dalle trasfusioni di sangue ◆ Ridurre l'astenia ◆ Mantenere i miglioramenti dei livelli di Hb 	

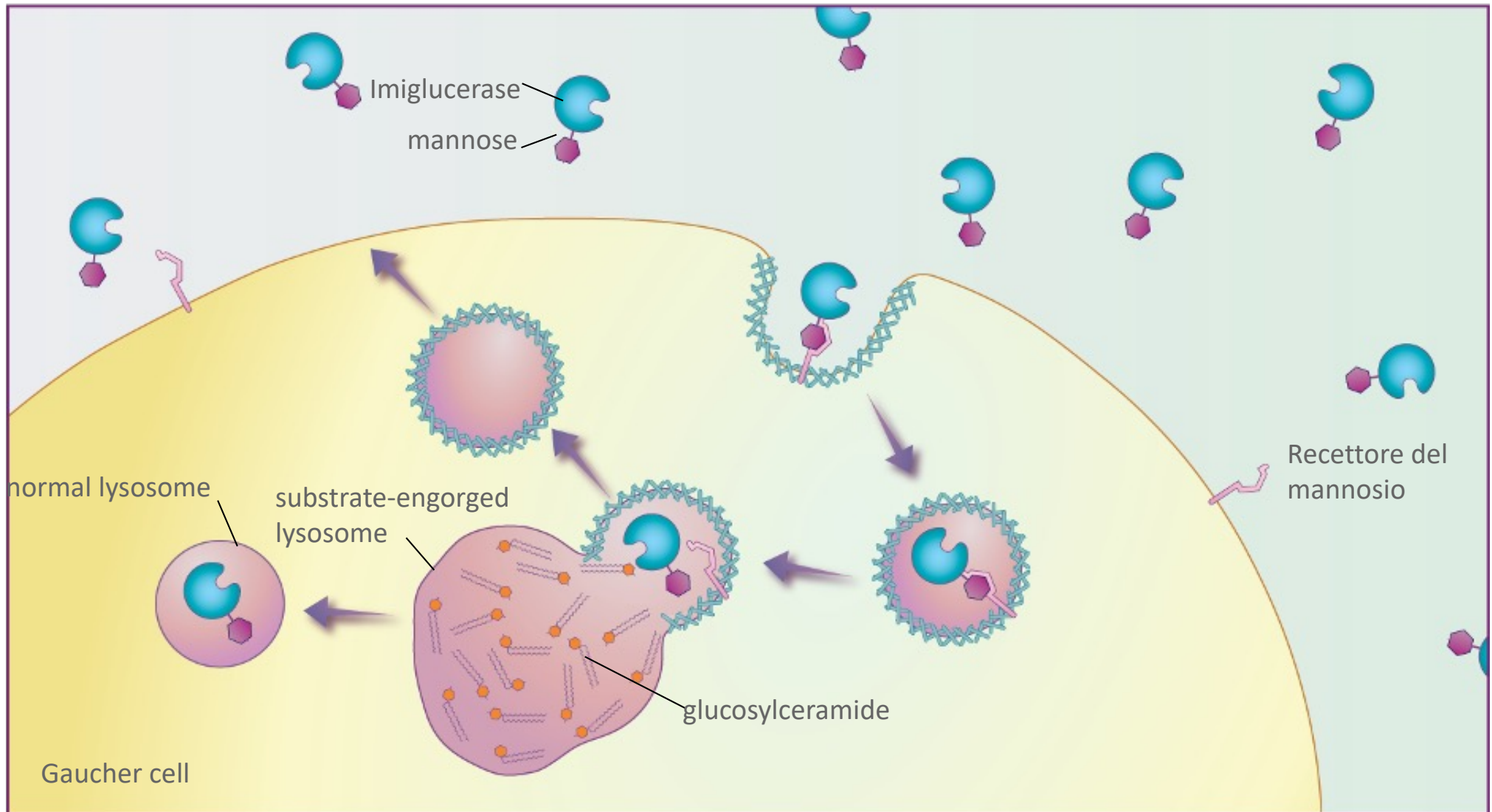
Obiettivi terapeutici - Viscerali

Pazienti	Goal	Range di tempo
Epatomegalia		
Tutti i pazienti	Diminuzione del 20%-30%	1-2 anni
	Diminuzione del 30%-40%	3-5 anni
Splenomegalia		
Tutti i pazienti	Diminuzione del 30%-50%	1 anno
	Diminuzione del 50%-60%	2-5 anni

Obiettivi Terapeutici – Patologia Ossea

Pazienti	Goal	Arco temporale
Patologia Ossea		
Tutti i pazienti	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Ridurre o eliminare il dolore osseo ◆ Prevenire le crisi ossee ◆ Prevenire osteonecrosi il collasso subcondrale dell'articolazione 	1-2 anni
Pazienti pediatrici	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Ottenere una crescita ed una maturazione normale e il picco ideale di massa ossea ◆ Aumentare la densità minerale ossea corticale e trabecolare 	Secondo anno
Pazienti adulti	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Aumentare la densità minerale ossea corticale e trabecolare ◆ Migliorare ulteriormente e normalizzare la densità minerale ossea 	3-5 anni 8 anni

Imiglucerasi (terapia enzimatica sostitutiva): entra nei lisosomi dei macrofagi attraverso i recettori del mannosio



Imiglucerasi

Riduce il volume epatico e splenico

Aumenta la conta piastrinica e livelli di emoglobina

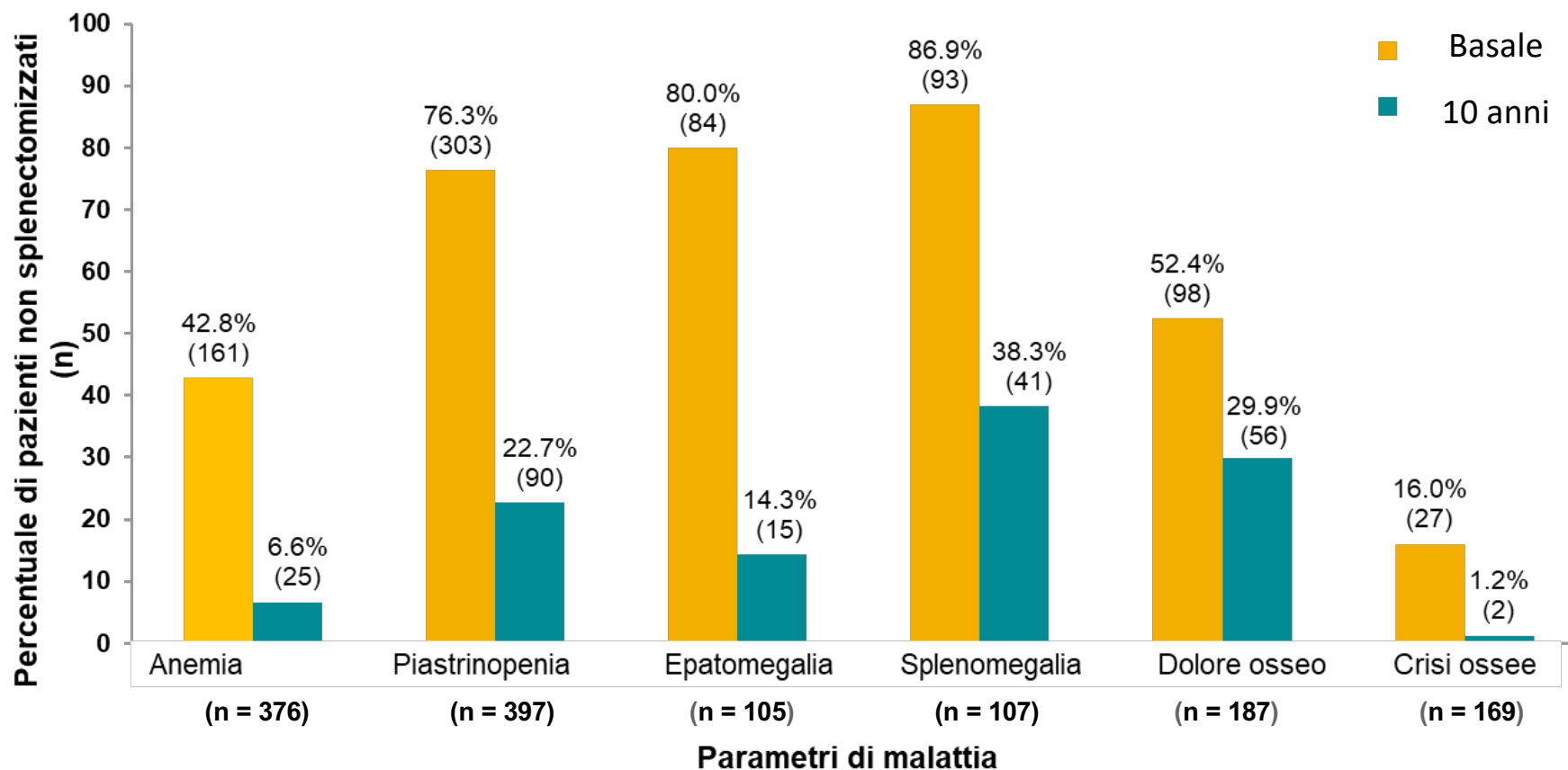
Allevia il dolore alle ossa e riduce le crisi ossee

Migliora la densita' minerale ossea

L'intervento precoce riduce l'incidenza di necrosi
avascolare (AVN)

I pazienti che hanno cominciato una terapia a base di imiglucerasi entro 2 anni dalla diagnosi hanno registrato un calo del 41% del rischio di sviluppare AVN rispetto ai pazienti che hanno iniziato la terapia 2 o più anni dopo la diagnosi

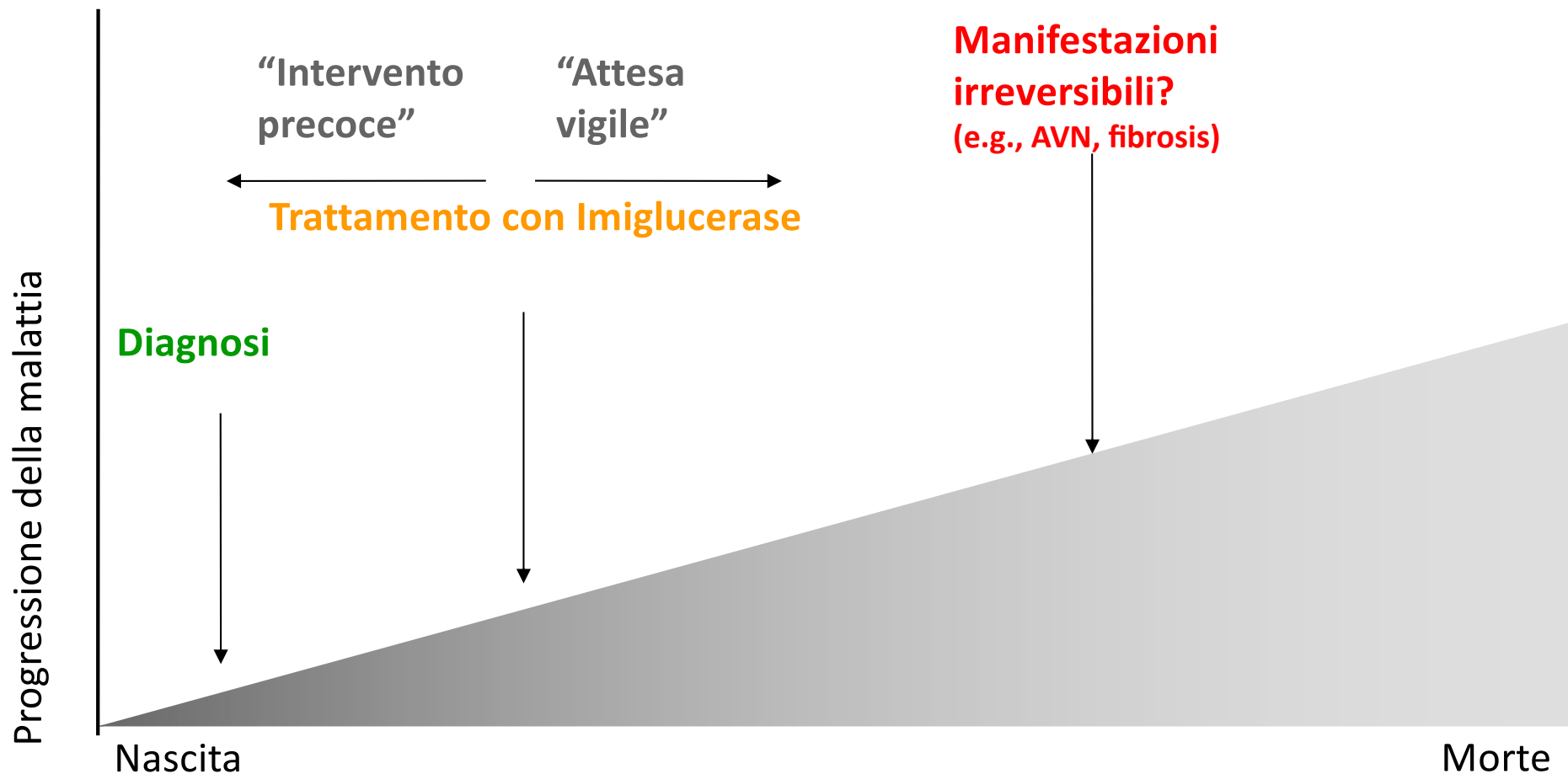
Risultati relativi all'utilizzo a lungo termine di Imiglucerasi rispetto a miglioramenti clinici



Dieci anni di trattamento con imiglucerasi hanno portato a miglioramenti sostenibili in tutti i parametri clinici della malattia di Gaucher di tipo 1

Tutti i cambiamenti $P \leq 0.001$ vs baseline.
 †Livello grave e moderato.

C'è un beneficio nell'iniziare Imiglucerasi precocemente?



Le risposte ematologiche e viscerali al trattamento con imiglucerasi nei bambini sono robuste e durature, simili a quelle riscontrate nella popolazione complessiva affetta da malattia di Gaucher di tipo 1

L'imiglucerasi consente ai bambini di raggiungere un'altezza normale e una BMD normale in età adulta

Imiglucerasi: esperienza di assunzione in gravidanza

- Un'analisi pubblicata ha presentato l'utilizzo di imiglucerasi in 416 gravidanze di 247 donne (da serie/studi di casi pubblicati, dai dati del Registro ICGG (International Collaborative Gaucher Group) per la malattia di Gaucher e dall'esperienza clinica)²
- I risultati del questionario di 130 domande per questo studio hanno evidenziato²:

Utilizzo di Imiglucerasi/αglucerasi Rischio ridotto di:	Senza trattamento	Con trattamento	p-Value
Aborto spontaneo	26/189 (13.8%)	1/58 (1.7%)	0,010
Complicazioni correlate alla malattia di Gaucher durante il parto	43/109 (39.4%)	3/46 (6.5%)	<0.0005
Complicazioni correlate alla malattia di Gaucher post-partum	15/71 (21.1%)	3/43 (7%)	0,014

- In Europa, l'RCP indica che le donne naive al trattamento dovrebbero essere invitate a considerare il trattamento prima del concepimento per raggiungere uno stato di salute ottimale e dovrebbe essere presa in considerazione la continuazione del trattamento durante la gravidanza¹

L'imiglucerasi ha effetti positivi sulle manifestazioni non-neurologiche in pazienti affetti da GD3

- Uno studio longitudinale decennale di 8 pazienti* affetti da GD3 sulla variazione delle dosi di ERT[†] ha riportato^{1,2}:
 - **Qualità di vita migliorata soprattutto durante i primi anni di trattamento per rimanere poi stabili per tutta la durata**
 - **Miglioramenti ematologici e viscerali positivi e sostenuti²**
 - Alcune indicazioni che la frequenza dell'epilessia è aumentata e peggiorata nonostante l'ERT¹
 - 5 pazienti hanno registrato un aumento del loro QI rispetto alla baseline, mentre 3 hanno riportato un calo¹
 - Dall'inizio della terapia, una **riduzione media del 90% nei livelli di chitotriosidasi plasmatica**, un biomarker usato per monitorare la risposta terapeutica (da un aumento di 30-400 volte a un incremento di 15 volte)¹

Eventi avversi

Associati al sito di somministrazione (IV)	Suggestivi di ipersensibilità	Eventi aggiuntivi
Fastidio Prurito Bruciore Gonfiore Ascesso sterile sul sito di iniezione	Reazione anafilattica Prurito Arrossamento Orticaria Angioedema Dolore toracico Dispnea Tosse Cianosi Ipotensione	Nausea Vomito Dolore addominale Diarrea Rash Affaticamento Cefalea Febbre Vertigini Brividi Lombalgia Tachicardia

13.8% dei pazienti ha riportato eventi avversi.

I più comuni;

- Nei bambini (2 – 12 anni): dispnea, febbre, nausea, arrossamento, vomito, tosse
- Negli adolescenti (>12 – 16 anni) e negli adulti (>16 years): cefalea, prurito, rash

Imiglucerasi

Vantaggi:

generalmente bene tollerata

puo' essere somministrata a tutte le eta', anche in gravidanza

efficacia provata anche sul lungo termine in numerose casistiche.

Svantaggi:

costo elevato,

somministrazione endovenosa (ogni 2 settimane)

mancata azione sul SNC

possibile sviluppo di reazioni allergiche o sviluppo di anticorpi verso l'enzima (15% nel primo anno, possono avere reazioni da ipersensibilita', reazioni anafilattiche < 1%, si riduce velocita' di infusione e si premedica con CS e antistaminici)

Eliglustat terapia di riduzione del substrato

- 1) La parziale inibizione di glucosilceramide sintetasi riduce i livelli di glucosilceramide quel tanto che basta per ritrovare l'equilibrio con l'insufficiente velocita' di catabolismo (causato dal deficit della beta glucosidasi acida)
- 2) riduce l'accumulo di glucosilceramide nei lisosomi
- 3) allevia le manifestazioni cliniche della malattia di Gaucher

Indicazione di Eliglustat

Trattamento a lungo termine di **pazienti adulti** con malattia di **Gaucher di tipo 1 (GD1)** che sono metabolizzatori lenti, metabolizzatori intermedi o metabolizzatori estensivi per CYP2D6.

Queste categorie rappresentano il 90% dei pazienti con GD

- I pazienti devono essere adulti con Gaucher di tipo 1**
- I pazienti devono essere elegibili in base allo stato di metabolizzatore per il CYP2D6:**

CYP2D6	Rapido	Intermedio	Lento	Ultra-Rapido	Indeterminato
Possono assumere Eliglustat	✓	✓	✓	X	X
	84 mg x 2 volte al giorno		84 mg al giorno	Eliglustat non dovrebbe essere usato in pazienti metabolizzatori ultra-rapidi o indeterminati	

N.B: Se una dose viene omessa, la dose prescritta deve essere assunta all'orario successivo previsto; la dose successiva non deve essere raddoppiata.

Eliglustat: il programma di studi clinici di fase II e III

Studio	Tipo	Durata	Pazienti Popolazione	N	Stato
Fase II (NCT00358150)	In aperto	Analisi primaria: 12 mesi Estensione: 6-7 anni	Pazienti precedentemente non trattati	26	Completato, dati disponibili a 4 anni; pubblicazione dati 8 anni in arrivo
Fase III ENGAGE (NCT00891202)	Doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo	Analisi primaria: 9 mesi Estensione in aperto: 2-5 anni (tutti i pazienti con eliglustat)	Pazienti precedentemente non trattati	40	Completato, dati disponibili a 4-5 anni
Fase III ENCORE (NCT00943111)	Randomizzato, in aperto, controllato con imiglucerasi	Analisi primaria: 12 mesi estensione in aperto: 2-4 anni (tutti i pazienti con eliglustat)	Precedentemente trattati con ERT	159	Completato, dati disponibili a 4 anni
Fase III EDGE (NCT01074944)	Randomizzato, doppio cieco, confronto di dosi	Periodo di pretrattamento: 18 mesi, analisi primaria: 12 mesi, estensione in aperto da 1 a 2 anni per pazienti randomizzati e non	Pazienti precedentemente trattati e non, stabili con eliglustat per 6-18 mesi	170	Completato, dati in arrivo

Il programma clinico di Eliglustat, che ha coinvolto 393 adulti affetti dalla malattia di Gaucher tipo 1, è il più ampio di sempre condotto per questa malattia

Studio fase 2 (treatment naive): a 4 e 8 anni migliorano PLT, HB, osteopenia e osteoporosi, si riducono a 8 anni i livelli dei biomarcatori (glicosil sfingosina e chitotriosidasi)

Studio ENGAGE fase 3 (treatment naive): miglioramenti ematologici e viscerali a 4,5 anni, minor coinvolgimento midollare e migliore T-score del rachide nel tempo, risposta sui biomarcatori

Studi ENCORE fase 3 (pz precedentemente stabilizzati con ERT) raggiunto endpoint primario di non inferiorita' con imiglucerasi; a 4 anni riduzione dei biomarcatori e stabilita' ossea.

Sicurezza e tollerabilità di Eliglustat.

Eventi avversi correlati al trattamento

- | | |
|---------------------------------------|--|
| 1) dispepsia (5.9%) | 8) costipazione (3.3%) |
| 2) cefalea (5.3%) | 9) dolore addominale (2.8%) |
| 3) dolore addominale superiore (5.1%) | 10) malattia da reflusso gastroesofageo (2.8%) |
| 4) vertigini (5.1%) | 11) astenia (2.8%) |
| 5) diarrea (4.6%) | palpitazioni (2.8%) |
| 6) nausea (4.6%) | 8) distensione addominale (2.5%) |
| 7) artralgia (3.6%) | 9) gastrite (2.3%) |

- La maggior parte delle reazioni avverse è **lieve e transitoria**.
- Reazione più comune la **dispepsia** (6% dei pazienti).
- < 2% dei pz ha interrotto permanentemente la terapia per reazione avversa.
- Reazione avversa grave più frequente era la **sincope** (0,76%) ma tutti gli eventi associati a fattori di rischio predisponenti e apparivano di natura vasovagale.

Il tasso generale degli eventi avversi diminuisce nel tempo e non aumenta con l'incremento della dose

ELIGUSTAT

Assorbimento: concentrazioni plasmatiche massime in 1,5 - 3 ore dopo la somministrazione orale. Somministrazione ripetuta di Eliglustat 84 mg due volte al giorno, stato stazionario raggiunto entro 4 giorni.

Distribuzione: si lega moderatamente alle proteine plasmatiche umane (dal 76 all'83%) ed è distribuito principalmente nel plasma.

Metabolismo: ampiamente metabolizzato, con un'elevata clearance, principalmente dal CYP2D6 e in misura minore dal CYP3A4. La somministrazione concomitante di sostanze che influenzano l'attività del CYP2D6 o del CYP3A4 può alterare le concentrazioni citoplasmatiche di Eliglustat.

Eliminazione: la maggior parte della dose somministrata viene escreta nell'urina (41,8%) e nelle feci (51,4%), principalmente come metaboliti.

Eliglustat

CONTROINDICATO

Metabolizzatori ultrarapidi e indeterminati per CYP2D6

Metabolizzatori estensivi con compromissione epatica severa

NON RACCOMANDATO

(dati non disponibili)

Pazienti over 65

Popolazione pediatrica

Gravidanza/Allattamento

Metabolizzatori estensivi con compromissione epatica moderata; negli intermedi,

lenti con qualsiasi grado di compromissione epatica

Non raccomandato per compromissione renale

Dalla terapia enzimatica alla terapia di riduzione del substrato con eliglustat nella malattia di Gaucher: biomarcatori e risultati clinici incrementali.

(Sintesi da Kleytman N, Ruan J, Ruan A et al. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2021; 29(100798): 1-8

Studio monocentrico, 38 soggetti con GD di tipo 1 in terapia con ERT hanno fatto switch a eliglustat mostrando dopo il passaggio a SRT, ulteriore diminuzione statisticamente significativa della splenomegalia; miglioramento della conta piastrinica e riduzione dei livelli dei biomarcatori che correlano con le risposte viscerali ed ematologiche. Soddisfacente tollerabilità e maneggevolezza della terapia orale, senza importanti reazioni avverse.

Nella pratica clinica se si sospetta la Malattia di Gaucher si deve effettuare analisi su cartina dbs (dried blood spot).

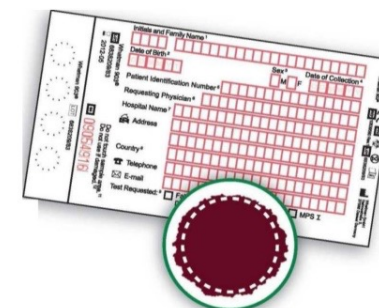
Se non si dispone di cartina dbs: richiedere gratuitamente le cartine al CNR

Dott.ssa Carmela Zizzo – tel. 091.6809.515

<https://www.irib.cnr.it/project/centro-di-ricerca-e-diagnosi-malattia-di-gaucher/>

(Oppure su Google digitare «IRIB CNR malattia di Gaucher", poi malattia di Gaucher, fino a trovare i file esplicativi)

Sul sito del CNR si trovano le semplici istruzioni per richiedere un kit via email. Nel kit, oltre alle cartine, sono presenti anche le istruzioni per preparazione corretta del campione, più le informazioni di spedizione al CNR



E in caso di referto positivo o di un sospetto di malattia di Gaucher, a chi rivolgersi in Regione Liguria?

Referente regionale per la malattia di Gaucher: Dott.ssa **Marica Laurino**

U.O.Ematologia e Terapie Cellulari – IRCCS S.Martino – Genova

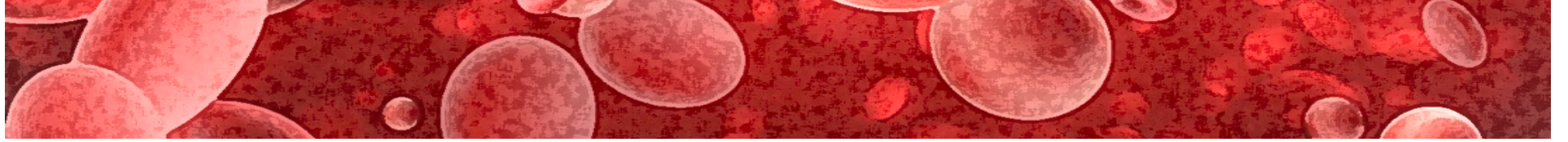
marica.laurino@hsanmartino.it

Referente regionale per la malattia di Gaucher: Dott.ssa **Annalisa Madeo**,

Dott. **Alessandro La Rosa**

annalisamadeo@gaslini.org, alessandrolarosa@gaslini.org

U.O.C. Gastroenterologia Pediatrica– IRCCS G. Gaslini – Genova



Grazie per l'attenzione

