

Dott.ssa Marica Laurino

**Policlinico IRCCS San Martino
UO Ematologia e Terapie Cellulari
Genova**

MALATTIA DI GAUCHER



16* EDIZIONE

**INCONTRI
PRATICI
DI
EMATOLOGIA**

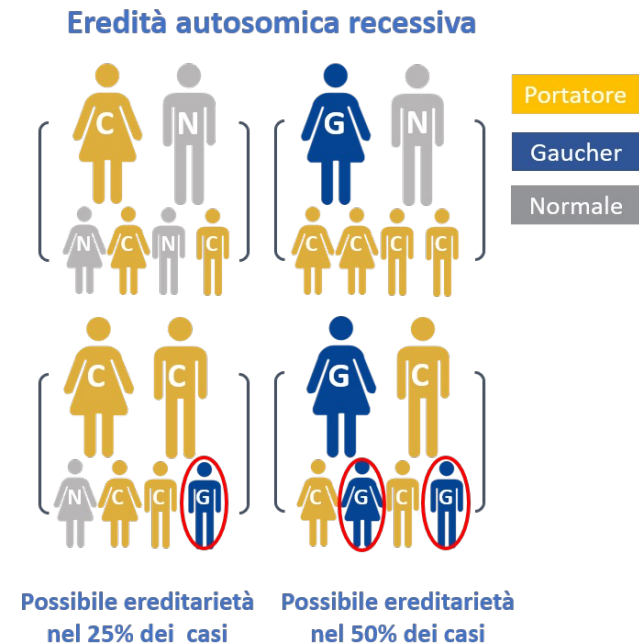
SAVONA

12-13 Novembre 2024

Nessun conflitto d'interesse

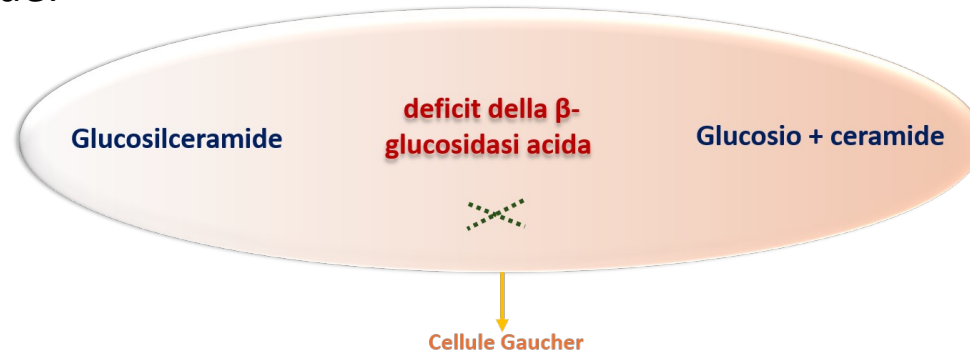
Malattia di Gaucher: definizione ed epidemiologia

- La malattia di Gaucher è **la più frequente** tra le malattie da accumulo lisosomiale.
- La frequenza nella popolazione generale è tra 1:40,000 e 1:60,000, mentre è di 1:800 negli ebrei Ashkenazi
- E' un disordine che si trasmette con modalità **autosomica recessiva**
- E' dovuta a mutazioni del gene GBA1 che portano al deficit dell'attività enzimatica della **β -glucosidasi acida (GCase)**. Al momento sono state individuate più di 700 mutazioni.

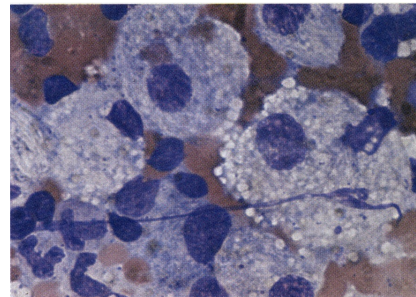


Malattia di Gaucher: fisiopatologia

- Le mutazioni a carico del gene GBA1 portano ad una marcata riduzione dell'attività della GCCase, la cui funzione principale è quella di degradare la glucosilceramide (GlcCer) in glucosio e ceramide.

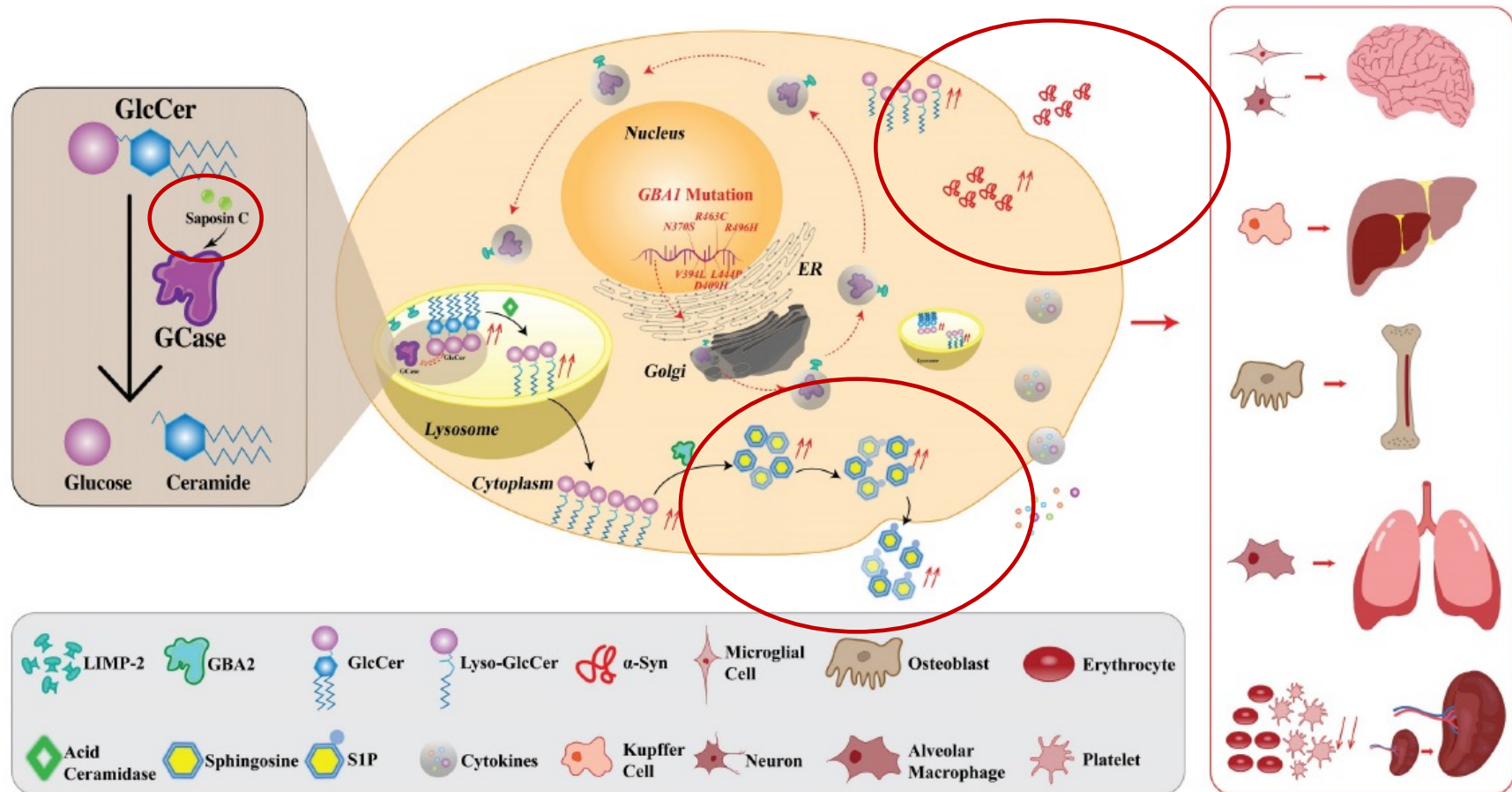


- La GlcCer in eccesso si accumula nei macrofagi (milza, midollo osseo, linfonodi, cellule di Kupffer, osteoclasti, microglia, alveoli polmonari). Tali cellule prendono il nome di **Cellule Gaucher**.



Crumpled
tissue
paper

Malattia di Gaucher: fisiopatologia



Malattia di Gaucher: Fenotipi

	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 terapia	Dalla prima infanzia alla tarda età adulta	<2 anni	Variabile – fino alla prima età adulta



Malattia di Gaucher tipo 1: Manifestazioni cliniche

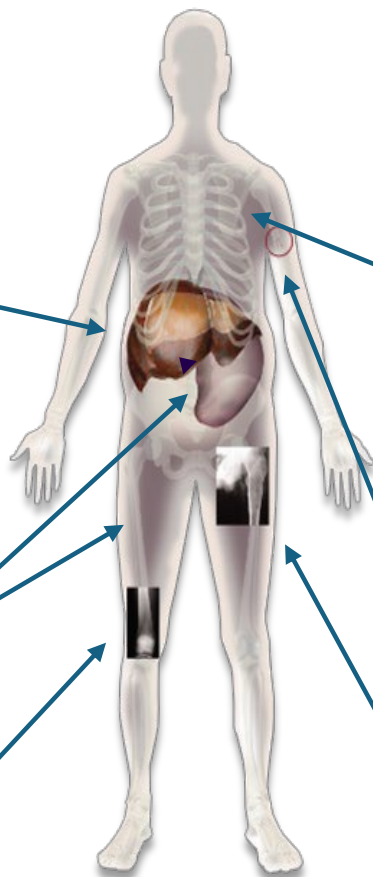
Volume splenico: >15x ULN nel 30% dei pazienti, 5–15x ULN nel 55% dei pazienti

Volume epatico: nel 53% dei casi l'epatomegalia è compresa tra 1.25-2.5 x ULN

Epatomegalia (79%)
Splenomegalia (87%)

Anemia (64%)
Trombocitopenia (56%)

Deformità a fiasca di Erlenmeyer (46%)



Sintomi generali:

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

Interessamento polmonare (fibrosi, ipertensione, riduzione capacità polmonare per epatosplenomegalia)

Fratture patologiche (15%)

Collasso delle articolazioni (8%)

Dolore osseo (63%)

Crisi ossee (33%)

Osteonecrosi (25%)

Osteopenia (42%)

Malattia di Gaucher e problematiche neurologiche



Malattia di Parkinson

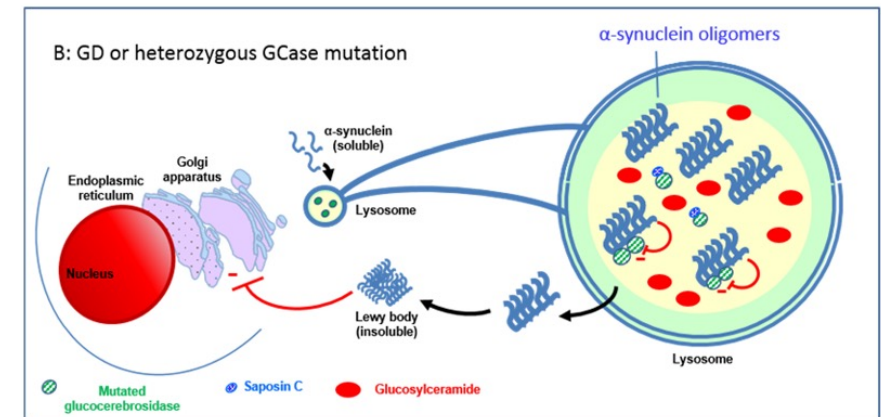
	Popolazione generale	Pazienti Gaucher
Rischio prima dei 70 anni	0,3-1%	5-7%
Rischio prima degli 80 anni	1-3%	9-12%
Età media all'esordio	62 anni	57 anni

Familiari dei pazienti Gaucher (portatori di 1 sola mutazione GBA):

- Prevalenza di malattia di Parkinson tra i portatori di mutazioni del GBA: 6%
- Rischio all'età di 60 anni: 5%
- Rischio all'età di 80 anni: 15%

Demenza a corpi di Lewy

- Graduale deterioramento delle funzioni cognitive
- I pazienti portatori di mutazione GBA presentano un fenotipo più aggressivo e in età precoce
- Tra le caratteristiche cliniche si segnala un'alta incidenza di allucinazioni visive e rapid eye movement (REM)



Malattia di Gaucher e neoplasie

Review > Br J Haematol. 2013 Jun;161(6):832-42. doi: 10.1111/bjh.12335. Epub 2013 Apr 18.

Arends M et al

Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature

- Rischio stimato di **mieloma multiplo** nei pazienti con malattia di Gaucher rispetto alle popolazioni generali statunitensi ed europee: 25-51 volte
- Rischio stimato di **neoplasie ematologiche** nei pazienti con malattia di Gaucher rispetto alle popolazioni generali statunitensi ed europee : 3,5-12,7 volte

Observational Study > Eur J Haematol. 2023 Dec;111(6):922-929. doi: 10.1111/ejh.14105.

Epub 2023 Sep 25.

Gaucher disease prevalence in 600 patients affected by monoclonal gammopathy of undetermined significance

Giuffrida G et al

- **4 di 600 pazienti con MGUS** sono risultati affetti da Malattia di Gaucher (prevalenza 1 ogni 150)

> Am J Hematol. 2022 Aug 24;97(10):1337-1347. doi: [10.1002/ajh.26675](https://doi.org/10.1002/ajh.26675)

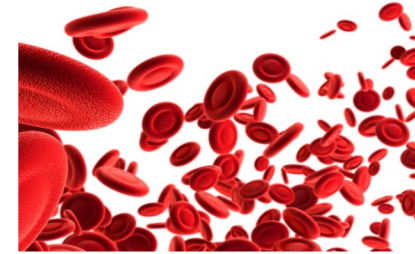
Rosenbloom BE et al

Cancer risk and gammopathies in 2123 adults with Gaucher disease type 1 in the International Gaucher Group Gaucher Registry

- **69 pazienti/258 (27%)** aveva almeno una **neoplasia ematologica** (principalmente MM e NHL)
- **114 pazienti (51%)** avevano **MGUS isolata**. Rischio di progressione a MM a 10 aa sovrapponibile a popolazione generale
- Aumentato rischio di **neoplasie solide** (fegato 2.9 volte; melanoma 2.5 volte, mammella 1.4 volte, rene 2.8 volte)



Malattia di Gaucher: percorso diagnostico di uno specialista ematologo



Quando uno specialista ematologo potrebbe ritrovarsi di fronte ad un paziente con m. di Gaucher?

- Trombocitopenia
- Splenomegalia
- Iperferritinemia
- Anemia
- MGUS
- Diatesi emorragica di ndd
- Pancitopenia



Indagini di I e II livello (imaging, esami ematochimici) per escludere:

- Infezioni
- Deficit vitaminici
- Malattie neoplastiche (ematologiche e non)
- Emocromatosi (primitiva o secondaria)
- Disordini epatici

**BIOPSIA
OSTEOMIDOLLARE
SPLENECTOMIA**



Prima di eseguire procedure invasive e anche rischiose per la vita del paziente:

- Pensare alla possibilità di essere di fronte a Malattia di Gaucher (o altre malattie da accumulo lisosomiale)
- A tal fine, eseguire un'**ACCURATA ANAMNESI FAMILIARE**

Malattia di Gaucher: focus on iperferritinemia

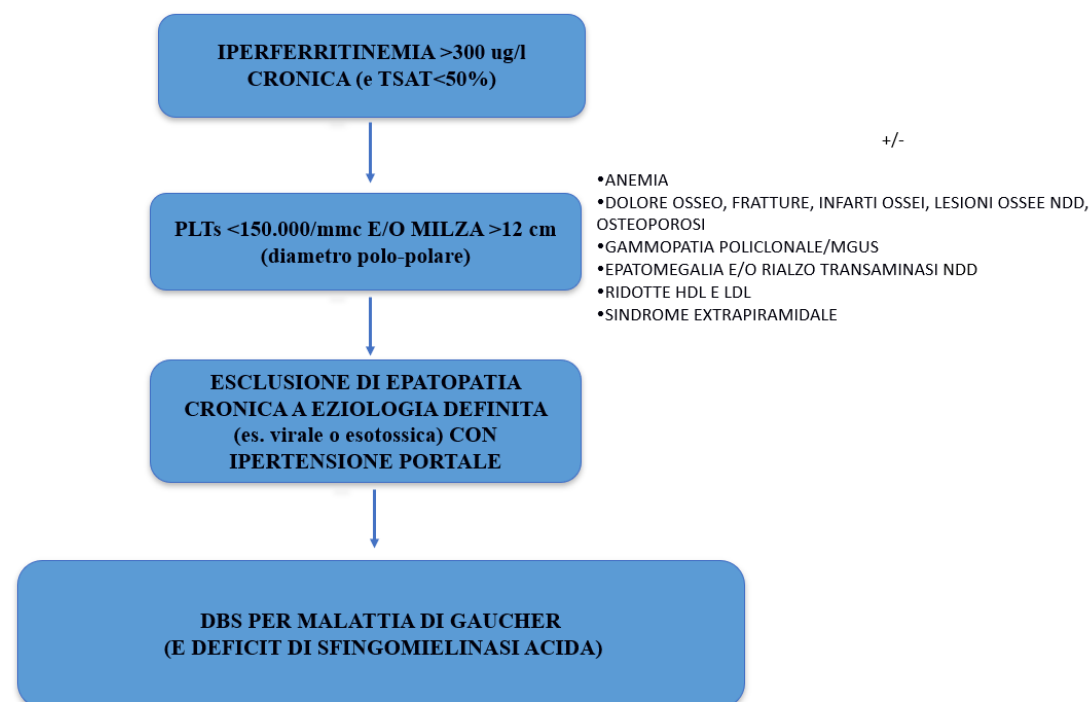
Case Reports > Am J Hematol. 2020 May;95(5):570-576. doi: 10.1002/ajh.25752.

Epub 2020 Feb 22.

Hyperferritinemia and diagnosis of type 1 Gaucher disease

Giacomo Marchi¹, Fabio Nascimbene², Irene Motta^{3,4}, Fabiana Busti¹, Francesca Carubbi², Maria Domenica Cappellini^{3,4}, Antonello Pietrangelo^{5,6}, Elena Corradini^{5,6}, Alberto Piperno⁷, Domenico Girelli¹

- L'iperferritinemia (in media 3-4 x ULN) con **normale saturazione della transferrina** è un riscontro comune nei pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1
- Una recente case series ha riportato una **prevalenza di 63-81%**.
- Nonostante gli elevate livelli di ferritina, nei pazienti con malattia di Gaucher **l'accumulo di ferro a livello epatico è in genere assente o comunque minimo**
- **I livelli di ferritina in genere diminuiscono durante il trattamento** e sono stati proposti come biomarcatori dell'attività della malattia

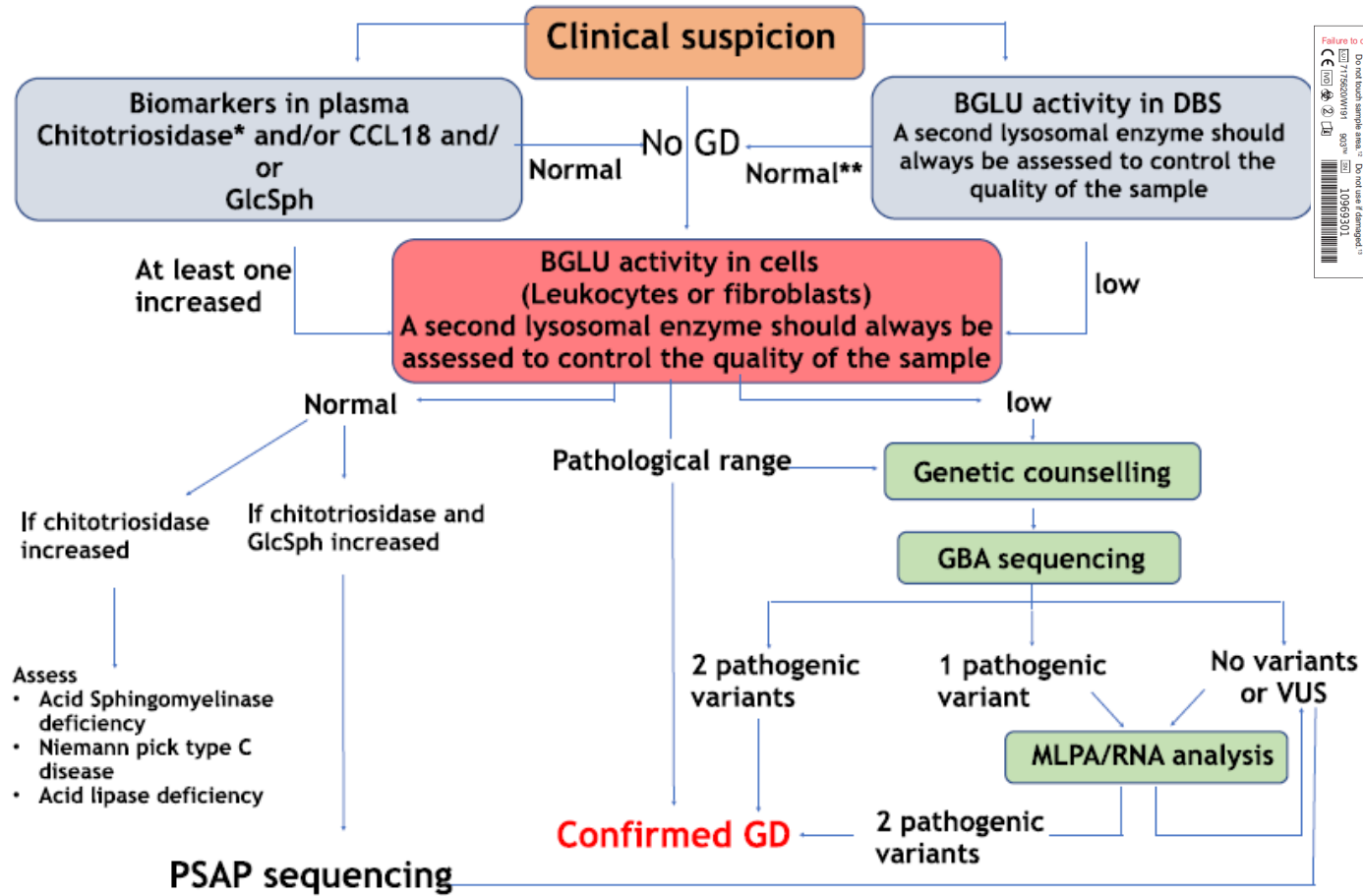


Malattia di Gaucher: biomarcatori

Marcatori elevati	Marcatori ridotti
Glucosilceramide	Colesterolo (totale, HDL e LDL)
Chitotriosidasi	Fattori della coagulazione
PARC/CCL18	Vitamina B12
Glucosilsfingosina (GlcSph, lysoGL1, lysoGb1)	
ACE	
TRAP (tartrate-resistant acid phosphatase)	
gpNMB (glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B)	
Ferritina	
Gammaglobuline	



Malattia di Gaucher: algoritmo diagnostico



Failure to complete ALL fields will result in delays in receiving test results 10969301

Do not touch sample area: ** Do not use if damaged: **
 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 Requested:¹⁰ Fabry Disease Gaucher/ASMD Disease Pompe Disease MPS Panel (incl. MPS I)
 Lyso-GL-3 Lyso-GL-1 Lyso-SPM
 I confirm the patient has been properly informed and consented. In case Fabry, Gaucher/ASMD, Pompe or MPS Panel analysis has been requested, a signed Informed Consent Form is in place.
 Top Copy: Requesting Physician¹¹

Malattia di Gaucher: 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	◆ Eliminata la dipendenza dalle trasfusioni di sangue ◆ Ridurre l'astenia ◆ Mantenere i miglioramenti dei livelli di Hb	

Malattia ossea

Pazienti	Goal	Arco temporale
Patologia Ossea		
Tutti i pazienti	◆ Ridurre o eliminare il dolore osseo ◆ Prevenire le crisi ossee ◆ Prevenire osteonecrosi il collasso subcondrale dell'articolazione	1-2 anni
Pazienti pediatrici	◆ 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	◆ Aumentare la densità minerale ossea corticale e trabecolare	3-5 anni
	◆ Migliorare ulteriormente e normalizzare la densità minerale ossea	8 anni

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



Malattia di Gaucher: obiettivi terapeutici

- Mantenere una **buona qualità di vita** (percorso scolastico, attività lavorativa)
- **Minimizzare il burden psico-sociale** di un trattamento long-life
- Ottenere un'**aspettativa di vita** sovrapponibile alla popolazione generale
- Screening per individuare precocemente **neoplasia ematologiche e tumori solidi**
- Individuazione precoce di **malattia di Parkinson**
- Individuazione precoce di **insulino-resistenza e/o DM tipo II**
- Prevenire complicanze dovute alla malattia di Gaucher durante **gravidanza e parto**

Utilizzo di Imiglucerasi/algucerasi 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



Malattia di Gaucher: trattamento

Interventi sintomatici

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

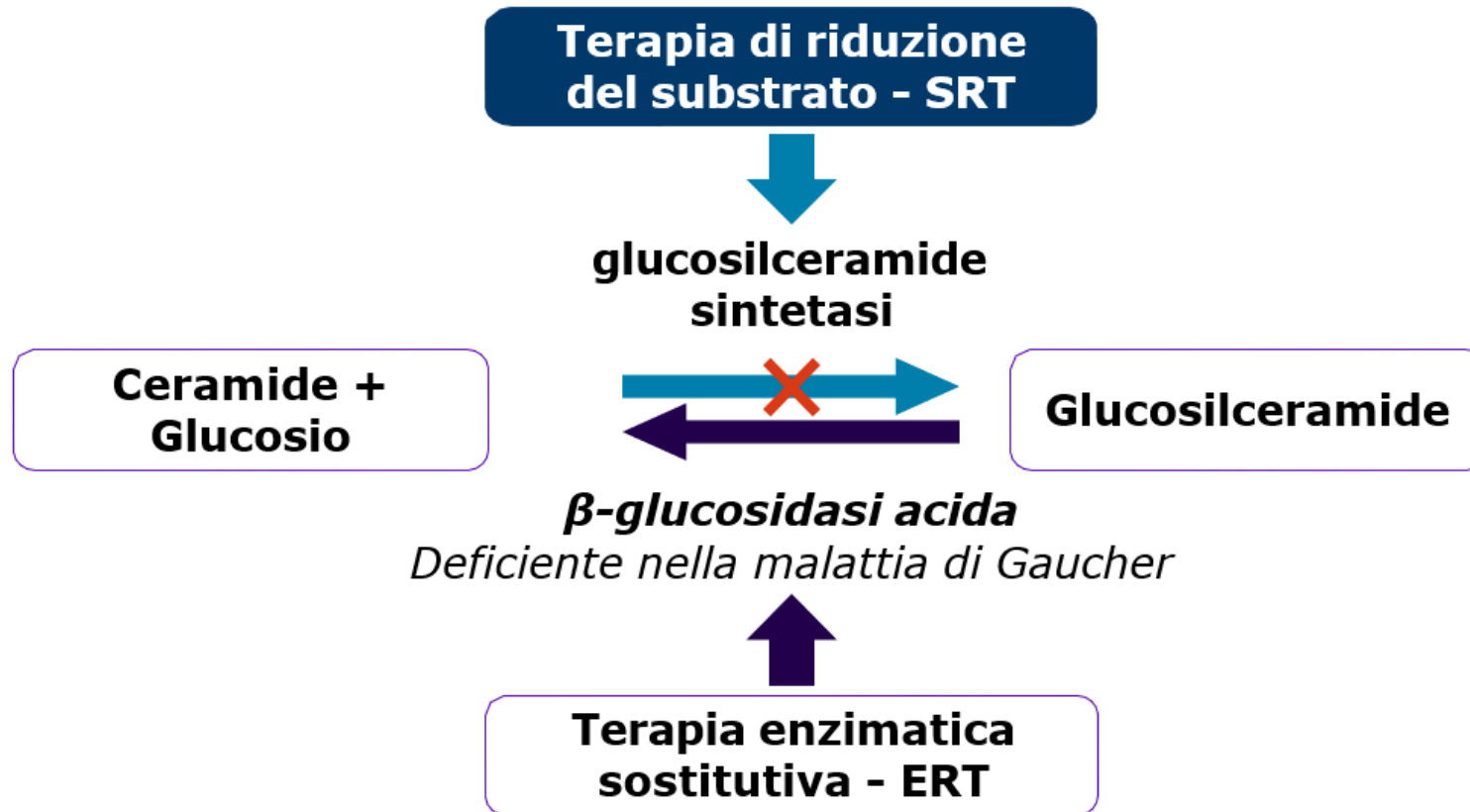
Terapie specifiche per la malattia

Terapia enzimatica sostitutiva (ERT)

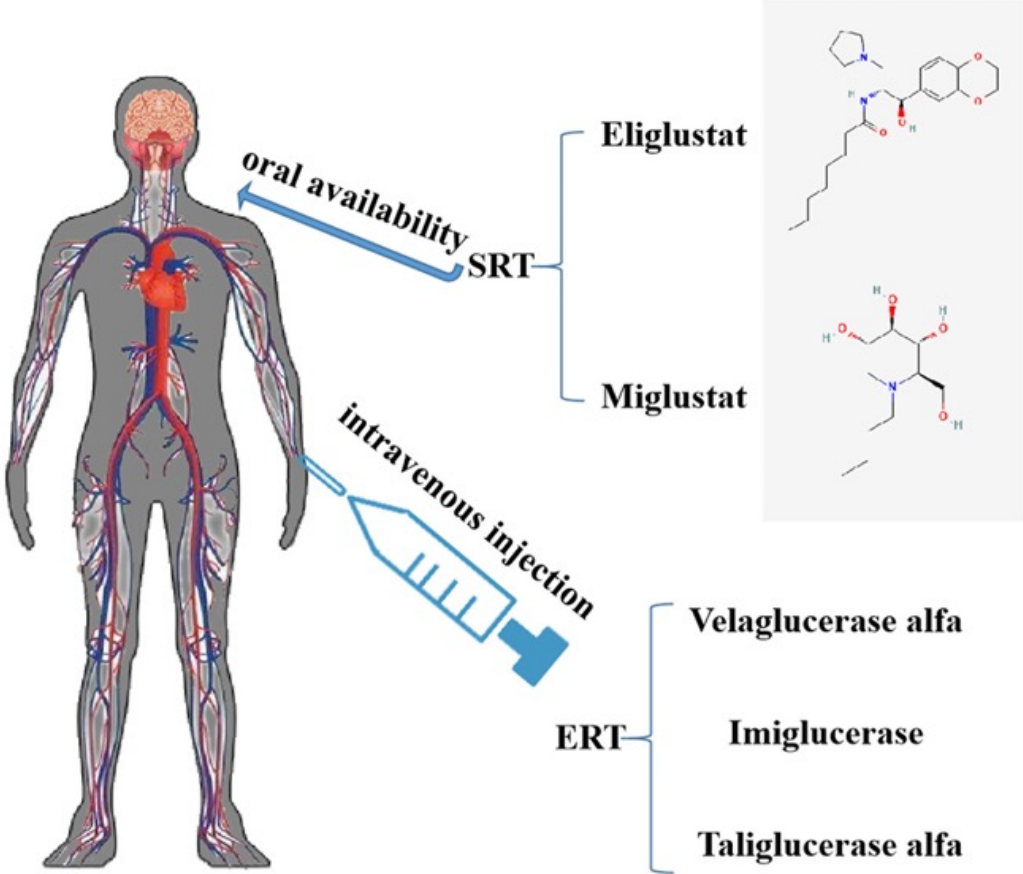
Terapia di riduzione del substrato (SRT)

Una cura ottimale prevede entrambe le tipologie di trattamento e un regolare follow up con un team multidisciplinare con esperienza nel trattamento della malattia di Gaucher

Malattia di Gaucher: trattamento



Malattia di Gaucher: trattamento



Malattia di Gaucher: trattamento

Imiglucerase

- Enzima di sintesi ottenuto con la tecnologia del DNA ricombinante da cellule ovariche di criceto cinese
- Indicazione: pazienti con malattia di Gaucher non neuropatica (Tipo 1) o neuropatica cronica (Tipo 3), i quali evidenzino inoltre **significative manifestazioni cliniche non neurologiche** (anemia, trombocitopenia, malattia ossea, epatomegalia, splenomegalia)
- Dosaggio: fino a 60 U/kg di peso corporeo una volta ogni 2 settimane
- Nel **15% dei pazienti** trattati si sviluppano **anticorpi della classe IgG anti-imiglucerasi** (maggiormente nei primi 6 mesi di trattamento), che portano a un rischio più elevato di sviluppare reazioni di **ipersensibilità**
- I risultati a 20 anni dall'inizio del trattamento in pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1 hanno evidenziato una **risposta clinicamente significativa entro 2-5 anni** dall'avvio della terapia. Tale risposta è stata mantenuta a **10 e 20 anni** sia in pazienti splenectomizzati che non, a prescindere dal grado di severità della malattia.
- **Eventi avversi (13,8% dei pazienti):** associati al sito di iniezione, ipersensibilità, cefalea, prurito, rash





Malattia di Gaucher: trattamento

Velaglucerasi alfa

- Enzima prodotto con tecnologia di attivazione genica in una linea cellulare umana
- Indicazione: pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1
- Dosaggio: 60 U/kg ogni 2 settimane (efficacia dimostrata da 15 a 60 UI/kg)
- Negli studi clinici, **1 paziente su 94 (1%)** ha sviluppato **anticorpi della classe IgG anti velaglucerasi alfa**.
- Nel primo studio di fase I/II in aperto, dopo 9 mesi, sono stati osservati miglioramenti clinicamente rilevanti rispetto ai valori iniziali di emoglobina e numero di piastrine (+19% e + 68%), volume di fegato e milza (- 18% e -49%).
- Uno studio randomizzato, in doppio cieco, di "non inferiorità", ha confrontato velaglucerasi con imiglucerasi, in 34 pazienti di età ≥ 2 anni con anemia e trombocitopenia o organomegalia naïve alla terapia enzimatica sostitutiva nei 12 mesi precedenti. **Tra velaglucerasi e imiglucerasi non sono emerse differenze significative in termini di efficacia.**
- Uno studio in aperto, ha valutato la sicurezza della velaglucerasi in 40 pazienti trattati in precedenza con imiglucerasi per almeno 30 mesi consecutivi. In tutti i pazienti, i livelli di emoglobina e piastrine, così come il volume di fegato e milza, si sono mantenuti nel range terapeutico prefissato durante l'intero arco dei 12 mesi
- **Eventi avversi**: reazioni legate all'infusione (cefalea, vertigini, ipo- o ipertensione, nausea, affaticamento/astenia e febbre)



Malattia di Gaucher: trattamento

Miglustat

- Indicazione: trattamento orale della malattia di Gaucher di tipo 1 di pazienti adulti con sintomatologia da lieve a moderata. Zavesca può solo essere utilizzato per il trattamento di pazienti per i quali la terapia di sostituzione enzimatica non è appropriata
- Dosaggio: 100 mg tre volte al giorno
- Lo **studio principale, multicentrico, in aperto, non comparativo**, ha arruolato 28 pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1 lieve moderata, di cui 22 non ancora trattati e i rimanenti non trattati da almeno 3 mesi. I pazienti hanno assunto miglustat 100 mg per 3/die per 12 mesi. I parametri valutati sono stati la riduzione del volume di fegato e milza (ridotti rispettivamente del 17,5% e del 19,6% alla fine del 3° anno), l'aumento dell'emoglobina e della conta piastrinica (divenuti statisticamente significativi solo dopo 18 mesi).
- Eventi avversi: diarrea (86%), dimagrimento (64%), flatulenza (43%), dolore addominale (40%), tremore (29%), neuropatie periferiche (19%), cefalea (36%), vertigini (16%). Alcuni pazienti hanno manifestato problemi cognitivi.
- Miglustat attraversa la barriera emato-encefalica, ma non migliora i sintomi neurologici, al contrario, è causa di tossicità



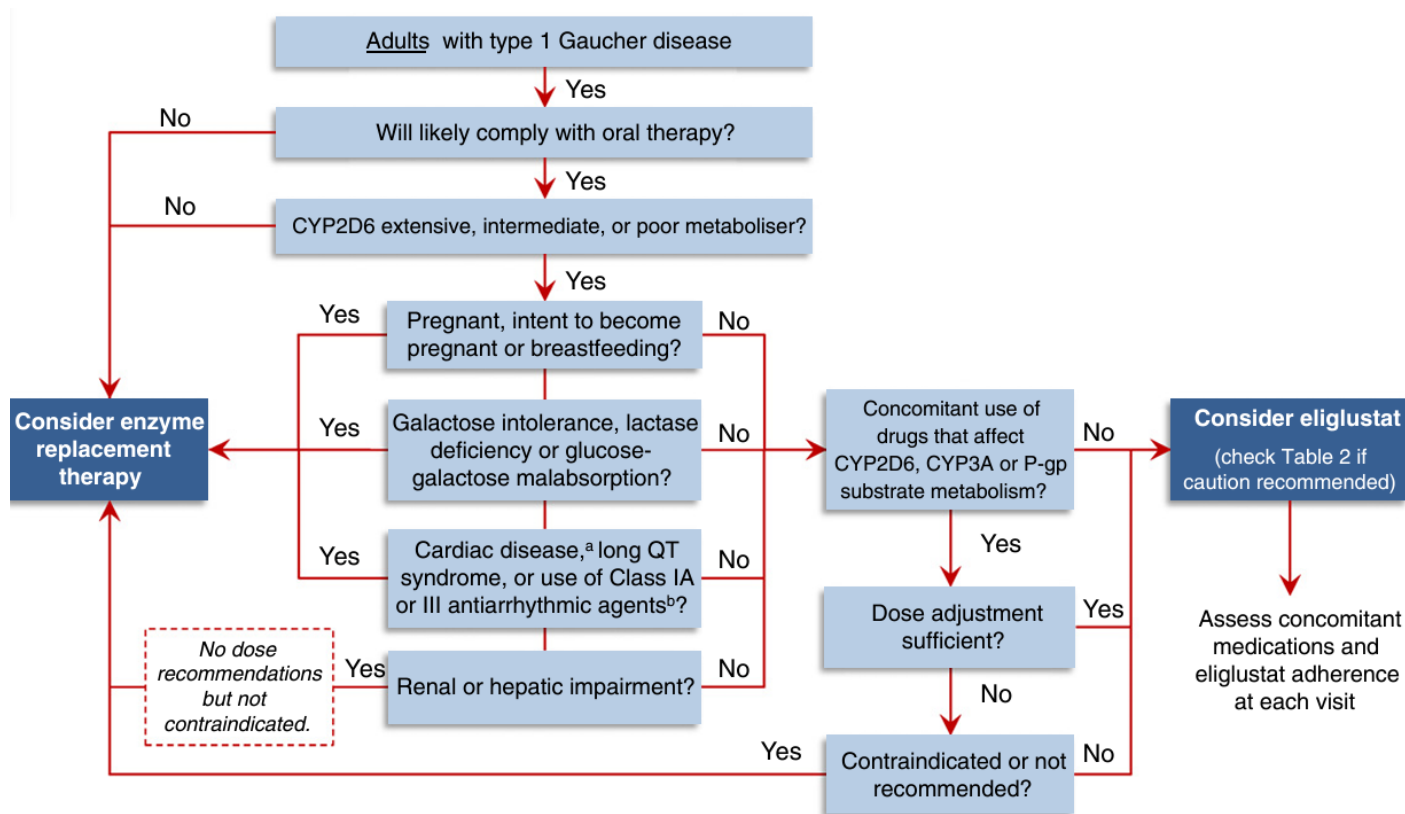
Malattia di Gaucher: trattamento

Eliglustat

- Indicazione: trattamento a lungo termine di pazienti adulti con malattia di Gaucher di tipo 1 (GD1) che sono metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs), metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) o metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6.
- Dosaggio: 84 mg di eliglustat due volte al giorno nei metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) o metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6. La dose raccomandata è 84 mg di eliglustat una volta al giorno nei metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs) per CYP2D6.
- Negli **studi di fase II e III (ENGAGE)** sono stati trattati 219 pazienti naïve affetti da malattia di Gaucher di tipo I. Questi trial hanno evidenziato efficacia clinicamente significativa nel migliorare la conta piastrinica, l'emoglobina, la malattia ossea e nel ridurre l'epatosplenomegalia.
- Nello **studio di fase III (ENCORE)** in cui sono stati valutati pazienti precedentemente trattati con ERT è stato dimostrato che i parametri ematologici, viscerali e ossei rimanevano stabili dopo lo switch
- Uno **studio monocentrico** in cui è stato valutato lo switch da ERT a Eliglustat in 38 pazienti ha evidenziato un'ulteriore riduzione statisticamente significativa della splenomegalia, nonché un significativo miglioramento della conta piastrinica e riduzione dei marcatori.
- Eventi avversi: diarrea (6%), cefalea, dolore addominale.

Malattia di Gaucher: trattamento

Eliglustat: algoritmo per candidabilità al trattamento





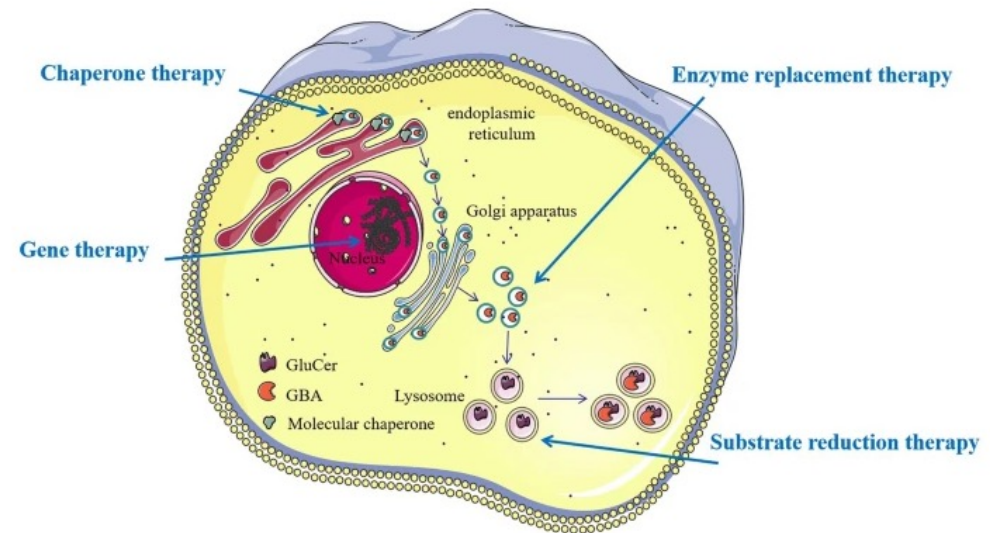
Malattia di Gaucher: trattamento

Terapia	Vantaggi	Svantaggi
ERT (Imiglucerase, Velaglucerasi alfa)	<ul style="list-style-type: none">• Ottima efficacia• Dati solidi derivanti da trial clinici e real life• Buona tollerabilità	<ul style="list-style-type: none">• Terapia endovenosa long life• Effetto limitato sulle manifestazioni neurologiche in quanto non attraversa la BEE• Sviluppo di autoanticorpi che possono avere effetto neutralizzante riducendo la biodisponibilità dell'enzima• Costo elevato
SRT (Miglustat, Eliglustat)	<ul style="list-style-type: none">• Farmaco orale• Non immunogenicità• Maggiori effetti sui cosiddetti «siti santuari» (polmoni, osso)	<ul style="list-style-type: none">• Maggiori eventi avversi (soprattutto Miglustat)• Non tutti i pazienti sono candidabili (Eliglustat)• Costo elevato• Attenzione alla compliance

Malattia di Gaucher: trattamento

Terapia farmacologica con chaperoni

- Gli chaperoni molecolari sono delle **proteine** che assistono ed assicurano il raggiungimento e il mantenimento del corretto stato conformazionale delle catene polipeptidiche appena sintetizzate
- Grazie alla loro azione sono in grado di legarsi agli enzimi aumentando il loro livello e quindi la loro attività intracellulare
- Due chaperoni sono attualmente in corso di studio principalmente per valutarne l'efficacia nei pazienti Gaucher con **malattia di Parkinson (N-Octyl-b-valienamine e Ambroxol)**
- Uno dei limiti di questi farmaci è che sembrano essere **mutazione-specifici**



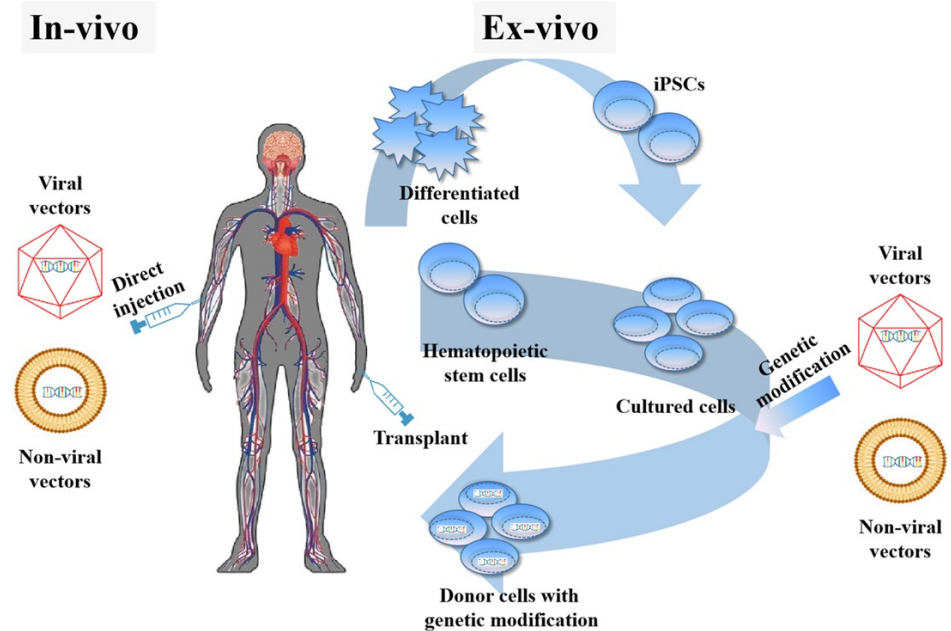
Feng S et al 2024

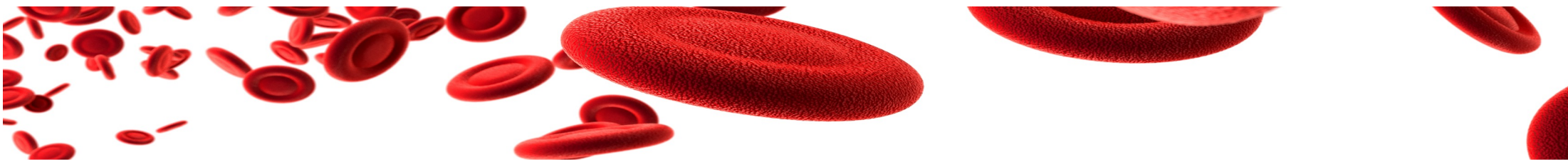


Malattia di Gaucher: trattamento

Terapia genica

- Terapia genica in vivo: introduzione del gene mancante direttamente nel paziente attraverso vettori associati ad adenovirus.
- Terapia genica ex vivo: introduzione di cellule autologhe del paziente, modificate tramite vettori virali (gammaretrovirali o lentivirali).
- Principale vantaggio e aspettativa: **azione sulle manifestazioni neurologiche** (soprattutto in pazienti affetti da malattia di Gaucher tipo 2)





Malattia di Gaucher: conclusioni

- La malattia di Gaucher è la più comune tra le malattie da accumulo lisosomiale ed è fondamentale riconoscerla, o almeno sospettarla, per arrivare alla **diagnosi**
- Le terapie al momento disponibili (ERT e SRT) sono molto efficaci per il controllo delle complicanze viscerali e della malattia ossea e sono ben tollerate nei pazienti con malattia di Gaucher di tipo I, ma non sono efficaci nel controllo delle manifestazioni neurologiche e nei pazienti con malattia di Gaucher di tipo II
- Oltre al trattamento specifico, è fondamentale il supporto del paziente con **farmaci sintomatici** ed è necessario il **riconoscimento precoce di complicanze** come neoplasie ematologiche e tumori solidi
- Nuove terapie sono in corso di studio (chaperoni, terapia genica)