



MALATTIA DI GAUCHER

MONOGRAFIA

sanofi

INDICE

Cenni storici	6
Malattie rare	7
Malattie lisosomiali	8
Malattia di Gaucher	9
GD non neuronopatica	21
GD neuronopatica	22
Malattia multisistemica	28
Comorbilità	41
Diagnosi	49
Algoritmi diagnostici	54
Qualità della vita	63
GD e gravidanza	65
Terapie e trattamenti	67
Bibliografia	



INTRODUZIONE

La malattia di Gaucher è il disturbo da carenza enzimatica più comune tra le circa 50 malattie da accumulo lisosomiale di natura ereditaria. La causa della malattia è una carenza dell'enzima glucocerebrosidasi (β -glucosidasi acida, EC 3.2.1.45), un'idrolasi lisosomiale coinvolta nella degradazione dei glicosfingolipidi complessi. La malattia, caratterizzata da evidente organomegalia e anomalie ematologiche e scheletriche, fu descritta per la prima volta nel 1882.

Nella maggior parte dei pazienti, la malattia di Gaucher esordisce in età infantile, con manifestazioni quali ecchimosi e tendenza allo sviluppo di emorragie, spossatezza, organomegalia, dolore alle ossa o, più frequentemente, una combinazione di questi sintomi. Il primo consulto medico avviene spesso quando i sintomi sono ancora poco evidenti. In occasione della visita medica generale, si possono riscontrare ritardo della crescita, atrofia muscolare, addome disteso (epatosplenomegalia) più o meno accentuato. Singolarmente o in combinazione, queste manifestazioni riducono la resistenza fisica del paziente e la sua qualità di vita, in quanto possono limitare o impedire la partecipazione alle attività scolastiche, professionali o ricreative. Se la malattia non viene trattata in modo ottimale e precocemente, può progredire in una patologia debilitante irreversibile e condurre ad una disabilità permanente, o persino causare la morte prematura del paziente.

Le informazioni di questa monografia aggiornata intendono fornire ai medici gli strumenti necessari per inserire la malattia di Gaucher nella formulazione delle possibili ipotesi diagnostiche, illustrando la nuova classificazione e gli ultimi algoritmi diagnostici relativi ad una condizione estremamente variabile nella sua presentazione clinica, sintomatologia e prognosi.

Cenni storici

La malattia di Gaucher prende il nome da **Philippe Charles Ernest Gaucher**, medico francese che, nel 1882, quando era ancora uno studente, descrisse nella sua tesi di laurea il caso di una donna con un'evidente splenomegalia di natura ignota, presente sin dall'infanzia, e che successivamente aveva manifestato gravi episodi di emorragia, anemia e complicanze infettive.

In sede di autopsia si osservarono all'interno della milza cellule di grandi dimensioni di aspetto insolito, inizialmente interpretate come cellule epiteliali

neoplastiche. La condizione fu denominata "malattia di Gaucher" da Brill, che effettuò la prima analisi *pre-mortem* di un paziente affetto da questo disturbo.

Successivamente fu scoperta la natura lipidica del materiale (glucocerebroside) accumulato nelle grandi cellule spleniche anomale, ma solo **nel 1965 fu dimostrata la carenza dell'enzima glucocerebrosidasi come il difetto metabolico alla base di questo disturbo**.¹⁻¹²

1. MALATTIA DI GAUCHER: DATE ED EVENTI

- 1882** Descrizione del primo paziente da parte del medico francese Gaucher⁴
- 1905** Prima diagnosi *pre-mortem* della malattia di Gaucher⁵
- 1907** Riconoscimento della natura metabolica della malattia di Gaucher⁶
- 1927** Descrizione del primo paziente Gaucher con la forma neuronopatica acuta (tipo 2)⁷
- 1934** Scoperta della natura lipidica del materiale accumulato⁸
- 1955** Scoperta dei lisosomi⁹
- 1959** Documentato per la prima volta il modello di ereditarietà di tipo autosomico recessivo¹⁰
- 1959** Descrizione del primo paziente con malattia di Gaucher neuronopatica cronica (tipo 3)¹¹
- 1965** Pubblicazione della carenza della glucocerebrosidasi¹²
- 1974** Primo studio clinico condotto con la glucocerebrosidasi purificata nell'uomo¹³
- 1978** Pubblicazione del meccanismo dei recettori delle glicoproteine dei macrofagi¹⁴
- 1984** Genzyme avvia lo studio clinico sull'alglucerasi
- 1985** Pubblicazione del gene che codifica per la glucocerebrosidasi e delle prime mutazioni genetiche¹⁵
- 1991** Disponibilità della Terapia Enzimatica Sostitutiva approvata da FDA negli USA
- 1997** Disponibilità della Terapia Enzimatica Sostitutiva approvata da EMEA in Europa

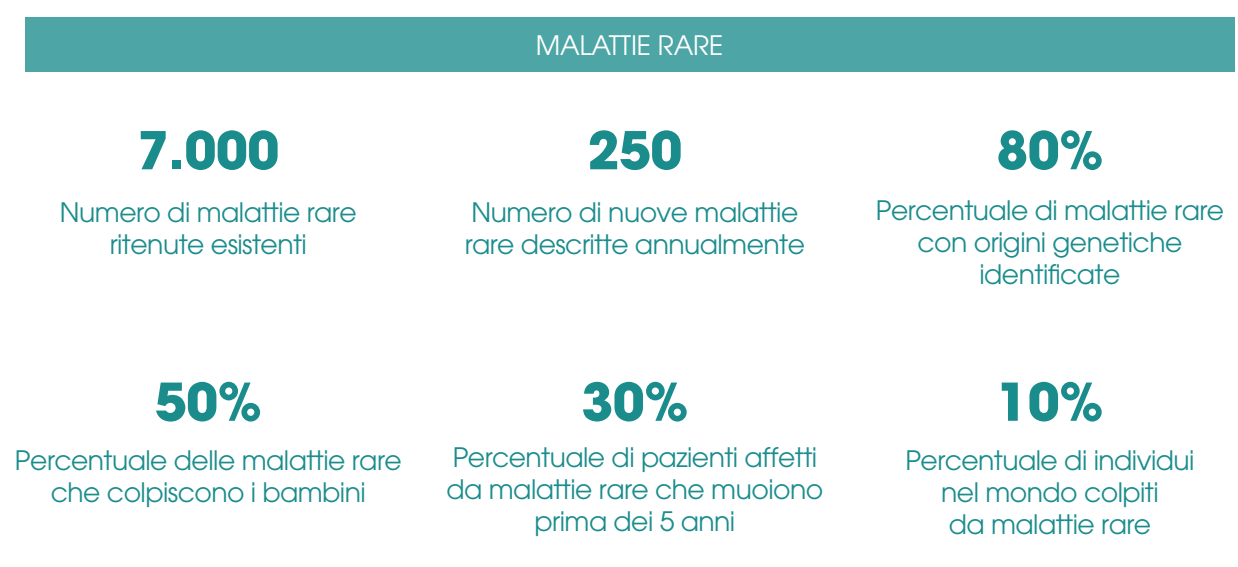
Malattie rare

Le malattie rare sono caratterizzate da un insufficiente approfondimento scientifico, che comporta per molte di esse **conoscenze limitate riguardo l'eziologia, la fisiopatologia, il decorso naturale, l'epidemiologia** e ciò determina indubbe difficoltà nella loro diagnosi e trattamento. I pazienti colpiti da queste condizioni possono trovarsi in qualsiasi parte del mondo, pertanto la loro gestione è estremamente eterogenea.¹³

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce rara o orfana una malattia con una **prevalenza dello 0,65-1%** nella popolazione, mentre per la Commissione Europea è identificabile come una patologia che colpisce non più di 1 individuo su 2000. Nell'Unione Europea, le malattie rare colpiscono il **6-8% della popolazione totale** (circa 27-36 milioni di persone).

La maggior parte delle malattie rare (80%) è di origine genetica, altre invece hanno carattere degenerativo o proliferativo.^{14, 15}

2. LE MALATTIE RARE NEL MONDO



Malattie lisosomiali

Le malattie da accumulo lisosomiale consistono in disordini metabolici ereditari causati da difetti nel gene che codifica per gli enzimi lisosomiali, con conseguente carenza degli stessi ed **accumulo di composti non degradati in uno o più organi**.

Questi enzimi si occupano della degradazione e del riciclo di macromolecole quali carboidrati, lipidi, acidi nucleici e proteine, oltre ad essere fondamentali per la comunicazione cellulare, la risposta alle infezioni e l'omeostasi.^{16,17} Le malattie da accumulo lisosomiale possono essere suddivise in tre grandi gruppi a seconda del deficit enzimatico e delle molecole di accumulo: **sfigliolipidosi, mucopolisaccaridosi e glicoproteinosi**.¹⁸

Le mutazioni nei geni che codificano per le proteine lisosomiali (ad esempio, glicosidasi lisosomiali, proteasi, proteine integrali di membrana, trasportatori e modificatori o attivatori di enzimi) possono influenzare la funzionalità della proteina codificata, causando il **graduale accumulo dei substrati all'interno dei lisosomi e determinando disfunzione, fino alla morte cellulare**. Attualmente sono riconosciuti 70

disturbi monogenici del catabolismo lisosomiale, la maggior parte dei quali sono ereditati come tratti autosomici recessivi, mentre solo tre sono legati al cromosoma X.¹⁶ Le malattie da accumulo lisosomiale spesso si presentano nell'infanzia e nella fanciullezza, tuttavia alcune condizioni a esordio tardivo possono manifestarsi in età adulta.¹⁶ Le caratteristiche cliniche delle malattie da accumulo lisosomiali sono eterogenee e non sempre di facile inquadramento: è possibile talvolta osservare l'**ingrossamento degli organi addominali** e la **dismorfia scheletrica**, che possono essere associati a **ritardo dello sviluppo** oppure ad altri **deficit del sistema nervoso centrale**.¹⁶ La diagnosi delle malattie da accumulo lisosomiale si basa sui sintomi clinici e sui test diagnostici, compresi le analisi enzimatiche e il sequenziamento del singolo gene. I pazienti possono presentarsi con un continuum di gravità della malattia, ovvero una gradualità clinica spesso unica per ogni soggetto. **La diagnosi può essere ritardata, specialmente nei casi più lievi con una sopravvivenza più lunga, poiché i sintomi clinici possono essere simili ad altre condizioni più comuni**.¹⁶

Malattia di Gaucher

DEFINIZIONE

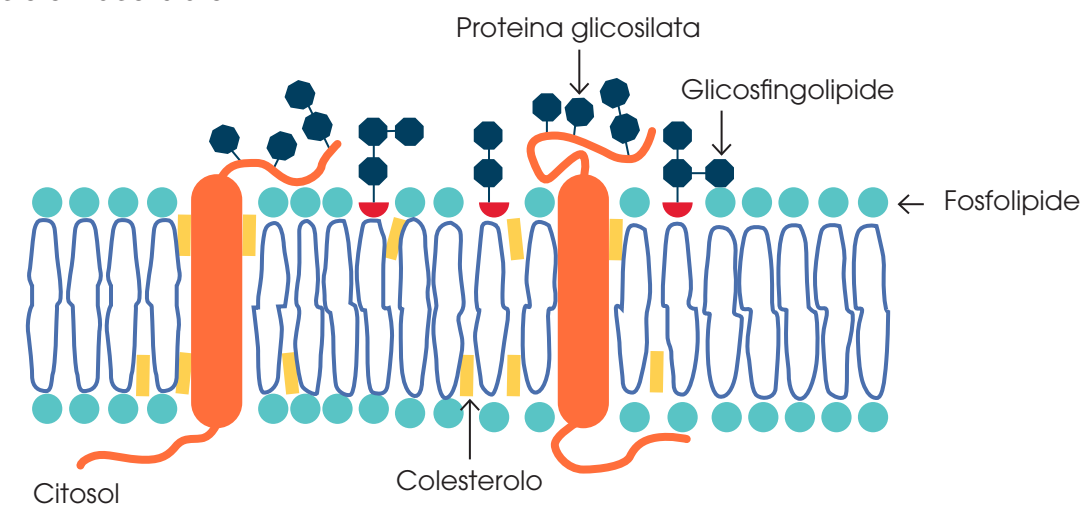
La malattia di Gaucher (GD) è la **sfigliolipidosi** più comune. Insieme ai glicerofosfolipidi e al colesterolo, gli sfigliolipidi rappresentano gli elementi costitutivi delle membrane eucariotiche. L'aggiunta di un gruppo carboidrato alla ceramide (N-acilsfingosina) forma i glicosfingolipidi, che sono fondamentali per lo sviluppo e la sopravvivenza degli organismi multicellulari e che sono inoltre coinvolti nei meccanismi di adesione cellulare e nella regolazione delle proteine.^{19,20} La GD è una malattia genetica rara con una trasmissione autosomica recessiva causata da mutazioni nel gene GBA1 situato sul cromosoma 1

(1q21), che determinano una netta **diminuzione dell'attività dell'enzima lisosomiale glucocerebrosidasi (GCase, denominata anche glucosilceramidasi o β -glucosidasi acida, EC: 4.2.1.25), che ha la funzione di idrolizzare la glucosilceramide (Glc-Cer) in ceramide e glucosio**.²¹

Il gene GBA1 si trova sul cromosoma 1q22 e si estende per 7 kb, comprendendo 12 esoni che generano cinque mRNA con splicing alternativo. Questi cinque mRNA codificano tre isoforme distinte di glucocerebrosidasi, composte da un numero differente di aminoacidi. Oltre all'enzima stesso, il complesso idrolitico attivo richiede un'ulteriore

3. MEMBRANA CELLULARE EUCARIOTA CON GLICOSFINGOLIPIDI

Superficie extracellulare



proteina attivatrice: **l'attivatore della β -glucosidasi acida è la saposina C.** Le saposine (A, B, C e D) derivano tutte da un unico precursore, la prosaposina. Le molecole mature, così come la prosaposina, attivano diverse idrolasi lisosomiali coinvolte nel metabolismo di vari sfingolipidi.²¹

L'incapacità della cellula di metabolizzare il glucerebroside, che è insolubile, ne determina l'accumulo insieme ad altri glicosfingolipidi.²¹

Sebbene le sequele cliniche della malattia siano eterogenee, tutte le varianti condividono questo stesso processo biochimico. Al momento, **sono state descritte più di 380 mutazioni nel gene GBA1** responsabili della patologia. Si tratta per la maggior parte di sostituzioni nucleotidiche singole, inserzioni, delezioni e altre combinazioni al-

leliche.²¹ **Le correlazioni genotipo-fenotipo non sono sempre precise,** tuttavia nei pazienti omozigoti per la mutazione N370S rimane una sufficiente attività enzimatica, tale da determinare l'assenza del coinvolgimento del sistema nervoso centrale.

Al contrario, la mutazione L444P è caratteristica delle forme più gravi della malattia di Gaucher e determina la compromissione del sistema nervoso centrale. Più raramente la GD può essere causata da una carenza dell'attivatore della GCasi, la saposina C.²²

*** Per approfondimenti si veda la sezione "Aspetti genetici"

Il fenotipo è variabile, tuttavia sono state identificate **tre forme cliniche prin-**

cipali: il tipo 1 è il più comune e tipicamente non causa danni neurologici, mentre i tipi 2 e 3 sono caratterizzati da compromissione neurologica. Queste distinzioni non sono tuttavia assolute e all'interno della classificazione tradizionale sono oggi riconosciuti dei **continuum fenotipici** sempre più distinti e variegati.²³

*** Per approfondimenti si veda la sezione "Aspetti clinici: classificazione"

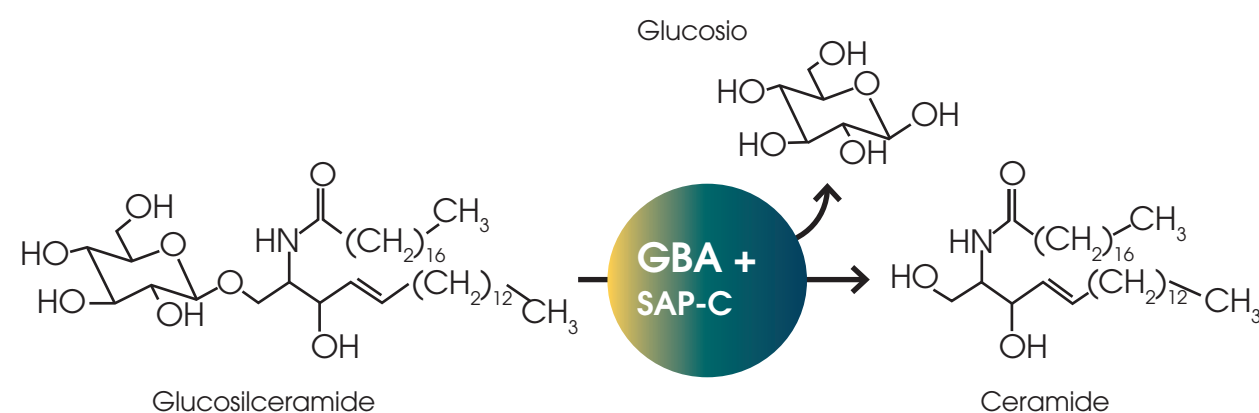
FISIOPATOLOGIA

Accumulo di glucosilceramide e cellule di Gaucher

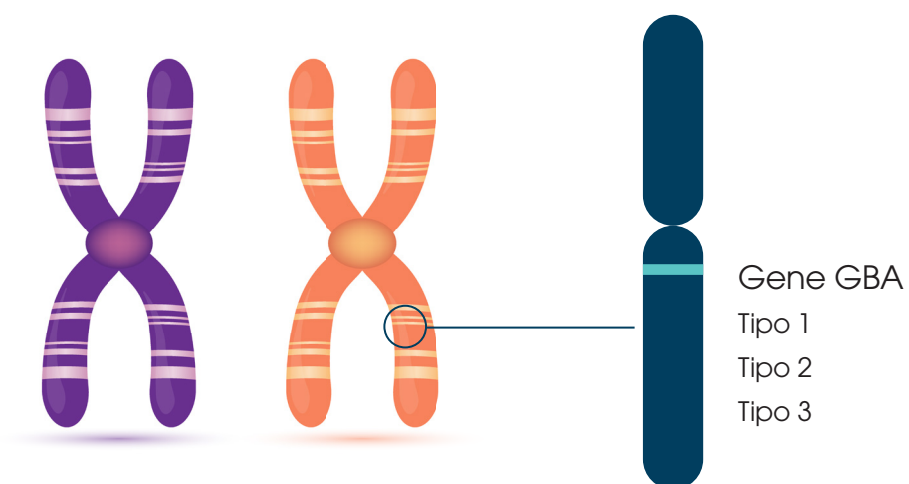
Le mutazioni a carico del gene GBA1 che determinano il deficit dell'attività della GCasi determinano l'accumulo del substrato GCasi (GlcCer) nei **macrofagi**, inducendo la loro trasformazione in **cellule di Gaucher**.²⁴

La linea dei monociti/macrofagi è colpita in modo particolare, a causa del ruolo di queste cellule nell'eliminazione degli eritrociti e dei leucociti, che contengono grandi quantità di glicosfingolipidi, una fonte di GlcCer. Al microscopio ottico, le cellule di Gaucher sono tipicamente ingrandite, con **nuclei eccentrici, cromatina condensata** e citoplasma con un aspetto eterogeneo di "carta velina accartoc-

4. IDROLISI DELLA GLUCOSILCERAMIDE A CERAMIDE E GLUCOSIO AD OPERA DELLA GLUCOCEREBROSIDASI



5. LOCALIZZAZIONE DEL GENE GBA1 SUL CROMOSOMA 1q22



ciata"; questa caratteristica è legata alla presenza di aggregati di GlcCer in riconoscibili ammassi contorti e fibrillari.⁷ Le cellule di Gaucher **infiltrano principalmente il midollo osseo, la milza e il fegato**, oltre ad altri organi, e sono considerate i principali fattori responsabili dei sintomi della malattia.²⁴ Nonostante il loro aspetto, le cellule di Gaucher non sono contenitori inerti; al contrario, sono **cellule metabolicamente attive** che possono produrre e secernere proteine che determinano altri processi fisiopatologici.^{25, 26}

Numerose **citochine, chemochine e altre molecole in grado di mediare meccanismi di tipo infiammatorio** (tra cui IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , M-CSF-Macrophage-Colony Stimulating Factor, MIP-1 β , IL-18, IL-10, TGF- β , CCL-18, chitotriosidasi, CD14s e CD163s) sono

presenti in quantità aumentate nel plasma dei pazienti affetti da malattia di Gaucher e si ritiene possano essere ragionevolmente implicate nelle complicanze sistemiche: ad esempio, l'osteoporosi potrebbe essere correlata a IL-10, che inibisce l'attività degli osteoblasti, oltre a IL-1 β , IL-6 e M-CSF, MIP-1 α e MIP-1 β , che stimolano il riassorbimento osseo aumentando l'attività degli osteoclasti. Tuttavia solo alcune di queste molecole sono espresse dalle stesse cellule di Gaucher: è il caso della **chitotriosidasi** e della **CCL18**, che quindi costituiscono biomarcatori di malattia piuttosto specifici.^{25, 26} Mentre le cellule di Gaucher sono un segno distintivo della malattia, il loro reperto nel midollo osseo o in altri tessuti non è patognomonico della malattia. **Cellule pseudo-Gaucher** sono state descritte in diversi altri disturbi ematologici, tra

cui la leucemia linfoblastica acuta, il linfoma di Hodgkin, la talassemia e il mieloma multiplo.²⁷ Sebbene le cellule pseudo-Gaucher condividano molte somiglianze con le cellule di Gaucher, l'esame al microscopio elettronico rivela che le prime mancano dei componenti strutturali delle seconde. Poiché la presenza di cellule pseudo-Gaucher può rappresentare una sfida diagnostica, la dimostrazione della carenza enzimatica piuttosto che l'esame istologico è fondamentale per stabilire la corretta diagnosi.²⁷

SOTTOPOPOLAZIONE DELLE CELLULE DI GAUCHER

Recenti studi indicano la presenza di una **sottopopolazione macrofagica M2 distinta** che origina da una via di differenziazione alternativa.

A seconda del tessuto e del microambiente in cui si trovano, i macrofagi possono infatti acquisire un fenotipo piuttosto che un altro.²⁸ Le cellule della sottopopolazione M2 mostrano **proprietà antinfiammatorie, immunomodulatorie e di riparazione dei tessuti**; inoltre, rimuovono le cellule ematopoietiche alterate o fagocitano i nuclei degli eritroblasti, laddove i macrofagi M1 sono presumibilmente

implicati nello stato pseudo-infiammatorio già noto da tempo e osservabile nelle manifestazioni eterogenee della malattia.^{29, 30}

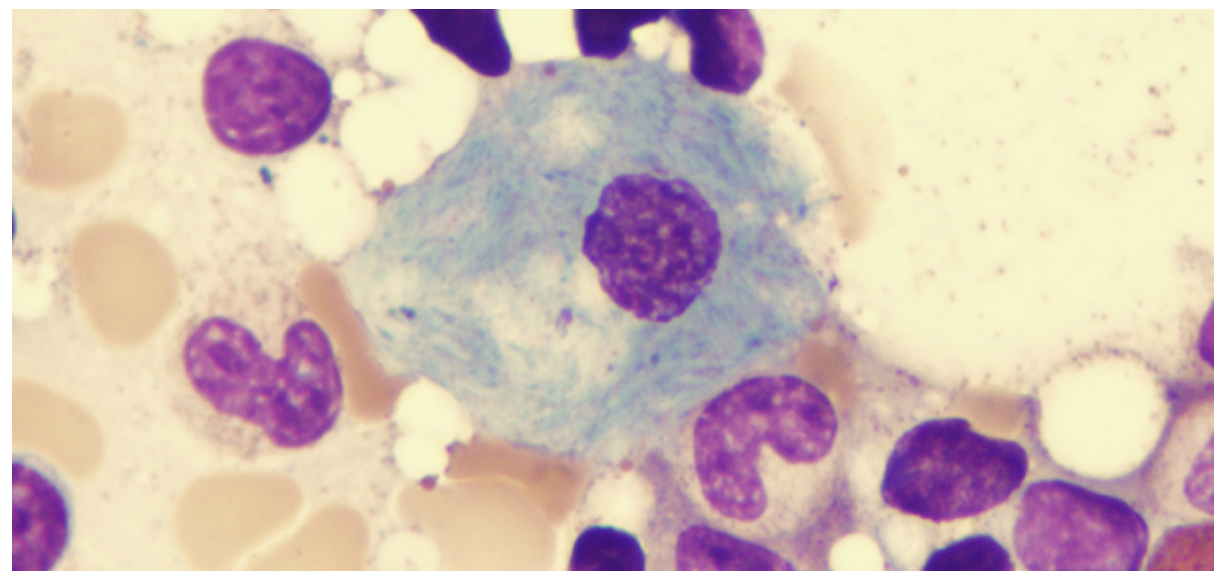
MECCANISMI MOLECOLARI E CONSEGUENZE METABOLICHE

L'accumulo di GlcCer rappresenta anche il substrato di una via metabolica alternativa in cui una ceramidasi lo trasforma in **glucosil-sfingosina (o li-so-glucosilceramide/Lyso-GB1)**, che diffonde nei fluidi grazie alla sua ridotta idrofobicità.³¹

Nel citoplasma, la glucosil-sfingosina viene metabolizzata da una seconda GCasi che è attiva a pH neutro (gene GBA2), producendo sfingosina e poi sfingosina-1-fosfato (S1P). **La sfingosina potrebbe rappresentare un substrato particolarmente tossico per le ossa.**³²

Inoltre, l'accumulo di glucosil-sfingosina può causare **disfunzione e morte neuronale**, contribuendo ai sintomi neurologici legati alla GD. La glucosil-sfingosina è normalmente assente dal cervello umano, tuttavia è identificabile nel cervello di pazienti con lesioni neurologiche legate alla GD, sebbene non si osservino cellule di Gaucher nel

6. CELLULE DI GAUCHER CON NUCLEO ECCENTRICO E CROMATINA ADDENSATA



loro sistema nervoso.³³ Ciò ha determinato un interesse sempre più crescente nei confronti del **Lyso-GB1**, che

potrebbe rappresentare un **biomarcatore più specifico e sensibile rispetto ad altri**.³⁴

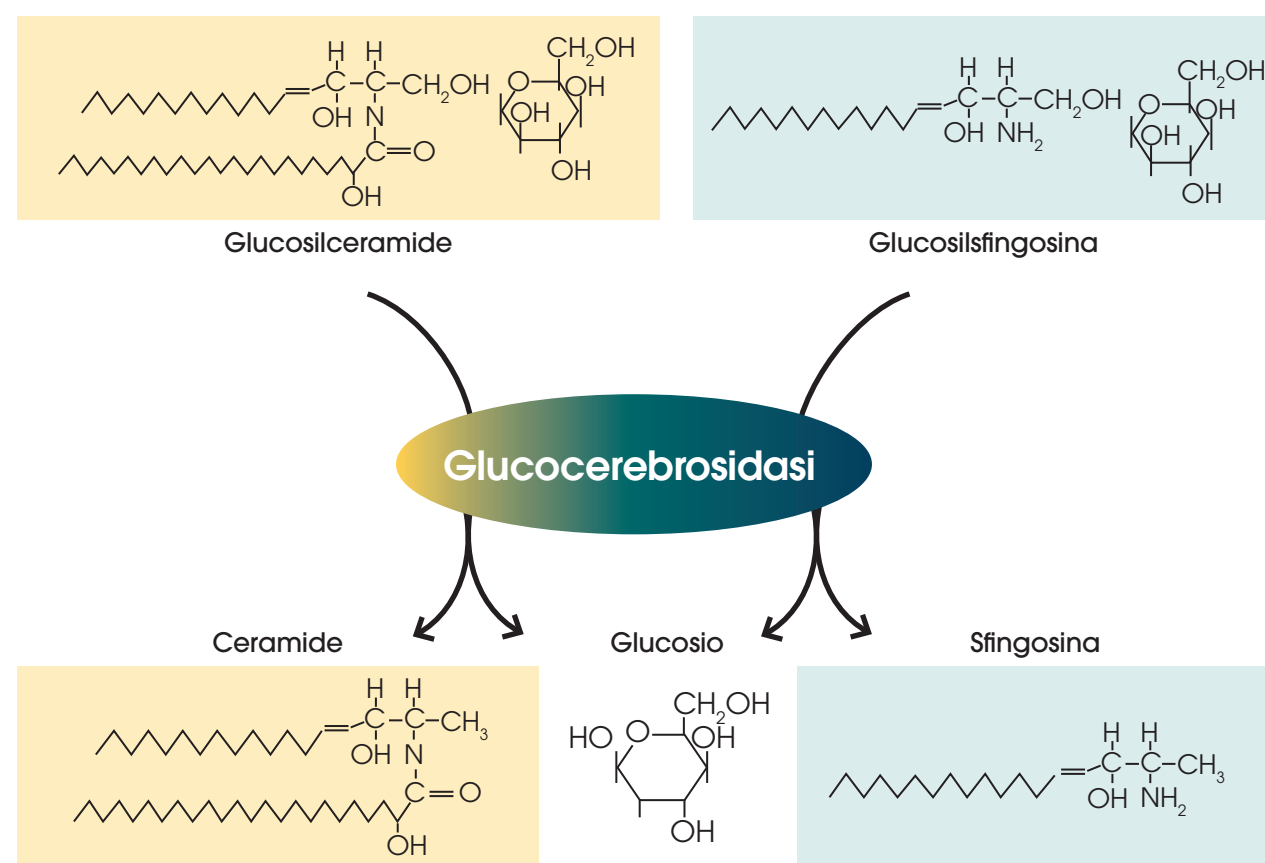
EPIDEMIOLOGIA

Le malattie da accumulo lisosomiale colpiscono circa 1 su 7.700 individui e la malattia di Gaucher ha una **prevalenza stimata di circa 0,70/1,75 soggetti affetti ogni 100.000**.

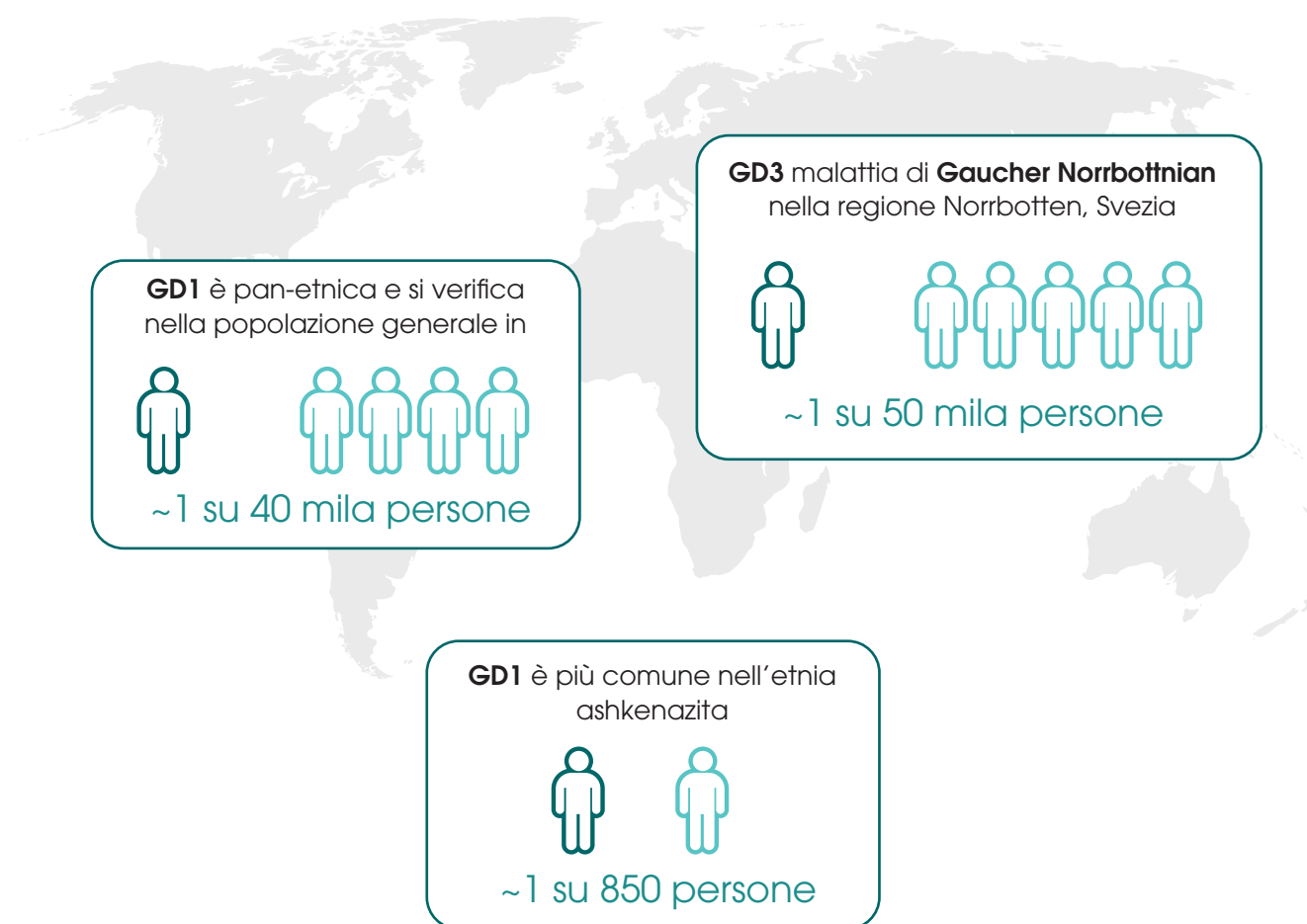
Nella popolazione generale è riportata **un'incidenza alla nascita tra 0,39 e 5,80 ogni 100.000**, mentre nei soggetti di etnia ashkenazita tale valore è di circa 1 su 850 per quanto riguarda la

GD di tipo 1.^{35, 36} **L'alta frequenza della malattia di Gaucher tra gli Ashkenaziti è dovuta alla presenza di una mutazione in corrispondenza del nucleotide 1226 di GBA1**. In questa popolazione, circa 1 ogni 12-15 individui è portatore di una mutazione GBA1, il che sembrerebbe suggerire che queste mutazioni possano avere un possibile vantaggio selettivo al momento non conosciuto.^{35, 36}

7. VIE METABOLICHE MEDIATE DALLA GLUCOCEREBROSIDASI



8. PREVALENZA STIMATA DELLA MALATTIA DI GAUCHER



Non si evidenzia una prevalenza etnica associata alla malattia di Gaucher di tipo 2 o 3. Tuttavia, vi è un sottotipo di malattia di Gaucher di tipo 3 che si verifica con maggiore frequenza nella regione Norrbotten della Svezia (nota come **malattia di Gaucher Norrbottnian**). La prevalenza stimata di questo fenotipo nella popolazione svedese di Norrbotten è di 1 su 50.000.^{35, 36}

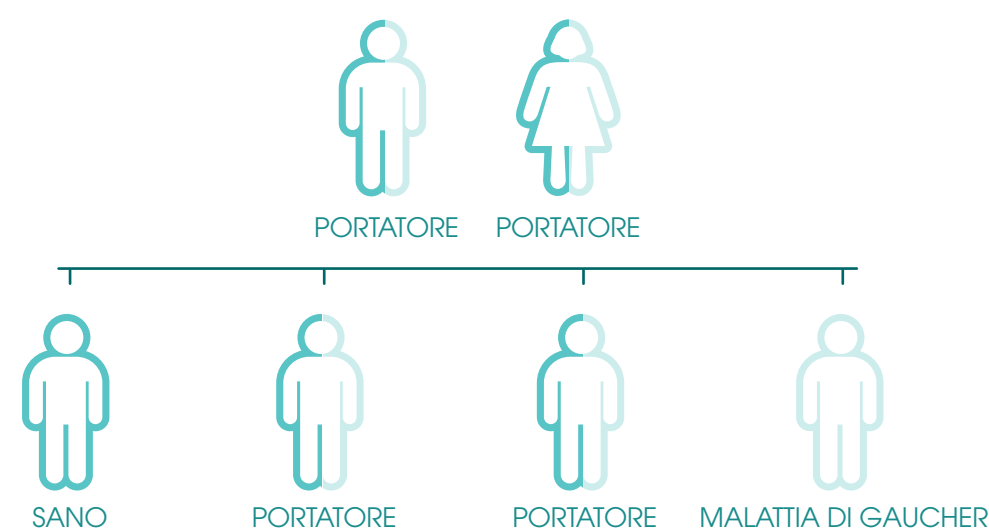
TRASMISSIONE EREDITARIA

Un **gene autosomico** è localizzato su uno dei 22 cromosomi numerati (distinti

dagli eterosomi X, Y che determinano il sesso genetico di un individuo) e in genere colpisce maschi e femmine in modo simile.

Vi sono due copie per ogni gene autosomico e i **portatori** di una malattia autosomica recessiva generalmente non mostrano alcun sintomo, dal momento che avere un gene mutato non è sufficiente a causare la malattia. Nei soggetti che presentano due copie del gene mutato, una viene passata dal padre e l'altra dalla madre.³⁷ Nel caso dei disturbi autosomici recessivi, **se entrambi i genitori sono portatori eterozigoti della malattia, per ogni gravidanza vi è una possibilità su 4 (25%) che il bambino erediti entrambe le copie del gene mutato recessivo e sviluppi quindi la malattia.**³⁷

9. TRASMISSIONE EREDITARIA DELLA MALATTIA DI GAUCHER



ASPETTI GENETICI

Le mutazioni N370S, L444P, 84GG e IVS2+1 rappresentano l'80-90% di tutte quelle rilevate in individui ashkenaziti con malattia di Gaucher e il 50-60% di tutte quelle individuate nella popolazione di pazienti di etnia differente.³⁸ **Nei pazienti ashkenaziti N370S/N370S rappresenta il genotipo più comune (29%),** seguito dalla mutazione N370S in combinazione con un allele non identificato (20%), quindi la mutazione L370S/L444P (16%) e infine la mutazione N370S/84GG (12%). Tutte le altre combinazioni rappresentano meno del 10% dei pazienti.³⁹

L'allele più comune della malattia GBA a livello globale è la mutazione missenso L444P.

■ Il genotipo L444P/L444P comporta un alto rischio per lo sviluppo di **forme neuronopatiche** della malattia di Gaucher. È interessante notare che la mutazione L444P è osservabile normalmente nella sequenza dello pseudogene, suggerendo che eventi di conversione genica tra lo pseudogene e il gene attivo siano alla base di questa mutazione.³⁸

Sono stati inoltre identificati alleli complessi in cui il gene GBA1 si presenta come ibrido tra il gene attivo e lo pseudogene, il che determina il tra-

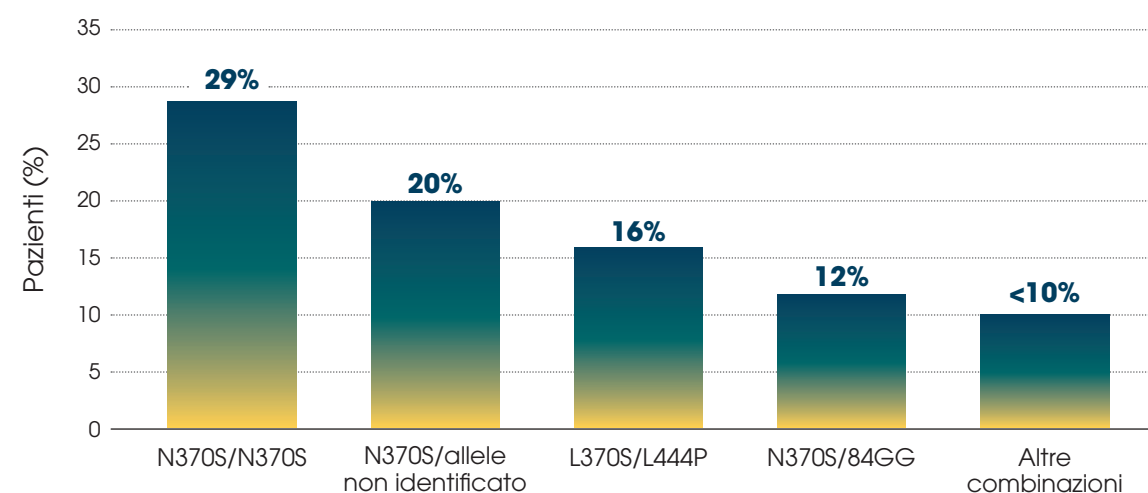
sferimento di mutazioni dallo pseudogene al gene attivo. Questi tipi di alleli complessi sono di norma associati alla malattia di tipo 2.⁴⁰

La terza mutazione più frequente negli individui con malattia di Gaucher è la **mutazione di inserzione 84GG**, che causa un *frame shift* (ovvero adozione o sottrazione di un nucleotide in un filamento di DNA in formazione) e terminazione della trascrizione prematura. Questo allele raro si ritrova esclusivamente in persone di discendenza ebraica ashkenazita. Il genotipo 84GG/84GG è ritenuto **incompatibile con la vita** e in letteratura è stata descritta 1 morte fetale associata a questo genotipo. Il genotipo 84GG/N370S è tipicamente associato a una **malattia più grave** rispetto a N370S/N370S e N370S/L444P.⁴¹

La quarta mutazione più comune nella malattia di Gaucher è **IVS2+1**, una mutazione di elaborazione dell'RNA che causa la delezione del secondo esone del gene GBA.

Questa mutazione è associata a una **maggiore compromissione enzimatica** rispetto alla mutazione N370S, pertanto il genotipo N370S/IVS2+1 è associato alla malattia più grave.³⁸

10. DISTRIBUZIONE DEI GENOTIPI NEI PAZIENTI ASHKENAZITI⁹



CORRELAZIONE GENOTIPO-FENOTIPO

La malattia di Gaucher è definita come un disturbo monogenico con spiccata eterogeneità clinica, non solo per le numerose mutazioni a carico del gene GBA, il cui elenco è in continuo aggiornamento, ma anche per la presenza di **geni modificatori** in grado di alterare i fenotipi clinici di molte patologie e che hanno permesso ai ricercatori di comprendere meglio l'eterogeneità in condizioni definite monogeniche, spiegandone i fenotipi, il differente decorso, fino all'efficacia dei farmaci.⁴²

La malattia di Gaucher non fa eccezione: **i pazienti con lo stesso genotipo possono mostrare una varietà di sintomi e diversi livelli di attività enzimatica residua della GCCase.**⁴² Numerosi sono i geni che si ipotizza pos-

sano influenzare il fenotipo. Tra di essi ve ne sono alcuni che codificano per le proteine coinvolte nell'attivazione o nel trasporto della glucocerebrosidasi attraverso il reticolo endoplasmatico al lisosoma, nella sintesi o nella degradazione dei glicolipidi, o nelle funzioni di regolazione, così come nei *downstream pathway*.⁴²

I modificatori meglio studiati e più rilevanti della GD sono PSAP (prosaposina) e SCARB-2 (Scavenger receptor class B member 2, che codifica per la proteina di membrana integrale lisosomiale 2, LIMP-2).⁴²

Come precedentemente menzionato, la saposina C (Sap C) è un attivatore di GCCase prodotto dalla scissione della prosaposina nel lisosoma ed è codificata dal gene PSAP. Sap C svolge un

ruolo cruciale nel migliorare la carenza di GCCase: è stato infatti osservato che la Sap C sintetica aumenta l'attività della GCCase in vitro.⁴³ Studi clinici e funzionali suggeriscono che LIMP-2, un trasportatore di GCCase codificato dal gene SCARB2, può modificare l'espressività della GD. LIMP-2 trasporta GCCase al lisosoma indipendentemente o come parte di un complesso con mannosio-6-fosfato ed è pertanto fondamentale per la funzione di GCCase. La GCCase legata a LIMP-2 è in forma inattiva, l'ambiente acido lisosomiale promuove la scissione di questo legame (*delinking*), consentendone l'attivazione.⁴⁴

Alterazioni di LIMP-2 possono determinare insufficienza renale o epilessia mioclonica progressiva.⁴⁴

Studi su animali dimostrano che il deficit di LIMP-2 determina neurodegenerazione, paralisi parziale e accumulo di **α-sinucleina**, la cui presenza in eccesso si ritrova associata a numerose

patologie neurologiche, tra cui la malattia di Parkinson, la demenza a corpi di Lewy e l'atrofia multisistemica. Al contrario, la sovraespressione di LIMP-2 in linee cellulari neuronali determina un aumento dell'attività di GCCase e la rimozione dell'α-sinucleina.⁴⁴

ASPETTI CLINICI: CLASSIFICAZIONE

Negli ultimi anni la classificazione clinica della malattia è stata rivista e attualmente la GD è distinta in **due sottogruppi clinici e tre sottotipi principali**, secondo l'assenza o la presenza del coinvolgimento neurologico e rispetto a gravità, età alla diagnosi e tasso di progressione.⁴⁵

■ GD non neuronopatica

Questo gruppo comprende la GD di tipo 1 (OMIM #230800; ORPHA:

11. CARATTERISTICHE CLINICHE GENERALI DELLE FORME NON NEURONOPATICHE E NEURONOPATICHE DELLA MALATTIA DI GAUCHER

Tipo di malattia di Gaucher	NON NEURONOPATICA	NEURONOPATICA	
	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Coinvolgimento del SNC	No	Severo	Da moderato a severo
Insorgenza dei sintomi	A qualsiasi età	Primo anno di vita	Infanzia

SNC, sistema nervoso centrale

77259), conosciuta anche come GD dell'adulto ad evoluzione cronica, che rappresenta il sottotipo prevalente nei Paesi occidentali. È caratterizzata da interessamento viscerale senza coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC), seppure sia nota la maggiore predisposizione dei soggetti che ne sono affetti a sviluppare la malattia di Parkinson.⁴⁵

■ GD neuronopatica

Questo gruppo comprende due tipologie principali:

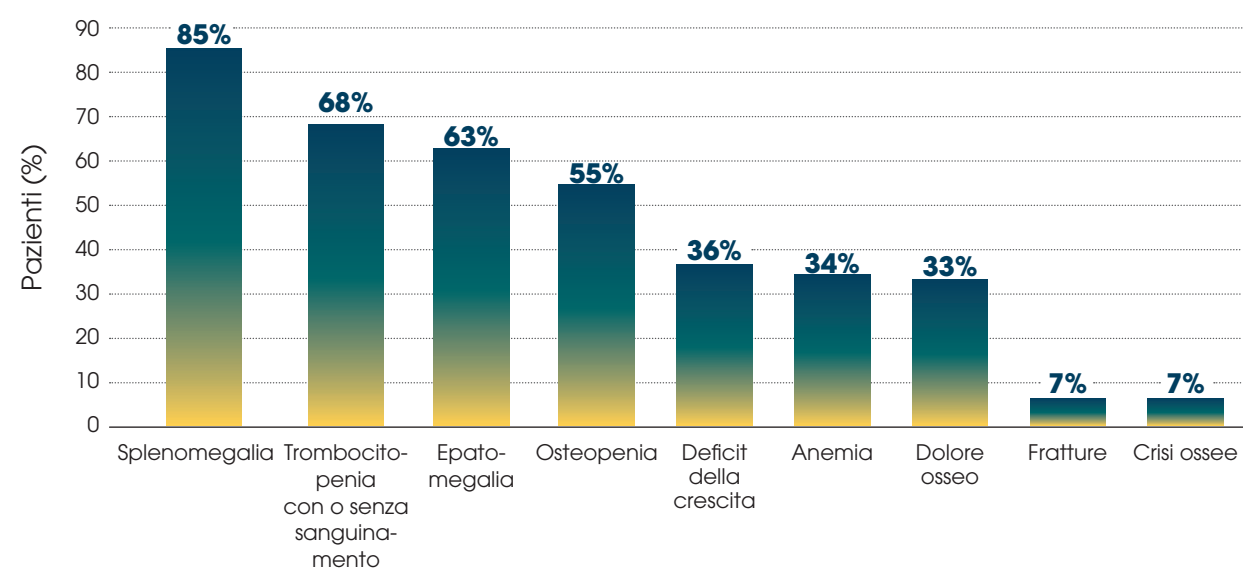
- Il tipo 2, noto come GD neuronopatica acuta o infantile, che si manifesta precocemente nell'infanzia ed è la forma più grave, caratterizzata da progressione rapida e deterioramento, che

determina il decesso di solito entro i 2 anni.⁴⁵

- Il tipo 3, noto come GD neuronopatica cronica, giovanile o GD subacuta neuronopatica. È caratterizzata da un coinvolgimento meno grave del SNC e può essere quindi confusa con la GD di tipo 1 nelle sue fasi iniziali. Comprende diversi fenotipi nell'infanzia, nell'adolescenza o nella prima età adulta ed è ulteriormente divisa in sottogruppi.⁴⁵

Tale variabilità è spiegabile con il concetto del **continuum fenotipico**: tutte le tipologie presentano un certo grado di coinvolgimento viscerale con sovrapposizione delle manifestazioni, che genera un tipico "melting pot" clinico.⁴⁵

12. LA FREQUENZA DELLE CARATTERISTICHE CLINICHE PER TUTTI I TIPI DI GD INCLUDE LE SEGUENTI IN ORDINE DECRESCENTE⁴⁵



GD non neuronopatica

MALATTIA DI GAUCHER DI TIPO 1

Manifestazioni neurologiche

Sebbene il coinvolgimento neurologico non sia specifico di questa forma, il sistema nervoso può essere colpito secondariamente come conseguenza del **collasso vertebrale** o dell'accumulo extra-osseo delle cellule di Gaucher, che causano **compressione del midollo spinale e/o delle radici nervose**.⁴⁵ Inoltre, **la frequenza della malattia di Parkinson (PD) e di neuropatie periferiche sintomatiche nella GD di tipo 1 è più elevata rispetto alla popolazione generale** e il rischio di sviluppare la PD nel cor-

so della vita è circa 26 volte superiore. Tale rischio aumentato si individua anche nello stato del portatore eterozigote.⁴⁶

Manifestazioni non neurologiche

La presentazione clinica è variabile, il soggetto può essere asintomatico per tutta la vita oppure sintomatico dall'infanzia. Le caratteristiche cliniche non neurologiche comuni della GD di tipo 1 e la loro frequenza includono:⁴⁵⁻⁵¹

13. ASPETTI CLINICI DELLA MALATTIA DI GAUCHER DI TIPO 1

Splenomegalia (90%) ⁶⁸
Trombocitopenia (60-90%) ⁶⁹
Infiltrazione del midollo osseo (80%) ⁷⁰
Epatomegalia (60-80%) ⁴¹
Dolore osseo (60%) ¹⁵²
Affaticamento (50%) ⁷¹
Anemia (20-50%) ⁷²
Ritardo di crescita (34%) ⁷¹
Calcoli biliari (32%) ⁷³
Crisi ossee acute dolorose (30%) ⁷²
Necrosi avascolare (15%) ⁷⁴

Meno comuni sono il coinvolgimento renale e cutaneo, la compromissione vitreo-retinica, l'interessamento miocardico o valvolare, la resistenza all'insulina e l'amiloidosi.³

Le tipologie neuronopatiche costituiscono circa il 6% dei casi (5% per il tipo 3 e 1% per il tipo 2).⁵³

MALATTIA DI GAUCHER DI TIPO 2

La GD di tipo 2 si presenta di norma nell'infanzia con manifestazioni sistemiche gravi, specialmente epatosplenomegalia e compromissione neurologica con un decorso rapidamente progressivo.

SOTTOTIPO PERINATALE NON LETALE (CLASSICO O INFANTILE)

Manifestazioni neurologiche

La malattia fa la sua comparsa entro i sei mesi e progredisce verso un quadro clinico caratterizzato da una **triade di problemi di deglutizione e**

suazione, strabismo acquisito causato da paralisi bilaterale del 6° nervo, e **iperestensione del collo e del tronco fino all'opistotono**.⁵⁴

■ Dopo alcuni mesi, il bambino presenta **stridore laringeo che può aggravarsi fino all'apnea** o una disfagia grave che è la conseguenza della paralisi bulbare.⁵⁵

■ La persistenza del **segno del "pollice corticale"**, ovvero la postura di adduzione e flessione del dito oltre i 4 mesi di età, è un reperto patologico che indica il coinvolgimento delle vie piramidali.⁵⁵

■ La retroflessione del collo e le disfunzioni motorie che includono **ipertonia, iperreflessia e facies inespessiva o atetosi** indicano il coinvolgimento dei tratti piramidali ed extrapiramidali.⁵⁵

Ad uno **stato cognitivo compromesso** si accompagnano **microcefalia progressiva, artrogriposi, scatti mioclonici, sordità ed epilessia mioclonica** refrattaria ai farmaci antiepilettici.⁵⁵

Manifestazioni non neurologiche

■ La malattia si manifesta tra i 3 e i 6 mesi di età con un **deficit di crescita** che può progredire fino alla cachessia, in presenza di un apporto nutrizionale insufficiente.⁴⁵

■ **La splenomegalia (59% dei casi) è quasi sempre il reperto più comunemente rilevato all'inizio della malattia.** L'ipersplenismo è associato a trombocitopenia nel 60% dei casi con o senza anemia e leucopenia, solitamente seguita da epatomegalia.⁴⁵

■ La **malattia polmonare interstiziale** si verifica a causa dell'aspirazione cronica, delle infezioni respiratorie ripetute e dell'infiltrazione delle cellule di Gaucher. L'aspirazione ripetuta e/o l'apnea prolungata e frequente sono causa del 50% dei decessi.⁵⁶

SOTTOTIPO PERINATALE LETALE (FETALE-NEONATALE)

È la forma più grave di GD con una prevalenza <1%, con attività della GBA residua quasi nulla. La GD peri-

natale letale, caratterizzata dalla **triade di idrope, ittiosi e acinesia fetale**, è associata a specifiche mutazioni.⁵⁷

Manifestazioni neurologiche

Le caratteristiche neurologiche includono segni che si sovrappongono alla GD di tipo 2, tra cui **ipocinesia** (43%) e **dismorfia facciale** (35%) con orecchie basse, naso piccolo con ponte nasale piatto e narici anteverte, artrogriposi e contratture delle articolazioni distali (ossia piede equino, camptodattilia) (30%).⁵⁴

Manifestazioni non neurologiche

Le caratteristiche non neurologiche includono **prematurità, idrope fetale non immune, con decesso entro i primi giorni di vita** in seguito a complicanze non neurologiche, tra cui ipoplasia polmonare, insufficienza epatica ed emorragia del tratto gastrointestinale. I neonati presentano epatosplenomegalia (92%), trombocitopenia (38%) associata a porpora (22%), anemia (10%), coinvolgimento del midollo osseo con infiltrazione di cellule di Gaucher e una condizione denominata ittiosi lamellare neonatale o **"collodion baby"** (41%), in cui i

14. COLLODION BABY CON CUTE ERITEMATOSA E LUCIDA



soggetti affetti presentano un aspetto plastificato, cute eritematosa e lucida prevalentemente su palmi delle mani, piante dei piedi e pieghe flessorie.⁵⁴

MALATTIA DI GAUCHER DI TIPO 3

Questa forma presenta un **esordio più tardivo** nell'infanzia rispetto alla GD di tipo 2 e ciò comporta una maggiore prevalenza di questa tipologia e sopravvivenza fino all'età adulta.⁵⁸ La GD di tipo 3 può presentarsi con **una combinazione delle condizioni viscerali della GD di tipo 1 e delle caratteristiche neurologiche della malattia di tipo 2** e ciò può comportare problematiche nella definizione e discriminazione diagnostica rispetto alle

altre forme.⁵⁸ Il decesso si verifica nei pazienti affetti da grave e progressivo deterioramento neurologico, causato principalmente dal **coinvolgimento tardivo del tronco encefalico**, che comporta problemi di deglutizione seguiti da aspirazione ricorrente e compromissione respiratoria.⁵⁸

Manifestazioni neurologiche

Il coinvolgimento neurologico è più lento rispetto alla GD di tipo 2 e le manifestazioni spaziano dalla disfunzione oculomotoria lieve, alla degenerazione cerebrale grave e rapidamente progressiva. L'atassia cerebellare progressiva o la spasticità si verificano nel 20-50% circa dei pazienti, colpendo dapprima la deambulazione e successivamente la posizione eretta.⁵⁹

■ DISTURBI NEURO-OFTALMICI

I segni oculomotori sono tra i più precoci, interessano circa il 66% dei pazienti e sono caratterizzati da **rallentamento, looping o deficit dei movimenti saccadici orizzontali**, talvolta associato a deficit di quelli verticali.⁵⁸

■ DISTURBI EPILETTICI

Sono riportate sia crisi generalizzate che tonico-cloniche, tuttavia il **mioclono** e l'**epilessia mioclonica progressiva** sono più frequenti.⁶⁰

■ DISTURBI COGNITIVI E INTELLETTIVI

Deficit cognitivi sono stati riportati nel 33% dei pazienti e **colpiscono le abilità funzionali, meno invece quelle prettamente verbali**, suggerendo un deficit visuo-spaziale secondario a problemi oculomotori o ad altre problematiche motorie, sebbene alcuni pazienti presentino un QI inferiore alla media con deficit linguistici e dell'apprendimento.⁹⁷

In alcuni pazienti sono descritti **cambiamenti comportamentali fino alla demenza**.⁵⁴

Manifestazioni non neurologiche

I pazienti con GD di tipo 3 possono presentare una **malattia viscerale molto aggressiva**. Il **coinvolgimento osseo**

è comune, con osteopenia grave e osteonecrosi delle principali articolazioni, comprese le teste omerali e femorali, che possono essere una causa principale di morbilità con dolore osseo, lesioni litiche, infarti ossei e fratture patologiche.⁶¹

Il **coinvolgimento polmonare** è stato riportato almeno nel 50% dei pazienti e si manifesta con mancanza di respiro durante l'esercizio fisico, tosse e respiro sibilante. I test di funzionalità polmonare mostrano anomalie della diffusione, talvolta di carattere restrittivo.⁴⁵ Altre caratteristiche includono epatomegalia, splenomegalia, anemia e trombocitopenia.⁴⁵

■ SOTTOTIPO GD3A

Il sottotipo GD3a è caratterizzato da un **lieve coinvolgimento viscerale, ma con gravi manifestazioni neurologiche rapidamente progressive**, che includono aprassia oculomotoria, atassia cerebellare, spasticità, epilessia mioclonica progressiva refrattaria al trattamento, demenza e scarsa prognosi.⁵⁵

■ SOTTOTIPO GD3B

Il sottotipo GD3b è caratterizzato da una **massiccia malattia viscerale con manifestazioni scheletriche e lieve ma lentamente progressivo coinvolgimento del SNC**. In questa forma, la paralisi orizzontale dello

sguardo rappresenta il principale segno neurologico.⁵⁵

■ SOTTOTIPO GD3C

Il sottotipo GD3c è una variante rara caratterizzata da **calcificazioni o fibrosi delle valvole cardiache e dell'aorta ascendente** progressive e fatali, paralisi sopranucleare dello sguardo, epatosplenomegalia lieve, opacità corneali e anomalie scheletriche, ed è associata ad **omozigosi per la mutazione D409H (G1342C)**.⁵⁵

■ LA VARIANTE NORRBOTNIAN

La variante Norrbotnian è caratterizzata da un coinvolgimento viscerale massiccio ad insorgenza precoce, cifoscoliosi progressiva e deficit cognitivi lievi e **rappresenta circa il 40% di tutti i casi conosciuti in Svezia**, dove ha presumibilmente avuto origine nel XVI secolo, attribuibile a un **effetto del fondatore per la mutazione L444P** (l'effetto del fondatore è il fenomeno in cui l'alta frequenza di un difetto genetico all'interno di una popolazione è spiegata da un'ascendenza comune).⁶²

I sintomi si presentano intorno al primo anno di età, con un'**epatosplenome-**

galia prominente, che spesso richiede una splenectomia, sintomi ematologici, coinvolgimento scheletrico e infiltrati retinici.⁶²

Le **manifestazioni neurologiche** includono paralisi sopranucleare dello sguardo orizzontale, strabismo, atassia, spasticità lieve delle gambe, epilessia di tipo mioclonico o crisi parziali complesse e un deterioramento cognitivo lentamente progressivo che porta alla demenza.⁶²

■ TIPOLOGIE NON CONVENZIONALI DELLA MALATTIA DI GAUCHER

■ DEFICIT DI SAPOSINA C

Oltre ad essere attivatore noto della GCase, la saposina C svolge anche un ruolo protettivo nella degradazione proteolitica della GCase. Di conseguenza, la mutazione nel dominio della saposina C di PSAP ne provoca il deficit, una causa molto rara di **GD con normale attività della GCase**. I pazienti con deficit di saposina C presentano caratteristiche cliniche simili a quelle della GD di tipo 3.⁴⁵

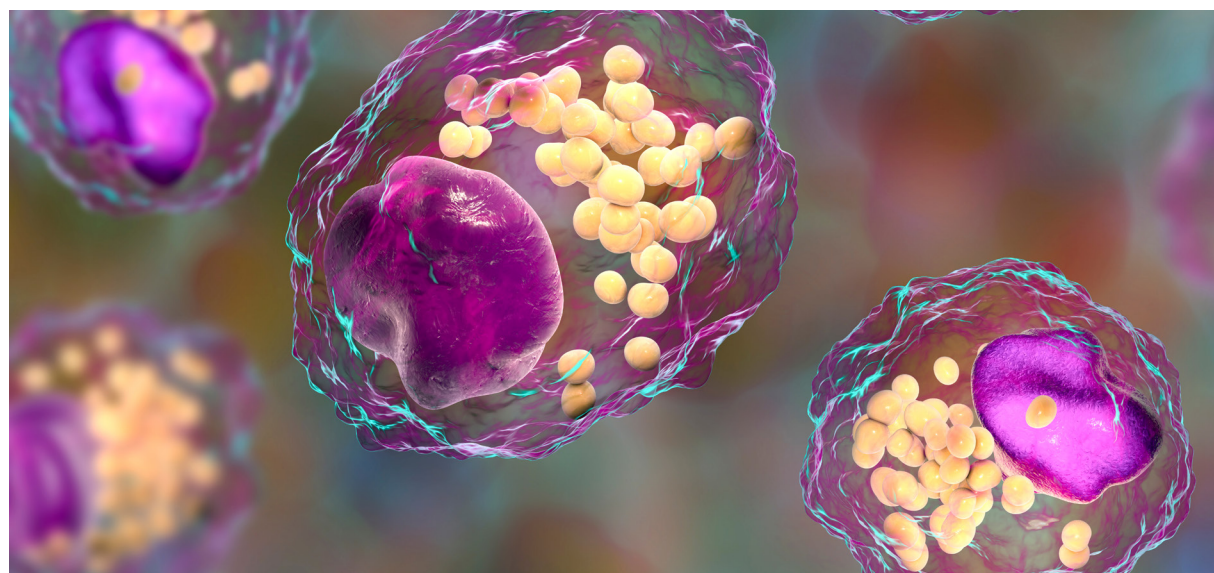
■ GD INTERMEDIA 2-3

Questa **tipologia neuronopatica non convenzionale** com-

prende pazienti che sopravvivono oltre i 2 anni di età, che si presentano con un fenotipo intermedio: come nella GD di tipo 2, le presentazioni non neurologiche sono da lievi a moderate, tuttavia sono frequenti manifestazioni quali l'epilessia mioclonica refrattaria, come nel tipo 3.⁶³

È probabile che **modificatori genetici, epigenetica e fattori ambientali** giochino un ruolo non solo nel fenotipo intermedio, ma anche in altri fenotipi atipici della GD.⁶³

Malattia multisistemica



Rappresentazione della fisiopatologia della malattia di Gaucher negli organi viscerali.

L'alterazione dei macrofagi interferisce con le cellule specializzate dei vari tessuti e organi (ad esempio, gli osteoclasti). Nel fegato, nella milza, nei polmoni e in altri organi viscerali, i macrofagi accumulano glucosilceramide e si trasformano in "cellule di Gaucher".⁶⁴

MALATTIA SCHELETRICA E COMPROMISSIONE MIDOLLARE

La malattia ossea progressiva si verifica nel 75% dei pazienti con GD di tipo 1, con cambiamenti strutturali delle ossa e dolore osseo debilitante.

La patologia ossea della GD è probabilmente il risultato di una **estesa e complessa risposta infiammatoria** alla patologia e di **alterazioni della funzione e della differenziazione degli osteoclasti e osteoblasti**. La riduzione della densità ossea si accompagna a **osteopenia, osteoporosi, osteonecrosi e lesioni litiche**. Le aberrazioni nella struttura ossea determinano un **rimodellamento patologico**, fino alla deformità di Erlenmeyer.

La base fisiopatologica delle complicanze ossee nella GD non può essere spiegata semplicemente con l'**infiltrazione scheletrica delle cellule di Gaucher**, che causa compressione vascolare, edema ed ischemia.

La malattia ossea va inquadrata in un contesto più ampio, in cui i **processi immunitari e infiammatori** giocano un ruolo fondamentale, determinando **alto tasso di turnover osseo, riduzione della deposizione ossea e attività aberrante di osteoclasti e osteoblasti**.⁶⁶

L'attività degli osteoclasti è regolata da una varietà di molecole, tra cui l'interleuchina-1 (IL-1), IL-6 e il fattore di necrosi tumorale (TNF), prodotte da monociti, macrofagi e altre cellule, che stimolano l'attività degli osteoclasti indirettamente attraverso effetti sugli osteoblasti e che sono associate a **malattie scheletriche caratterizzate da infiammazione, riassorbimento osseo e/o lesioni litiche** (ad esempio, artrite reumatoide, osteoartrite e mieloma multiplo, osteoporosi post-menopausa).⁶⁷

Le cellule ossee e quelle immunitarie condividono gli stessi progenitori nel midollo osseo. Inoltre, le **cellule immunitarie possono influenzare lo sviluppo e l'attività delle cellule ossee**; in particolare le cellule T attivate possono agire sul **turnover osseo** che comporta la rimozione dell'osso da parte degli

osteoclasti – che derivano dagli stessi progenitori dei macrofagi e delle cellule dendritiche, in quanto appartenenti alla linea monocitica/macrofagica – e la sua formazione da parte degli osteoblasti.⁶⁸

Le ossa sono costantemente rimodelate per mantenere l'omeostasi minerale e preservare la forza delle ossa riparando le microfratture da stress. Gli **osteociti**, che rappresentano circa il 90% delle cellule dello scheletro adulto, inviano segnali sia agli osteoclasti che agli osteoblasti per rimodellare o mantenere la massa. Tale processo implica uno stretto accoppiamento della funzione degli osteoblasti e degli osteoclasti ed è finemente regolato.⁶⁸

Tra i fattori essenziali al turnover osseo vi sono **RANKL (ligando del recettore attivatore di NF-κB)** e il **fattore stimolante le colonie di macrofagi (M-CSF)**. RANKL è una proteina transmembrana espressa sulla superficie di osteoblasti, osteociti, osteoclasti, cellule B e T.

Il legame tra RANKL e il suo recettore RANK avvia il processo di differenziazione e maturazione degli osteoclasti. La terza molecola è l'**osteoprotegerina (OPG)**, che è espressa dagli osteoblasti ed ha azione antiosteoclastogenica.⁶⁸

L'asse RANK/RANKL/OPG è essenziale nella differenziazione degli osteoclasti e le mutazioni dei geni

che codificano per RANKL, RANK o OPG determinano un'importante compromissione ossea.⁶⁸

Le citochine infiammatorie (ad esempio, IL-1, IL-6 e TNF- α) inducono iper-espressione di RANKL, influenzando la differenziazione degli osteoclasti e contribuendo al processo di distruzione ossea.⁶⁸

La **stimolazione cronica sistemica e focale del sistema immunitario** (dimostrata anche dall'aumentata incidenza di gammopatie e mieloma multiplo) è un segno distintivo della GD e, sebbene siano descritte variazioni individuali, nei soggetti affetti dalla malattia sono rilevati livelli aumentati di IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, sIL-2R, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF- α , TGF- β , M-CSF, MIP-1 e CCL18.⁶⁹ L'espressione alterata di citochine e prostaglandine da parte delle cellule mesenchimali stromali del midollo osseo (che danno origine agli osteoblasti, agli osteociti e agli adipociti del midollo osseo) è descritta come **secretoma infiammatorio**, che indica la quantità di proteine espresse e secrete nello spazio extracellulare. L'incremento dell'osteoclastogenesi e la proliferazione e l'attività delle plasmacellule sono tra i meccanismi alla base dell'**aumentato rischio di patologie oncologiche** che colpiscono in particolare il midollo osseo (BM), come il mieloma multiplo.⁷⁰



*** Per approfondimenti si veda la sezione "Comorbidità - Neoplasie"

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Quasi tutti i pazienti affetti da GD sviluppano complicanze scheletriche, che si accompagnano ad una **compromissione della funzione e della morfologia midollare**:

- Il **deficit del rimodellamento osseo** comporta alterazioni soprattutto a carico di vertebre (con la comparsa di cifosi) ed ossa lunghe. Uno dei segni precoci e più caratteristici è la **deformità di Erlenmeyer**, che di norma colpisce il femore distale, ma può interessare altre ossa tubulari quali la tibia prossimale, ed è provocata dall'allargamento dell'area metafisaria, con conseguente scomparsa della tipica concavità diafisaria.⁶⁷
- La GD sintomatica spesso si accompagna a **ritardo nella crescita** e dello sviluppo puberale.⁶⁸
- Sono frequenti **lesioni osteolitiche focali**, associate ad assottigliamento corticale, che conferisce all'osso un aspetto "tarlato" con corteccia radiologicamente rarefatta ed endostio dentato. Si ritiene che siano causate dall'azione delle proteasi cisteiniche secrete dalle cellule di Gaucher in aree in cui lo spazio inter-midollare è densamente infiltrato. È importante differenziare questo tipo di lesioni da quelle osservabili in altre condizioni, come ad esempio nel mieloma multiplo.⁶⁸

- L'**osteonecrosi** è una manifestazione irreversibile che provoca collasso articolare, fratture patologiche e rappresenta la manifestazione scheletrica più rilevante e invalidante. Le aree più colpite sono la testa del femore, l'omero prossimale e i corpi vertebrali. Le fratture ossee si presentano con un'improvvisa comparsa di dolore localizzato, dolorabilità, eritema e gonfiore. Tali episodi acuti sono spesso accompagnati da febbre, aumento dei leucociti e velocità di sedimentazione eritrocitaria accelerata. Questo coinvolgimento osseo focale acuto della GD è descritto anche come **crisi ossea** e può complicarsi sino all'osteomielite asettica.⁶⁸

- L'**osteoporosi** rappresenta un'altra complicanza temibile della malattia: un basso BMD della co-

lonna è associato ad un alto rischio di frattura della colonna vertebrale e/o del femore.⁶⁸

La bassa densità ossea si manifesta nella prima infanzia e il deficit è massimo nel periodo adolescenziale. È pertanto essenziale una diagnosi precoce per garantire il **raggiungimento del picco ottimale della massa ossea mediante un intervento farmacologico tempestivo.**⁷¹

IMAGING PER LA VALUTAZIONE DELLA MALATTIA OSSEA

Le manifestazioni scheletriche possono essere visualizzate utilizzando una serie di modalità, tra cui la radiografia, la ri-

15. DEFORMITÀ DI ERLLENMEYER DEL FEMORE DISTALE



sonanza magnetica, la densitometria con tecnica di assorbimento a raggi X (DEXA) e l'imaging con radionuclidi. **L'esame fondamentale dell'imaging scheletrico è comunque la risonanza magnetica.**⁷²

L'osteonecrosi è di norma osservata in corrispondenza della testa femorale, nella parte prossimale dell'omero e nei corpi vertebrali. Il corpo vertebrale può "cedere", determinando il segno della **vertebra ad "H"**, detto anche **fenomeno di Reynolds**, osservabile anche nell'anemia falciforme. La radiografia è usata principalmente per visualizzare l'osso corticale ed è in grado di rilevare lesioni litiche o sclerotiche, fratture, smerli endostali, oltre alla deformità di Erlenmeyer. Tuttavia, lo spazio midollare non può essere valutato con questa metodica.⁷³ La radiografia si rivela inoltre poco specifica per l'identificazione dell'osteopenia, che si palesa con una riduzione evidente della densità ossea. Pertanto, **la DEXA è la modalità di scelta per la valutazione dell'osteopenia** e della densità minerale ossea. Tuttavia tale tecnica non può essere utilizzata sulle aree osteonecrotiche.⁷²

Il midollo osseo è meglio valutato mediante la risonanza magnetica. Il midollo giallo (grasso) normale è visto come un segnale elevato su T1 WI e T2 WI (*weighed image*). **L'infiltrazione del midollo da parte delle cellule di Gaucher sostituisce il normale midollo giallo**, con progressione dallo scheletro assiale a quello periferico e

dalle strutture prossimali a quelle distali delle ossa lunghe con una **tendenza a risparmiare le epifisi**. Tale fenomeno è evidenziato come un **cambiamento a bassa intensità di segnale (SI)** su T1 e T2 WI.⁷⁴ Le aree a bassa intensità sono conosciute come **midollo scuro** e rispecchiano la quantità di acqua contenuta nelle cellule di Gaucher. Un incremento dell'SI all'interno del midollo sulle immagini T2 suggerisce un edema e la presenza di un processo "attivo", come una crisi ossea o un'infezione. La valutazione dell'infiltrazione del midollo osseo nei bambini è complicata dal fatto che il midollo rosso normale che si osserva in questo gruppo di età si manifesta con un basso SI sia su T1 che su T2 WI.⁷⁴

La **scintigrafia ossea** può essere effettuata con radionuclidi differenti:

- Difosfonato di 99mTc-MDP (tecnezio-99m-metilene), che può essere utilizzato per differenziare una crisi ossea (infarto asettico) dall'osteomielite.⁷⁴
- 99mTc-SC (colloide di zolfo), che si accumula nel midollo osseo normale e che pertanto mostrerà diminuzione della captazione in caso di infiltrazione.⁷⁵
- Tecnezio-99m-sestamibi, che si accumula nelle aree di deposito delle cellule di Gaucher e può essere vantaggioso nell'imaging dei soggetti pediatrici.⁷⁵

La risonanza magnetica, che rimane comunque la modalità di scelta per l'imaging del midollo osseo, fornisce solo una valutazione qualitativa e non quantitativa dell'infiltrazione del midollo osseo.⁷⁶ **L'imaging quantitativo a spostamento chimico di Dixon** sfrutta la differenza nelle frequenze di risonanza tra le molecole di acqua e di grasso, determinando la frazione di grasso all'interno del midollo osseo: una bassa frazione di grasso nel midollo corrisponde a una prognosi ossea peggiore. Tuttavia, si tratta di una tecnica complessa e non ampiamente utilizzata al di fuori dei centri accademici.⁷⁶ Per superare questo problema sono stati sviluppati diversi metodi semi-quantitativi, tra cui il sistema di stadiazione di Rosenthal, il punteggio di Düsseldorf, la classificazione di Turk e lo **score BMB (bone marrow burden)**, che utilizzano la risonanza magnetica

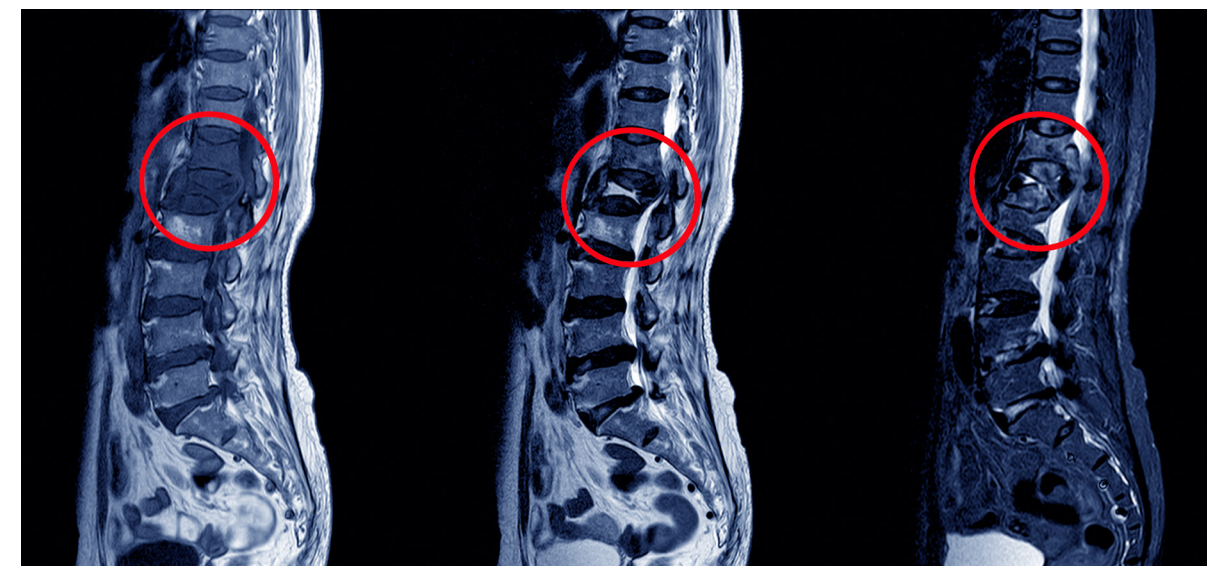
convenzionale e assegnano un punteggio in base ai cambiamenti nell'intensità del segnale del midollo in diverse sedi anatomiche.⁷⁶

COMPLICANZE EMATOLOGICHE

Trombocitopenia e diatesi emorragica

Ancora prima di essere a conoscenza della propria patologia, il soggetto affetto da GD può presentarsi al curante con **sintomi di diatesi emorragica** (facile comparsa di ecchimosi). Le complicanze emorragiche nella GD sono prevalentemente attribuite

16. RISONANZA MAGNETICA CHE MOSTRA ALTERAZIONI DEL RACHIDE NELLA MALATTIA DI GAUCHER CON LESIONI OSSEE A LIVELLO VERTEBRALE (AREA CERCHIATA)



alla trombocitopenia conseguente all'ipersplenismo e all'infiltrazione del midollo osseo da parte delle cellule di Gaucher, che compromette la megacariopoiesi.⁷⁷ La maggior parte dei pazienti presenta una **trombocitopenia da lieve a moderata**: i dati dell'International Gaucher Registry (ICGG) indicano una conta piastrinica mediana nei soggetti non splenectomizzati di $85 \times 10^9/l$, tra i quali il 26% presenta valori $< 60 \times 10^9/l$; i pazienti splenectomizzati hanno una conta piastrinica mediana di $219 \times 10^9/l$ e il 14% è affetto da trombocitopenia.⁷⁷

Tuttavia la trombocitopenia da sola non spiega alcuni degli aspetti legati alle complicanze emorragiche. I pazienti, infatti, possono mostrare **sintomi di sanguinamento sproporzionati rispetto alla conta piastrinica** ed è stata descritta un'ampia varietà di **alterazioni della funzione piastrinica, delle proteine della coagulazione e della fibrinolisi**.⁷⁷ L'emorragia è prevalentemente **muocutanea**, con episodi di **epistassi** e **menorragia**, tuttavia sono riportate emorragie post-operatorie ed ematoma dell'ileopsoas.⁷⁷

La valutazione della funzione piastrinica dimostra **anomalie nell'aggregazione e nell'adesione**. Il prolungamento del tempo di protrombina (PT) e del tempo di tromboplastina parzia-

le attivato (APTT) nei pazienti con GD ha spinto a misurare i livelli dei singoli fattori di coagulazione.⁷⁸ Le carenze più comuni sono a carico dei fattori V, X e della trombina, tuttavia si registrano **deficit a carico di tutte le proteine della coagulazione**, suggerendo un'anomalia globale che colpisce la sintesi e l'utilizzo del pool delle molecole emostatiche nel loro complesso. Nella popolazione ashkenazita si segnala l'alta incidenza della **carezza genetica del fattore XI**.⁷⁸

Evidenze scientifiche suggeriscono la presenza di **deficit molecolari intrinseci di ampia portata alla base della diatesi emorragica**.⁷⁹

Studi in vitro su cellule staminali ematopoietiche (CSE) derivate da pazienti con GD non hanno dimostrato un difetto intrinseco nella capacità delle CSE di produrre unità formanti colonie (CFU). Tuttavia, la co-coltura di CSE di donatori sani e cellule staminali mesenchimali (MSC) di pazienti affetti da GD ha determinato una diminuzione delle CFU rispetto alla co-coltura su MSC di donatori, suggerendo una **ridotta capacità delle MSC nella GD di sostenere l'ematopoiesi**.⁷⁹

Il 20% dei pazienti manifesta deficit dell'aggregazione piastrinica: uno studio su 48 pazienti affetti da GD con piastrine $> 130 \times 10^9/l$, il 35% dei

quali riportava sanguinamento delle mucose, ha dimostrato un'adesione piastrinica significativamente ridotta nei pazienti GD rispetto ai controlli. La ERT non ha comportato un miglioramento dei sintomi emorragici, suggerendo un'**alterazione intrinseca delle piastrine** che non è correggibile con la ERT mirata al recettore del mannosio.⁷⁷

PARAMETRI EMATOCHIMICI

Le analisi di routine in genere evidenziano alterazioni a carico dei parametri ematochimici, tuttavia eventuali valori normali di alcuni di essi non escludono la possibilità di essere di fronte ad un caso di GD. (si veda la tabella alla seguente 80-82+).

17. ASPETTI EMATOCHIMICI DELLA MALATTIA DI GAUCHER

Anemia	Una leggera anemia e un basso livello emoglobinico sono stati riscontrati in un terzo dei pazienti Gaucher sintomatici alla diagnosi. Uno striscio di sangue potrebbe mostrare eritrociti normali o eritrociti microcitici e ipocromici. Si può riscontrare anche una presenza di ferritinemia elevata.
Piastrinopenia	Un basso numero di piastrine è riscontrato in più della metà dei casi alla diagnosi. La maggior parte dei pazienti Gaucher mostra anche anomalie della funzione piastrinica.
Leucopenia	La conta leucocitaria può essere bassa (a causa dell'infiltrazione del midollo osseo), ma non di rado può essere a livelli normali; un'infezione concomitante, alla quale i pazienti Gaucher sono più soggetti, può elevare la conta leucocitaria. La conta differenziale spesso non è dirimente.
Aumento della velocità di sedimentazione eritrocitaria	La velocità di sedimentazione eritrocitaria può essere aumentata.
Anomalie della funzione epatica	L'analisi biochimica può mostrare alcune anomalie della funzione epatica, ad esempio aumento delle transaminasi plasmatiche e dell'attività della gammaglutamiltransferasi. La maggior parte dei pazienti Gaucher mostra anche alterazioni, quali ad esempio aumento dell'uremia, della fosfatasi acida.

SPLENOMEGALIA

L'accumulo progressivo di macrofagi nel tessuto splenico determina una splenomegalia con o senza anomalie ematologiche associate, che può rappresentare **uno dei segni iniziali che inducono a sospettare la diagnosi di GD**.⁸³ I pazienti possono avvertire una fitta al fianco durante una moderata attività fisica, presumibilmente poiché l'ingrossamento della milza causa una tensione anomala sulla capsula.⁸³

Per splenomegalia si intende una **massa splenica superiore al normale 0,2% del peso corporeo totale in chilogrammi** e può essere quantificata con molta precisione mediante risonanza magnetica volumetrica o tomografia computerizzata, mentre l'ecografia fornisce una misurazione meno precisa del volume splenico.⁶⁶ In passato era possibile osservare milze fino a 60-70 volte le dimensioni normali, tuttavia oggi, con il miglioramento delle cure, la splenomegalia è di norma più contenuta.⁸⁴

Una forma di GD debilitante e con importante coinvolgimento osseo può presentarsi anche in assenza di splenomegalia clinicamente evidente. Con la progressione della malattia i pazienti possono sviluppare alterazioni della milza potenzialmente irreversibili, a causa di infarto, necrosi e fibrosi dell'organo.⁸⁵ La diagnostica per immagini può rivelare **lesioni nodulari determinate da**

accumuli di cellule di Gaucher, rigenerazione di aree infartuate, malformazioni vascolari nella polpa rossa o ematopoiesi extramidollare.

Noduli splenici e infarto si verificano in circa il 30% dei pazienti Gaucher naïve al trattamento farmacologico, il che dimostra l'importanza di includere la GD nella diagnosi differenziale di fronte a lesioni di questo tipo.⁸⁵

Dal punto di vista clinico, gli episodi di infarto splenico si possono tradurre in sintomi addominali che variano dal lieve dolore localizzato fino ad un addome acuto accompagnato da febbre. In genere la dolorabilità locale può essere evocata mediante palpazione diretta dell'area infartuata, con risoluzione entro pochi giorni.⁸⁵

MALATTIA EPATICA

Le manifestazioni epatiche della GD comprendono **epatomegalia** con o senza alterazione degli enzimi epatici, **fibrosi, cirrosi, ipertensione portale, carcinoma epato-cellulare (HCC), lesioni epatiche focali non-HCC e colelitiasi**.⁸⁶

Si osservano inoltre diverse **anomalie biochimiche** come l'ipergammaglobulinemia e l'iperferritinemia.⁸⁶

Un certo grado di epatomegalia è comune in quasi tutti i pazienti con GD,

quale conseguenza dell'accumulo intra-epatico di cellule di Gaucher e della risposta infiammatoria secondaria. I dati dell'International Collaborative Gaucher Group Registry (ICGG) mostrano che un'epatomegalia da moderata a grave è **presente nell'80% dei pazienti con GD di tipo 1** al momento dell'inizio della ERT. L'ingrossamento del fegato è solitamente meno grave di quello della milza, tuttavia **l'epatomegalia è più grave nei pazienti splenectomizzati**.⁸⁶

Gli enzimi epatici, in particolare le aminotransferasi e la fosfatasi alcalina, possono essere leggermente o moderatamente elevati nei pazienti con GD, sebbene questi valori non siano correlati alla gravità del coinvolgimento epatico.⁸⁶

REPERTI ISTOLOGICI E MANIFESTAZIONI CLINICHE

Nella maggior parte dei pazienti con GD, le cellule di Gaucher presentano una **distribuzione caratteristica** all'interno del fegato: abbondanti nelle zone centrali, più rade nelle regioni portalì e periportalì, con la presenza di accumuli di ferro. Gli epatociti possono presentare **segni di degenerazione e atrofia** quando sono adiacenti o all'in-

terno di ammassi consistenti di cellule di Gaucher.⁸⁷ È quasi sempre presente **fibrosi epatica pericellulare**, mentre una proporzione significativa di pazienti sviluppa una **fibrosi grave**, prevalentemente nelle zone centrali, fino alla **cirrosi**. La gravità del coinvolgimento istologico del fegato è associata alla presenza di complicanze extraepatiche della GD e alla splenectomia.⁸⁷

■ **La fibrosi è il principale fattore di rischio di eventi epatici a lungo termine**, quali la cirrosi, l'ipertensione portale e l'HCC.

La splenectomia, la gravità delle manifestazioni extraepatiche e i genotipi GBA non-N370S sono invariabilmente associati alla presenza di fibrosi.⁸⁷ Inizialmente, l'accumulo di cellule di Gaucher nel fegato determina il rilascio locale di fattori citotossici, proinfiammatori e fibrogenici. Successivamente, una volta che si sono sviluppate bande fibrose dense, **gli episodi ischemici favoriscono la progressione della fibrosi**.⁸⁷

■ **L'ipertensione portale** rappresenta una rara complicanza dei casi gravi di GD e tuttavia temibile per lo sviluppo di **varici esofagee** e il verificarsi di gravi emorragie. L'ipertensione portale nella GD non è solo dovuta alla presenza di cirrosi epatica: l'overflow nel sistema portale si verifica infatti anche **secondariamente alla splenomegalia e alla mas-**

siccia infiltrazione di cellule di Gaucher nel parenchima epatico, specialmente nei pazienti splenectomizzati.⁸⁸

- Le **lesioni focali spleniche ed epatiche** sono comuni, strettamente associate alla gravità della patologia e con una prevalenza riportata che varia dal 18% al 33% a seconda delle coorti. La maggioranza delle anomalie spleniche focali è rappresentata da **gaucheromi**, ammassi benigni di cellule di Gaucher associati ad aree di fibrosi e accumulo di ferro.⁸⁹ Queste lesioni di natura benigna possono tuttavia rappresentare una **sfida diagnostica** a causa delle caratteristiche radiologiche non sempre chiare, che possono simulare lesioni epatiche maligne, in particolare l'HCC. I

pazienti con anamnesi di splenectomia, fibrosi/cirrosi avanzata, sovraccarico di ferro e malattia epatica cronica secondaria, ad esempio, ad abuso di alcol ed epatite virale, sono quelli a più alto rischio di insorgenza di HCC e che possono beneficiare maggiormente delle **strategie di sorveglianza**.⁸⁹

È stato riscontrato che i pazienti con GD hanno un rischio 5 volte superiore di sviluppare **calcoli biliari** rispetto alla popolazione generale.⁹⁰ La prevalenza della colelitiasi in diverse coorti di GD varia dal 25% al 46% ed è associata a età, sesso femminile, precedente splenectomia e gravità della GD.⁹⁰ Le analisi dei lipidi biliari nei pazienti con GD e colelitiasi hanno rivelato che **i calcoli biliari sono composti prevalentemente da colesterolo**, mentre quelli formati da pigmenti rappresentano un'eccezione. Inoltre, la **composizione dei lipidi biliari** nei pazienti con GD è anomala per la presenza di glucosilceramide.⁹⁰

La presenza di **gammopatia polyclonale e di autoanticorpi** è comune nei pazienti con GD, indipendentemente dalla gravità della malattia e dalla splenectomia, con una **prevalenza che varia dal 14% fino a oltre il 60%**, senza che ciò sia associato a una maggiore prevalenza di malattie autoimmuni clinicamente manifeste.⁹¹

- **L'iperferritinemia è molto comune nei pazienti con GD e interessa fino all'87% dei soggetti non trattati.** I livelli di ferritina sono correlati alla gravità della GD e alla splenectomia, e diminuiscono significativamente durante il trattamento della malattia.

I meccanismi alla base dell'iperferritinemia, che non sono ancora completamente definiti, comprendono l'infiammazione cronica di basso grado, la compromissione delle funzioni dei macrofagi e l'alterazione locale dell'asse epidina-ferroportina.⁹²

MALATTIA POLMONARE

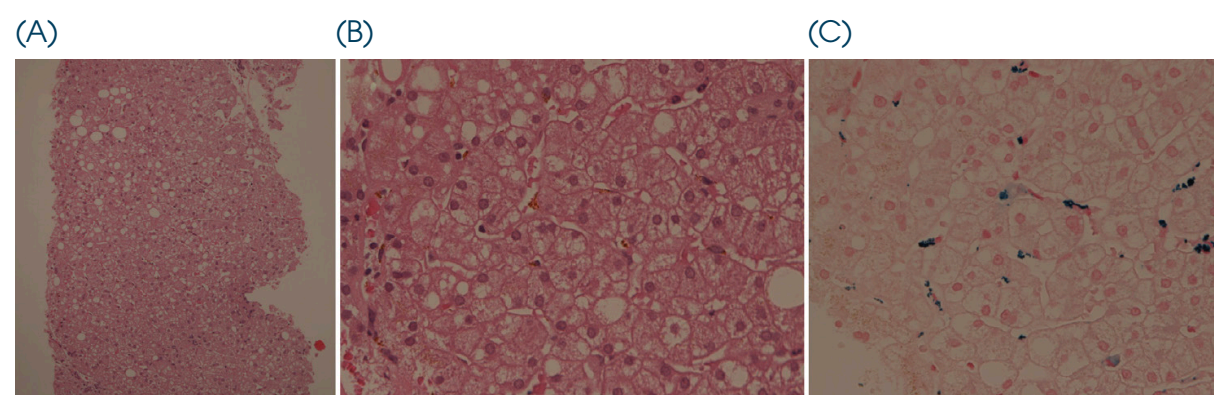
Nella GD di tipo 1, il coinvolgimento polmonare è raro e si caratterizza per la presenza di una **malattia polmonare interstiziale** che determina fibrosi polmonare, restrizione della parete toracica secondaria alla deformazione spinale e ipertensione polmonare.⁹³ Il coinvolgimento polmonare interstiziale si verifica quando le cellule di Gaucher infiltrano gli spazi alveolari, interstiziali e peribronchiali fino ad occludere i capillari polmonari, contribuendo all'**ipertensione polmonare**. La **sindrome epatopolmonare** è una complicanza rara che può verificarsi in pazienti splenectomizzati o affetti da ipertensione portale che complica la cirrosi epatica.⁹⁴

SEGNI OCULARI

Negli anni '70 vennero avviati studi su coorti di pazienti con malattia neuropatica che presentavano anomalie dei movimenti oculari saccadici. È ora riconosciuto che il **deficit motorio della fase iniziale di questi movimenti, seguito dal loro rallentamento, fino alla paralisi** degli stessi sono caratteristiche cliniche universali delle tipologie neuronopatiche della GD.⁹⁵

La relazione tra le anomalie dei movimenti saccadici orizzontali e la GD

18. ISTOLOGIA EPATICA NELLA MALATTIA DI GAUCHER



Istologia epatica in ematossilina-eosina 4x (A) e 40x (B) e colorazione Perls 40x (C).

Struttura acinosa conservata con steatosi micro-macrovesicolare nel 50% degli epatociti (A,B). Cellule di Kupffer ipertrofiche con siderosi (grado Brissot 3/20) (C).



Per approfondimenti sull'iperferritinemia si veda la sezione "Algoritmi diagnostici"

neuronopatica non è ben compresa. Nei modelli murini della malattia, è stata dimostrata **un'attivazione microgliale focale nell'area della sostanza nera reticolata e del nucleo reticolo-tegmentale del ponte** (nucleo di Bechterew). La sorgente dei movimenti saccadici si trova all'interno della formazione reticolare parame-

diana pontina (PPRF), che decorre parallela al nucleo pontino, estendendosi in tutto il tronco encefalico, e sembra probabile che nella GD siano in qualche modo alterati i meccanismi trasmissivi in questa particolare area.^{96, 97}

Comorbilità

MALATTIA DI PARKINSON

Manifestazioni neurologiche

I pazienti con omozigosi o eterozigosi per la mutazione del gene GBA1, in particolare **c.1226A>G (N370S)**, sono considerati a rischio di sviluppare la malattia di Parkinson (PD).

La prevalenza di mutazioni eterozigoti è compresa tra il 3% e l'8% nella popolazione caucasica affetta da PD ed è più elevata tra gli ashkenaziti (dal 15% fino al 31%).^{98, 99}

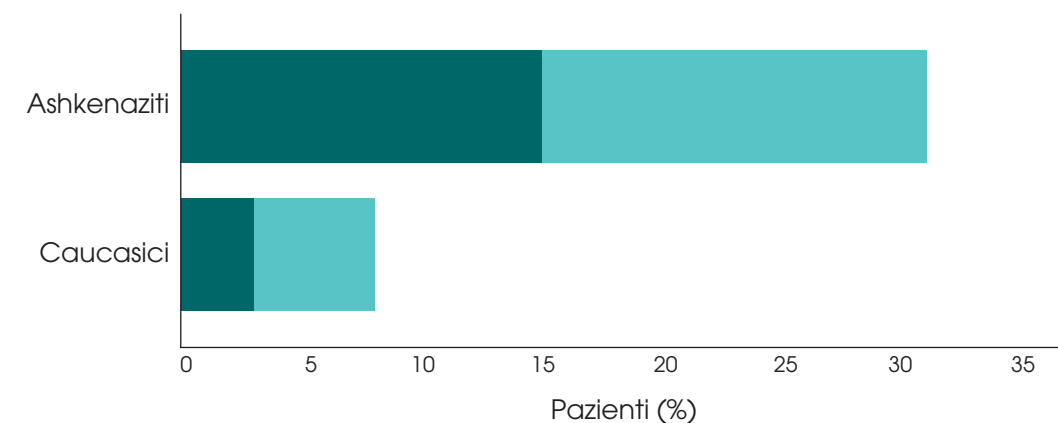
Alcuni studi suggeriscono che mutazioni neuropatiche del gene GBA, specialmente **c.1448T>C (L444P)**, siano in grado di peggiorare la progressione della PD.^{98, 99}

Normalmente, GCase interagisce con il suo substrato GlcCer e con i mono-

meri di α -sinucleina nei lisosomi, facilitando la degradazione di entrambi a pH acido. Il deficit di GCase a seguito della mutazione provoca un graduale accumulo di GlcCer e parallelamente un **rallentamento della degradazione dell' α -sinucleina**, con la formazione di oligomeri che sono in grado di legarsi alla GCase mutata, inibendone così ulteriormente l'attività enzimatica.¹⁰⁰ Ciò si traduce in un maggiore accumulo di α -sinucleina nel citoplasma e nella formazione di **aggregati insolubili** che a livello istologico si concretizzano come **corpi di Lewy**.

Questi aggregati bloccano il traffico di GCase, che viene trattenuta nel reticolo endoplasmatico (ER) generando un circolo vizioso.¹⁰¹

19. PREVALENZA DI MUTAZIONI ETEROZIGOTI DEL GENE GBA1 NELLE POPOLAZIONI AFFETTE DA MALATTIA DI PARKINSON



ASPETTI CLINICI

Soggetti portatori della mutazione GBA con fenotipi parkinsoniani e omozigoti affetti da parkinsonismo mostrano aspetti simili. Nel complesso, l'insorgenza del danno motorio tra i portatori si verifica da 1 a 6 anni prima rispetto ai soggetti senza mutazioni.¹⁰²

In generale, tra i pazienti che sviluppano malattia di Parkinson prima dei 50 anni, **i portatori della mutazione GBA manifestano i sintomi clinici a un'età più precoce** rispetto ai non portatori.¹⁰³

La PD nei soggetti affetti non sembrerebbe presentare aspetti clinici peculiari in questa popolazione e le manifestazioni sono quelle tipiche della PD (ovvero, bradicinesia, tremore a riposo, rigidità). Alcuni studi hanno indagato altri aspetti oltre a quelli motori, osservando che soggetti con PD portatori di una mutazione GBA presen-

tavano una **maggiore probabilità di sviluppare deficit della sfera cognitiva**, allucinazioni, fino alla demenza, ansia, depressione e **turbe neuropsichiche**.¹⁰⁴

Sono stati inoltre osservati segni anormali in soggetti affetti da GD con PD quali sordità, disfunzioni olfattive e segni oculomotori, senza che però vi sia al momento una chiara spiegazione su questi particolari fenotipi.¹⁰⁵

NEOPLASIE

Nella GD si evidenzia un'aumentata incidenza di alcune malattie oncologiche, specialmente tumori delle cellule B o delle plasmacellule, come mielo-

ma multiplo (MM), leucemia acuta o cronica e linfoma di Hodgkin.¹⁰⁶

- **La gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS) è una condizione pre-maligna che predispone al MM, con un rischio di trasformazione dell'1% l'anno nella popolazione generale e alta prevalenza (fino al 16%) nei pazienti con GD.**¹⁰⁷

La proporzione di pazienti con GD affetti da cancro differisce a seconda della popolazione analizzata con rischio relativo (RR) più elevato per carcinoma epatocellulare (fino a 141,3), MM (fino a 51,1) e neoplasie ematologiche in generale (fino a 14,7). I pazienti mostrano inoltre un RR aumentato per il melanoma (da 2,26 a 3,07).³⁹

Nei pazienti con GD è inoltre descritta l'insorgenza di **tumori multipli**, riportata anche dopo splenectomia e/o in soggetti sottoposti a terapia enzimatica sostitutiva che non sembrano mostrare una riduzione nell'incidenza di malattie oncologiche.¹⁰⁸

GD, cancro e infiammazione

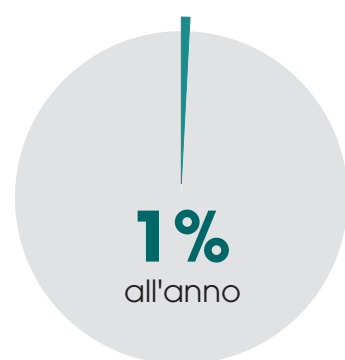
Il ruolo delle citochine nell'inizio e nella progressione dei processi oncologici è oggi sempre più confermato: TNF- α , IL-6, IL-8 inducono la produzione di ra-

dicali liberi, innescano l'invasività, sostengono l'angiogenesi e la capacità di creare metastasi.¹⁰⁶

- **Tutte le varianti della GD mostrano il coinvolgimento di monociti, macrofagi, cellule dendritiche, linfociti T e linfociti B. Inoltre, la patologia è associata ad un'infiammazione cronica sistemica, con conseguente alterazione del sistema immunitario.**¹⁰⁶

I pazienti mostrano un aumento dei livelli plasmatici di molte citochine, tra cui IL-1 β , TNF- α , IL-10 e IL-6, che regolano la proliferazione delle cellule B.¹⁰⁶ La GCCase e il contenuto di ceramidi sembrano influenzare i livelli delle citochine, il cui profilo alterato potrebbe pertanto essere conseguenza di un anomalo turnover degli sfingolipidi e creare un substrato favorevole alla proliferazione tumorale.¹⁰⁹ L'insufficiente attività della GCCase provoca un aumento dei livelli di GlcCer non degradato e della sua forma deacilata GlcSph, in particolare nei macrofagi e nel plasma.¹⁰⁹ GlcCer e GlcSph prodotti dalle cellule di Gaucher potrebbero influenzare la funzionalità delle plasmacellule e rivestire un ruolo nella regolazione dell'infiammazione antigenica cronica, nell'attivazione immunitaria e nei meccanismi di signaling che controllano il destino delle cellule e la predisposizione alle malattie oncologiche.¹⁰⁹

20. RISCHIO DI EVOLUZIONE DA MGUS A MM



Popolazione generale



Pazienti con GD

Un ulteriore aspetto che legherebbe la GD e il cancro riguarda i processi che regolano l'**autofagia**, un meccanismo fondamentale per la sopravvivenza delle cellule in risposta a stress patologici, la cui compromissione si associa a **disfunzione mitocondriale, produzione di specie reattive di ossigeno, infiammazione cronica** e, pertanto, un ambiente potenzialmente predisposto alla proliferazione di cellule maligne.¹¹¹ GCCase svolge un ruolo di mediatore positivo della morte cellulare autofagica e un suo deficit determina alterazione di questi meccanismi contribuendo all'infiammazione sistemica.¹¹⁰

Ipotesi sulla correlazione tra GD e cancro prendono anche in considerazione meccanismi legati al **mal ripiegamento delle proteine**. I portatori di mutazioni GBA1 mostrano una predisposizione a sviluppare la malattia di Parkinson

associata all'accumulo di α -sinucleina mal ripiegata e presentano un rischio maggiore di sviluppare tumori, in particolare il **melanoma**.¹¹¹

L'espressione di α -sinucleina è in generale più elevata nella cute dei pazienti con melanoma rispetto a quella dei soggetti sani e si ritiene che questa molecola inibisca i meccanismi di autofagia.¹¹¹ L'aggregazione di α -sinucleina è conseguenza sia di una perdita di funzione di GCCase che di un effetto gain-of-function della GCCase mutante, che potrebbe compromettere la degradazione proteasomica dell' α -sinucleina e di altre proteine mal ripiegate, determinandone l'accumulo.¹¹¹

Non è escluso che la GCCase mutata alteri i sistemi di degradazione cellulare e provochi l'**accumulo di proteine mal ripiegate nel reticolo endoplasmatico con attivazione della**

risposta a proteine mal ripiegate non strutturata (UPR), che potrebbe contribuire all'insorgenza di meccanismi flogistici, displastici e tumorali.¹¹²

Macrofagi associati al tumore (TAM)

I macrofagi costituiscono fino al 50% della massa tumorale e mostrano diversi fenotipi molecolari che inibiscono (fenotipo M1) o promuovono (fenotipo M2) la crescita tumorale.¹¹³

I macrofagi associati al tumore (TAM) appartengono al fenotipo M2. Alti livelli di TAM sono correlati a una prognosi sfavorevole. Studi suggeriscono che le cellule di Gaucher attraggano altri macrofagi e ne promuovano la differenziazione verso i TAM, promuovendo lo sviluppo tumorale.¹¹³

molto variabili a seconda dell'età alla diagnosi, della gravità della GD e del Paese/nazionalità.¹¹⁵

Nel complesso, i pazienti affetti da GD1 non trattati sembrano essere a rischio di **malnutrizione**, soprattutto nell'infanzia, mentre i soggetti adulti trattati con ERT sviluppano frequentemente **sovrappeso e obesità**.¹¹⁴

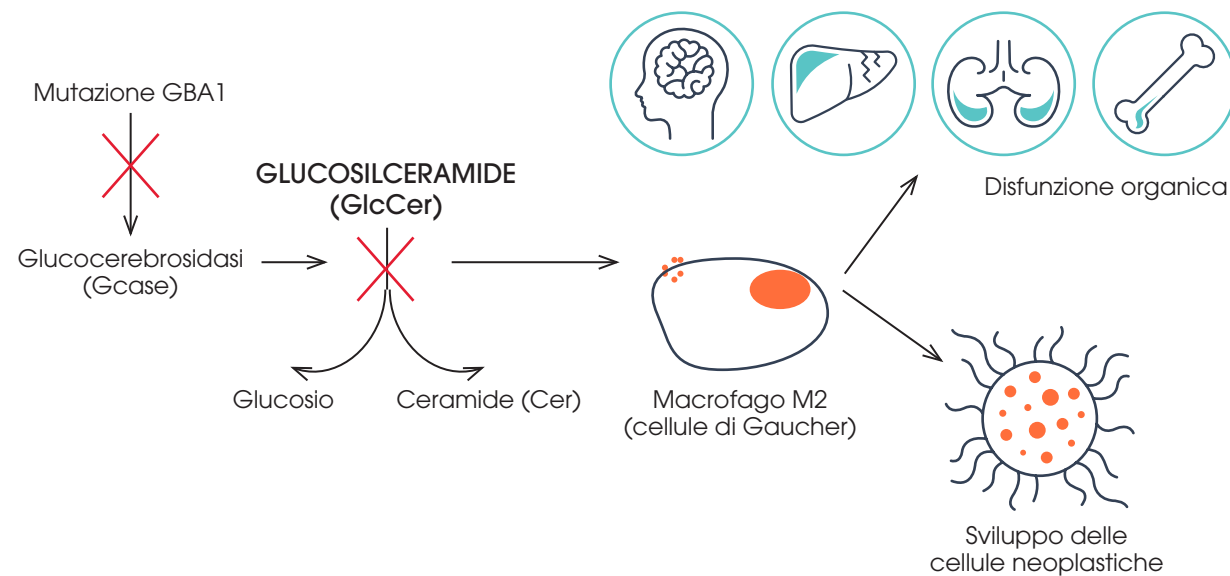
Iperinsulinemia

Sia i pazienti con GD in trattamento che quelli non trattati mostrano una **resistenza all'insulina che può esistere in un diabete mellito di tipo 2**, che comporta ulteriori complicanze a lungo termine.¹¹⁶

I meccanismi sottostanti sono ancora da spiegare, tuttavia la caratteristica patogenetica che sembrerebbe collegare la GD alla resistenza all'insulina è l'attivazione dei macrofagi e la conseguente infiammazione.¹¹⁶ Nei topi, la resistenza all'insulina causata dall'obesità indotta dalla dieta determina un cambiamento nella polarizzazione dei macrofagi da M2 a M1.

I macrofagi M1 sono noti per la secrezione di citochine proinfiammatorie (ossia IL-6 e TNF- α) e un aumento delle concentrazioni di queste molecole è stato osservato sia nella GD che nell'insulino-resistenza.¹¹⁶ Pertanto, l'infiammazione potrebbe essere l'elemento patogenetico comune alle due condizioni.¹¹⁶

21. FISIOPATOLOGIA NELLA MALATTIA DI GAUCHER: CONSEGUENZE ORGANICHE E CORRELAZIONE ONCOLOGICA



Dislipidemia

Nei pazienti con GD non trattati le concentrazioni sieriche di colesterolo totale, delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e ad alta densità (HDL) sono spesso basse. Tuttavia, ai **bassi livelli di colesterolo HDL** non corrisponde un aumentato rischio di aterosclerosi e di malattie cardiovascolari.¹¹⁴

Uno studio ha valutato la situazione metabolica di 15 pazienti con GD di tipo 1 sottoposti a ERT. La misurazione dei livelli di grelina (ormone che promuove la fame), leptina (che regola l'appetito) e adiponectina (che regola il metabolismo di glucosio e lipidi) non ha mostrato differenze rispetto ai controlli sani.¹¹⁵

Tuttavia, 8 di questi pazienti erano affetti da sindrome metabolica, mentre 5 da insulino-resistenza. I livelli di grelina e adiponectina erano correlati a quelli del colesterolo HDL, mentre i livelli di leptina erano inversamente correlati a quelli del colesterolo LDL. Il BMI, la circonferenza della vita, il dosaggio della terapia enzimatica sostitutiva, i livelli di trigliceridi, i livelli di insulina e la resistenza all'insulina erano positivamente associati ai livelli di leptina.¹¹⁵ Questi dati indicano che i pazienti con GD di tipo 1 che ricevono ERT potrebbero sviluppare una sindrome metabolica.¹¹⁵

Dal momento che **i livelli di leptina si sono dimostrati fortemente associati a quelli dell'insulina e alla resistenza all'insulina**, questa molecola potrebbe rappresentare un biomarca-

to per individuare precocemente la resistenza all'insulina nei pazienti con GD.¹¹⁵

Ritardo della crescita e pubertà ritardata

Si ritiene che la pubertà ritardata e il ritardo di crescita siano intrinsecamente legati alla GD stessa e alla sua gravità, senza che tuttavia i meccanismi patogenetici siano interamente compresi. Il ritardo della crescita si verifica di solito tra i 2 e i 5 anni di età. La GD1 non trattata richiede una dieta ipercalorica, che alla fine può determinare ritardo della crescita. **Disturbi nella regolazione dell'insulina e del metabolismo del glucosio, degli acidi grassi liberi e degli aminoacidi possono alterare la funzione dell'asse GH/IGF-1.**¹¹⁷

La ERT ha un effetto correttivo sull'altezza e sembra migliorare il percentile e/o lo z-score dell'altezza del 50-80%. L'obiettivo terapeutico della ERT è quello di normalizzare la crescita e raggiungere il picco di acquisizione ossea entro 3 anni dall'inizio del trattamento. Il miglioramento dei livelli di GHD dopo la ERT suggerisce che il deficit sia legato ai disturbi metabolici piuttosto che alla patologia endocrina primaria.¹¹⁸ A causa del **tempo di crescita più lungo**, i bambini con GD1 sottoposti a ERT dovrebbero comunque raggiungere un'altezza finale normale in età

22. ASPETTI CLINICI MULTISISTEMICI: SINTESI

Sistema scheletrico	<ul style="list-style-type: none">• infiltrazione dal midollo osseo• osteopenia• difetti di rimodellamento osseo (deformità a fiasca di Erlenmeyer)• osteonecrosi• osteolisi, osteosclerosi• dolore cronico alle ossa o crisi ossee acute (con febbre alta, brividi, leucocitosi, aumento della velocità di sedimentazione eritrocitaria)• frattura ossea (spontanea)• ritardo della crescita scheletrica
Organi viscerali	<ul style="list-style-type: none">• splenomegalia• epatomegalia (può progredire in cirrosi, ipertensione portale, ascite, varici esofagee)• colelitiasi (aumento del rischio)• dolore addominale, sazietà precoce, sensazione di pienezza, frequente diarrea
Sintomi ematologici	<ul style="list-style-type: none">• anemia: pallore, spossatezza, dispnea da sforzo, palpitazioni, necessità di periodiche trasfusioni• trombocitopenia, anomalie della funzione piastrinica: emorragia spontanea o problemi emostatici a seguito di trauma o intervento chirurgico, emorragia postpartum, menorragia• leucopenia: maggiore rischio d'infezione
Polmoni	<ul style="list-style-type: none">• malattia interstiziale/restrittiva dei polmoni con anomalie dei test di funzionalità polmonare• dispnea (da sforzo), tachipnea, tosse, infezioni respiratorie ricorrenti• ipertensione polmonare con dispnea da sforzo o a riposo, sincope, cianosi, ippocratismo digitale• sindrome epatopolmonare
SNC	<ul style="list-style-type: none">• per definizione, nessun sintomo a carico del sistema nervoso nella malattia di Gaucher non neuronopatica (tipo 1)• per i sintomi dei tipi 2 e 3, consultare la sezione "GD neuronopatica"
Cute	<ul style="list-style-type: none">• alterazione del colorito giallo/brunastro• ecchimosi, petecchie
Cuore	<ul style="list-style-type: none">• sintomi derivanti da cardiomiopatia restrittiva e difetti valvolari
Occhi	<ul style="list-style-type: none">• pinguecola• opacità corneale• errore di inizio dei movimenti saccadici (aprassia oculomotoria) nel tipo 3
Sistema linfatico	<ul style="list-style-type: none">• linfonodi ingrossati• interessamento di timo, placche di Peyer, adenoidi, tonsille
Metabolismo	<ul style="list-style-type: none">• difficoltà ad acquisire peso, ipermetabolismo e resistenza periferica all'insulina• ritardo della pubertà
Neoplasie maligne	<ul style="list-style-type: none">• aumento del rischio di malattia neoplastica, in particolare mieloma multiplo

adulta. La ERT sembra migliorare notevolmente il ritmo di crescita già nei pazienti prepuberi con un **impatto positivo sullo sviluppo psicologico e sociale**; pertanto interruzioni della terapia dovrebbero essere evitate nei bambini.¹¹⁴ La **pubertà ritardata** è un problema rilevante, in particolare nei pazienti con GD1 non trattati. Inoltre, potrebbe esacerbare il ritardo di cre-

scita. Gli studi mostrano che la pubertà ritardata si verifica in due terzi dei pazienti con GD1 senza però determinare problemi di infertilità, interessa le femmine con la stessa frequenza dei maschi e determina un significativo ritardo nell'età del menarca.¹¹⁴

Diagnosi

Viste l'ampia diversità dei fenotipi e l'aspecificità dei segni di malattia può essere difficile sospettare la diagnosi di GD. È probabile che il medico consultato sospetti prima un disturbo più comune.

L'iter diagnostico tipico prevede che, dopo una prima valutazione in genere effettuata dal pediatra/medico di base, i pazienti consultino altri specialisti prima che venga formulata la diagnosi corretta. Gli errori diagnostici iniziali più frequenti consistono in comuni **dolori della crescita**, frattura accidentale oppure sanguinamento nasale ricorrente dovuto a disturbi emorragici non specifici associati a

splenomegalia, **leucemia o malattia di Legg-Calvé-Perthes**.⁴¹

Accade piuttosto spesso che intercorra uno spazio temporale notevole tra la prima insorgenza dei sintomi e la corretta diagnosi, con ritardi anche superiori ai 10 anni, che possono condurre alla comparsa di gravi complicanze.¹¹⁹

Per circa il 60% dei pazienti la diagnosi avviene nelle prime due decadi di vita.⁵⁹ La diagnosi durante l'infanzia (<18 anni) generalmente indica un alto rischio di malattia a rapida progressione, patologia severa e irreversibile, ritardi della crescita e della pubertà.¹¹⁹

23. ETÀ DELLA POPOLAZIONE AL MOMENTO DELLA DIAGNOSI DI MALATTIA DI GAUCHER IN EUROPA (FONTE: GAUCHER REGISTRY, ANNUAL REPORT 2010)

Età al momento della diagnosi	Percentuale (%)
0 - < 10 anni	43
10 - < 20 anni	17
20 - > 30 anni	15
30 - < 40 anni	10
40 - < 50 anni	7
50 - < 60 anni	4
> 60 anni	4

DIAGNOSI PRECLINICA

La diagnosi preclinica di GD può essere ottenuta attraverso lo screening neonatale (NBS), il test prenatale, il test familiare e lo screening dei portatori.¹²⁰

- Lo **screening prenatale** consiste nel misurare l'attività della GCase in campioni di liquido amniotico o villi coriali; altre opzioni sono la misurazione della chitotriosidasi plasmatica nel liquido amniotico e della glucosil-sfingosina (lyso-Gb1) nelle gocce di sangue secco dei neonati.¹²⁰



*** Per approfondimenti si veda la sezione "Biomarcatori - Glucosil-sfingosina (lysoGb1)"

- Lo **screening del portatore** rappresenta un'opzione meno invasiva rispetto al test prenatale, poiché comporta l'individuazione della sequenza GBA1 o lo screening di specifiche varianti comuni in entrambi i genitori e la valutazione del rischio potenziale di avere un figlio affetto da GD. Questo esame è utile soprattutto quando si basa su un pannello limitato di varianti patogene, mentre può fallire nel caso di varianti patologiche più rare.¹²⁰

DIAGNOSI CLINICA

In passato, la diagnosi di GD si basava sulla valutazione clinica, con la conferma fornita dal test di attività enzimatica, oppure dall'identificazione delle cellule di Gaucher nelle biopsie del midollo osseo o della milza rimossa. Oggi, le biopsie sono indicate per escludere altre condizioni o complicanze e le strategie diagnostiche più utilizzate includono indagini di imaging (ossia ecografia, radiografia, risonanza magnetica), esami del sangue e valutazioni neuro-oftalmologiche.¹²⁰

La diagnosi molecolare ha visto notevoli progressi nell'ultimo decennio grazie alle tecniche basate sul **sequenziamento di nuova generazione (NGS)**, che possono essere dirimenti specialmente nei profili clinici più complessi, con limitazioni dovute a nuove varianti GBA1 e nei casi di ricombinazione genomica con lo pseudogene GBA1 specialmente nella GD di tipo 2.¹²¹

DIAGNOSI DI GD DI TIPO 2

I pazienti con GD2 possono presentare manifestazioni nel periodo prenatale e neonatale oppure durante il primo anno di vita. La GD neuronopatica dovrebbe essere considerata una possibile ipotesi diagnostica in caso di idrope

fetale e ittiosi. Inoltre, la comparsa di altri segni, tra cui epatosplenomegalia e trombocitopenia congenita, può rafforzare il dubbio.¹²²

L'**idrope fetale** è la più grave delle manifestazioni neurologiche ed è caratterizzata da un accumulo anormale di liquido in diverse parti del corpo. Il 15-29% dei casi di idrope fetale non immunitaria inspiegabile è causato da LSD. L'idrope fetale può determinare la morte in utero e non è raro che in coppie alla ricerca di una gravidanza e dopo ripetuti aborti venga diagnosticata una LSD.¹²²

Nei casi di **GD letale perinatale** sono inoltre presenti altre gravi manifestazioni, tra cui epatosplenomegalia, atresia biliare, dismorfologia facciale, artrogriposi, trombocitopenia congenita (**fenotipo "blueberry muffin"**) e ritardo della crescita. In questi casi è essenziale, ai fini della conferma della diagnosi, l'esecuzione dell'**autopsia** con raccolta di liquido di lavaggio bronco-alveolare, villi coriali e liquido amniotico per il sequenziamento di GBA1 e il rilevamento delle cellule di Gaucher.¹²³

La maggior parte dei neonati affetti da GD neuronopatica giunge all'attenzione medica a causa di deficit della crescita e dello sviluppo, soffocamento, stridore, convulsioni e movimenti oculari anomali.

Essendo la maggior parte di questi risultati aspecifici, l'odissea diagnostica può prolungarsi. Reperti oggettivi quali epatosplenomegalia, anemia o

trombocitopenia possono aumentare il sospetto diagnostico, sebbene si tratti di caratteristiche comuni a tutti e tre i tipi di GD e che possono comparire successivamente al coinvolgimento neurologico.¹²⁰ Due esami specifici possono rivelarsi utili per la diagnosi di GD di tipo 2:

- La **valutazione della deglutizione mediante bario modificato (MBD)**, dal momento che un notevole declino nella capacità di deglutire con disfagia ingravescente è una caratteristica comune nei pazienti con GD2.¹²⁴
- L'**esame dell'ultrastruttura cutanea**, che trova ragione nel fatto che la GCase regola il rapporto tra ceramidi e glucosilceramidi nello strato esterno della cute. Valutazioni al microscopio elettronico della cute di pazienti con GD2 mostrano **accumulo di glucosilceramide nello strato corneo e file disordinate di membrane lamellari immature e lasse**, differenti rispetto al pattern più regolare della cute dei soggetti normali e di quelli affetti da GD1 e GD3. Questa caratteristica differenzia l'ultrastruttura della cute dei pazienti con GD2 anche rispetto all'ittiosi X-linked e alla malattia di Niemann-Pick.¹²⁵

DIAGNOSI DI GD DI TIPO 3

La GD3 è particolarmente eterogenea e viene solitamente diagnosticata sulla base delle manifestazioni neurologiche associate.

Data la spiccata variabilità fenotipica, la maggior parte dei pazienti affetti da GD di tipo 3 riceve la diagnosi nell'infanzia, mentre altri non vengono identificati fino all'età adulta sulla base di indagini avviate da specialisti differenti (ad esempio, oculista, neurologo, neurofisiologo, cardiologo, pneumologo).

Valutazione neuro-oftalmologica

- I pazienti con GD3 mostrano rallentamento dei movimenti saccadici orizzontali, più raramente di quelli verticali. La **valutazione dei movimenti oculari saccadici** dovrebbe rientrare nell'esame clinico routinario, trattandosi di un esame facilmente riproducibile e quantificabile.¹²⁶ I pazienti considerati affetti da GD1 che sviluppano rallentamento o looping dei movimenti saccadici orizzontali devono essere rivalutati e spesso ricategorizzati come affetti da GD di tipo 3.¹²⁶
- La **presenza di opacità bianche nel vitreo** è correlata a manifestazioni neurologiche più gravi e a una progressione più rapida della

malattia. Queste formazioni sono costituite da cellule di Gaucher e possono essere trattate mediante rimozione e sostituzione del vitreo. Sebbene più comuni nella GD di tipo 3, queste opacità sono rilevabili anche in pazienti con GD di tipo 1.¹²⁷

- I pazienti con genotipo p.D448H/p.D448H (D409H/D409H) affetti da GD3c presentano **calcificazioni cardiache e opacità corneali**. La valutazione morfologica delle cornee colpite di questi soggetti mostra un reticolo endoplasmatico ruvido con alterati profili lipidici, che si ritiene derivino dall'accumulo di glucosilceramide nei cheratociti.¹²⁸
- Quando gli **esami elettroencefalografici (EEG)** di una coorte di 67 pazienti affetti da GD eseguiti in 50 anni sono stati valutati retrospettivamente, più del 90% dei soggetti con GD3 presentava almeno un'alterazione EEG, specialmente rallentamento del background nel 90% e scariche epilettiformi nel 54%. Il fenotipo GD3a si distingue per la presenza di manifestazioni neurologiche più gravi rispetto a GD3b.¹²⁹
- Un approccio non invasivo per valutare la funzionalità del sistema nervoso centrale è la misurazione dei **potenziali evocati somatosensoriali (SEP)** e dei **potenziali**

evocati visivi (VEP) che possono mostrare una componente ad alta frequenza e un'ampiezza aumentata rispetto ai controlli.¹³⁰

- La **valutazione longitudinale delle capacità cognitive** mostra una variazione del QI nel tempo, senza un modello distinguibile o una traiettoria chiara, dimostrando che la GD di tipo 3 non è generalmente un disturbo neurodegenerativo.¹³¹

Algoritmi diagnostici

Diagnosi tardive o errate possono determinare complicanze irreversibili, quali necrosi avascolare, osteopenia, malattie epatiche, episodi emorragici oppure procedure inappropriate come la splenectomia, la biopsia epatica e la terapia empirica con corticosteroidi.³⁸

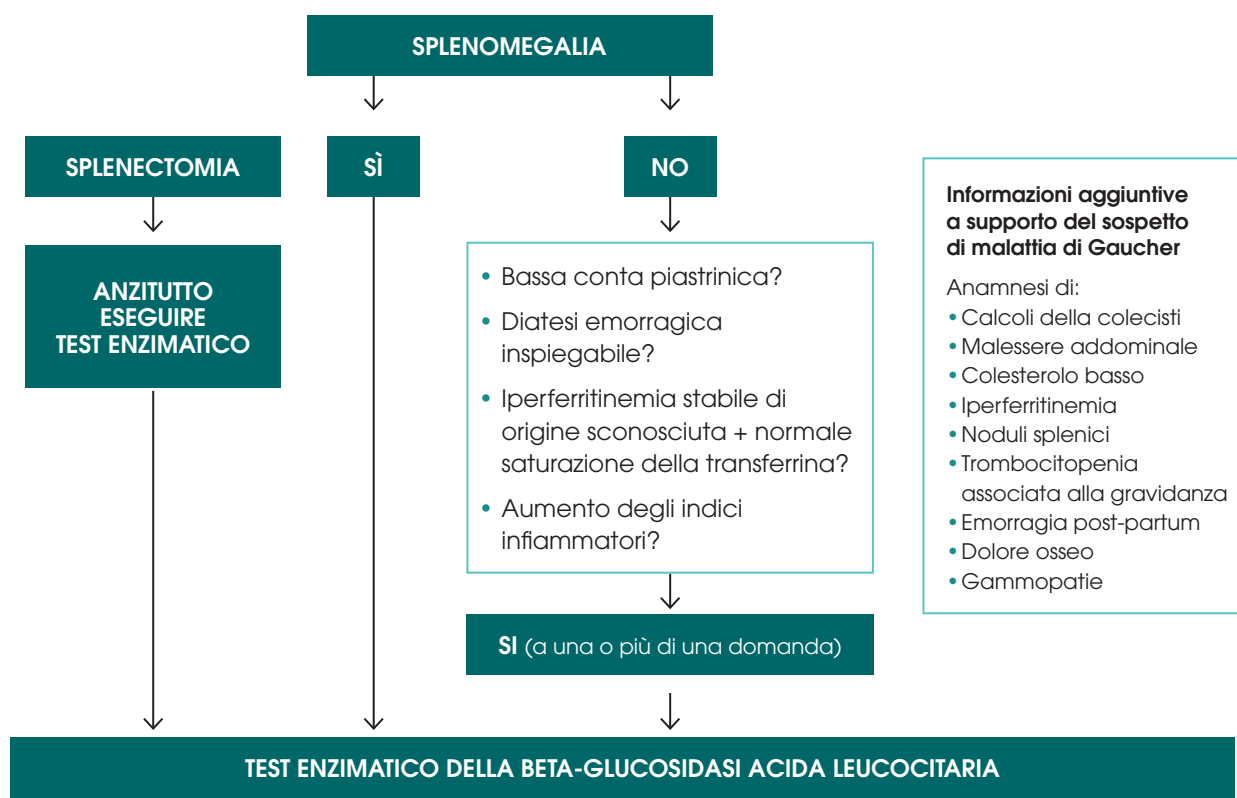
Data la necessità di arrivare a un **riconoscimento tempestivo della malattia**, diversi sono gli algoritmi diagnostici

elaborati per guidare i medici nell'individuazione dei differenti fenotipi e nell'esclusione delle possibili diagnosi differenziali. È il caso delle linee guida individuate da Mistry et al., che distinguono due iter diagnostici differenti nei **soggetti adulti** di discendenza ashkenazita e nella popolazione generale.³⁹

Nei soggetti con **discendenza ashkenazita**, la diagnosi di GD dovrebbe essere presa in considerazione qualora si

24. DIAGNOSI DELLA MALATTIA DI GAUCHER NELLA POPOLAZIONE DI ORIGINE ASHKENAZITA

(frequenza della malattia ~ 1:800; neoplasie ematologiche 1:2500)

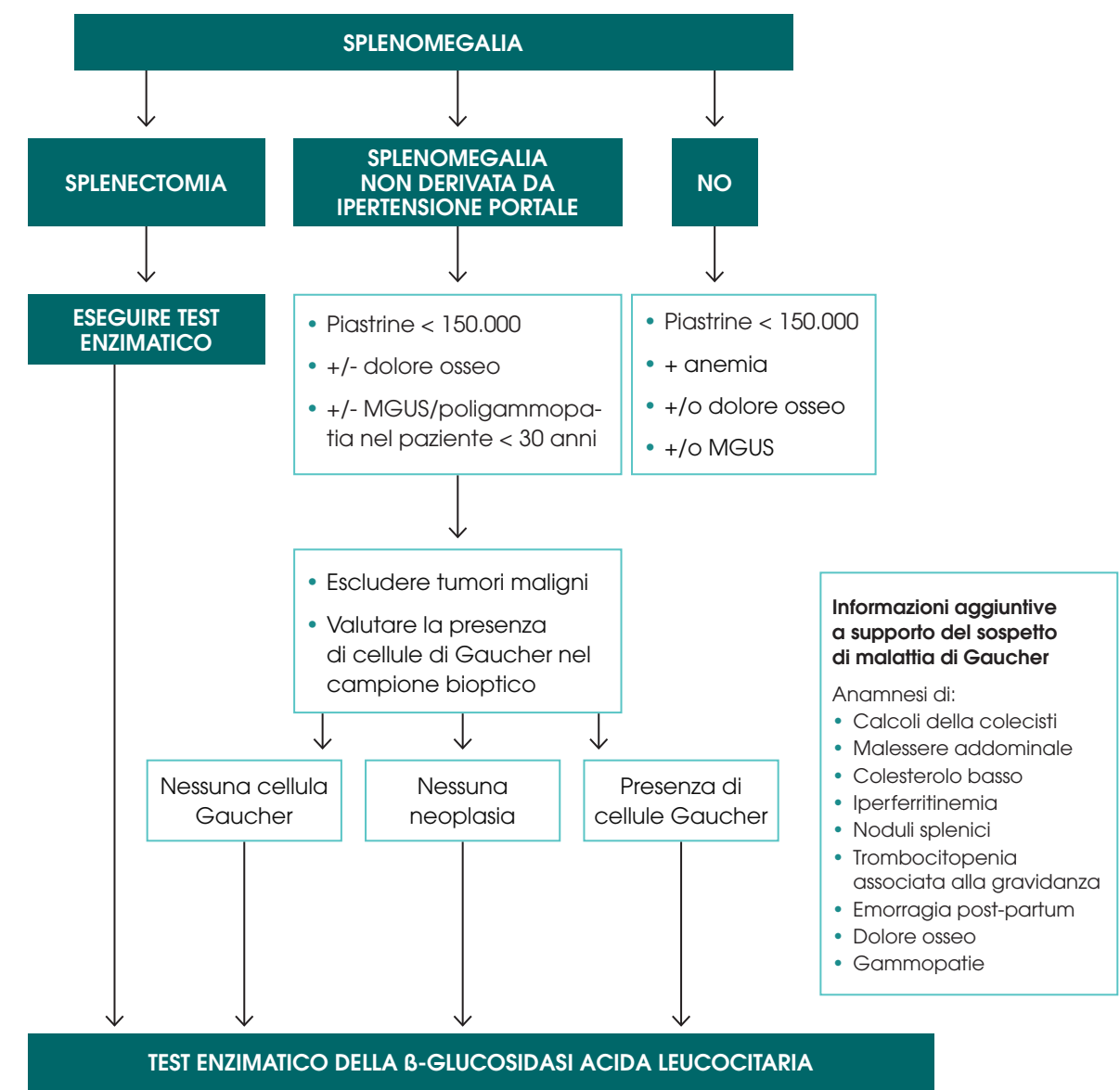


osservi splenomegalia lieve, moderata o grave. In assenza di questo segno, la GD dovrebbe essere considerata in presenza di: trombocitopenia (anche se lieve), tendenza al sanguinamento, iperferritinemia stabile inspiegabile con

saturazione della transferrina normale o aumento dei marcatori infiammatori. Nei pazienti con diatesi emorragica è necessario escludere coagulopatie, come il deficit del fattore XI comune in questa etnia.³⁸

25. DIAGNOSI DELLA MALATTIA DI GAUCHER NELLA POPOLAZIONE DI ORIGINE NON ASHKENAZITA

(frequenza della malattia ~1: 40.000-100.000 Malignità ematologica ~40:100.000)



26. DIAGNOSI DI GD DI TIPO 1 IN SOGGETTI ADULTI AFFETTI DA SPLENOMEGALIA E/O TROMBOCITOPENIA



Nel 2015 il gruppo di lavoro di Motta ha condotto uno studio con lo scopo di testare l'utilizzo di un semplice algoritmo diagnostico per identificare la GD di tipo 1 in soggetti adulti affetti da splenomegalia e/o trombocitopenia e stimare la prevalenza della GD in questa popolazione.¹³²

Sono stati arruolati 196 soggetti che sono stati sottoposti a test per l'attività dell'enzima β -glucosidasi su sangue secco (DBS, *dried blood spot*). Di questi, 7 hanno ricevuto diagnosi di GD con una prevalenza del 3,6%.¹³²

Questi risultati dimostrano che **l'uso di un algoritmo diagnostico appropriato e un metodo diagnostico semplice di prima linea come il DBS sono strumenti importanti per facilitare la diagnosi** di una malattia rara, anche per medici **non esperti della GD**.¹³²

Uno studio del 2021 dello stesso gruppo di lavoro ha confermato questi dati. Gli autori hanno proposto un'equazione che è in grado di predire la probabilità di essere affetti da GD1 in base a tre

parametri di semplice misurazione in soggetti adulti affetti da splenomegalia e/o trombocitopenia: **conta delle piastrine, ferritina e saturazione della transferrina**.¹³³



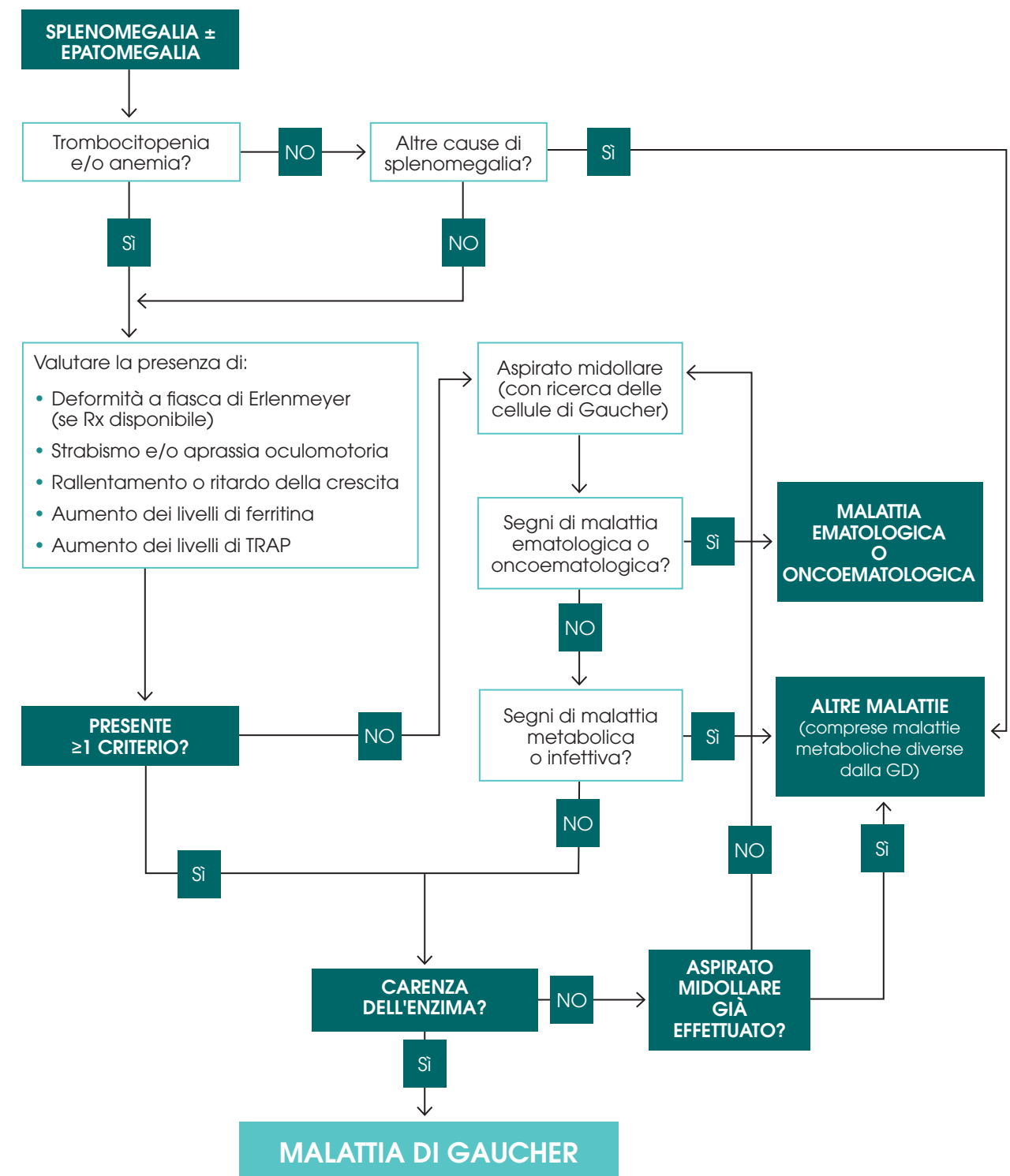
*** Per approfondimenti si veda la sezione "Iperferritinemia"

ALGORITMO DIAGNOSTICO IN PAZIENTI PEDIATRICI

Nella maggior parte dei pazienti con GD di tipo 1 **i segni della malattia sono presenti sin dall'infanzia**. Tuttavia la diagnosi è spesso ritardata fino all'età adulta.¹³⁴

Una ricerca italiana ha portato all'elaborazione di un **algoritmo per la diagnosi precoce della GD nella fascia di età pediatrica**, partendo da

27. ALGORITMO DIAGNOSTICO SECONDO DI ROCCO ET AL.

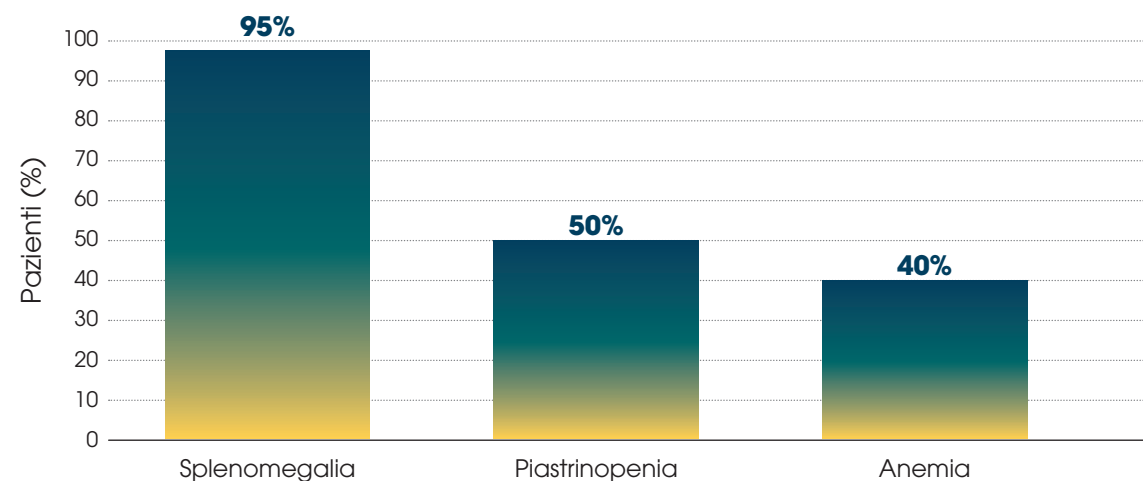


un'analisi accurata di tutta la letteratura scientifica esistente e dei dati del registro internazionale Gaucher (IGCC Gaucher Registry).

A seguito di questa indagine sono stati identificati e definiti in modo chiaro **i sintomi più frequenti che si manifestano nei pazienti pediatrici**: un aumento del volume della milza (o splenomegalia), presente nel 95% dei casi, piastrinopenia e anemia, presen-

ti rispettivamente nel 50% e nel 40% dei casi.¹³⁴ L'algoritmo prevede che, in presenza di questi segni, associati anche ad un solo segno tra alterazioni radiologiche dei femori, diminuzione della crescita o aumento della ferritina plasmatica, il bambino vada immediatamente sottoposto a un **dosaggio dell'attività enzimatica** per individuare l'eventuale presenza della malattia e definire in tal caso un **piano terapeutico adeguato e tempestivo**, per evitare l'instaurarsi di danni irreversibili.¹³⁴

28. SINTOMI PIÙ FREQUENTI NEI PAZIENTI PEDIATRICI



IPERFERRITINEMIA

L'iperferritinemia è un segno frequente e potenzialmente associato ad eziologie diverse. Tale condizione può essere **genetica** (ossia emocromatosi

ereditaria causata da mutazioni nel gene HFE o di altri geni coinvolti nell'omeostasi del ferro) o **acquisita** (ad esempio, a causa di ripetute trasfusioni di sangue) ed è inoltre associata a

infiammazione, malattia epatica cronica, eccessiva assunzione di alcol e tumori maligni.¹³⁵ Tra le diverse cause di iperferritinemia, la GD è spesso tralasciata. L'iperferritinemia (definita come aumento medio di 3-4 volte rispetto al limite superiore) **con saturazione della transferrinemia (TSat) normale** è un reperto comune nei pazienti con GD di tipo 1. Laddove i livelli di ferritina nei pazienti con GD possono essere elevati, l'accumulo di ferro nel fegato è di solito irrilevante.¹³⁶

La fisiopatologia dell'iperferritinemia nella GD è ancora dibattuta e sono state proposte diverse ipotesi, tra cui **l'infiammazione cronica di basso grado, le anomalie funzionali dei macrofagi coinvolti nel turnover del ferro e l'alterazione dell'asse epcidina-ferroportina**. I livelli di ferritina diminuiscono di norma durante il trattamento, pertanto tale parametro è stato proposto come marcatore dell'andamento della malattia nel corso della terapia.¹³⁷

Di fronte ad un'iperferritinemia inspiegabile, la contemporanea presenza di manifestazioni lievi, ma tipiche della GD (ovvero trombocitopenia, splenomegalia, anemia, coinvolgimento osseo) **dovrebbe portare a includerla nella diagnosi differenziale** e le successive indagini dovrebbero essere adattate al sospetto clinico. Il test DBS (*dried blood spot*) potrebbe essere usato come strategia di screening di prima linea, seguito da

approcci diagnostici di conferma. L'esame del midollo osseo potrebbe svolgere un ruolo nel processo diagnostico, considerando che la GD di per sé è un fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasie ematologiche.¹³⁵

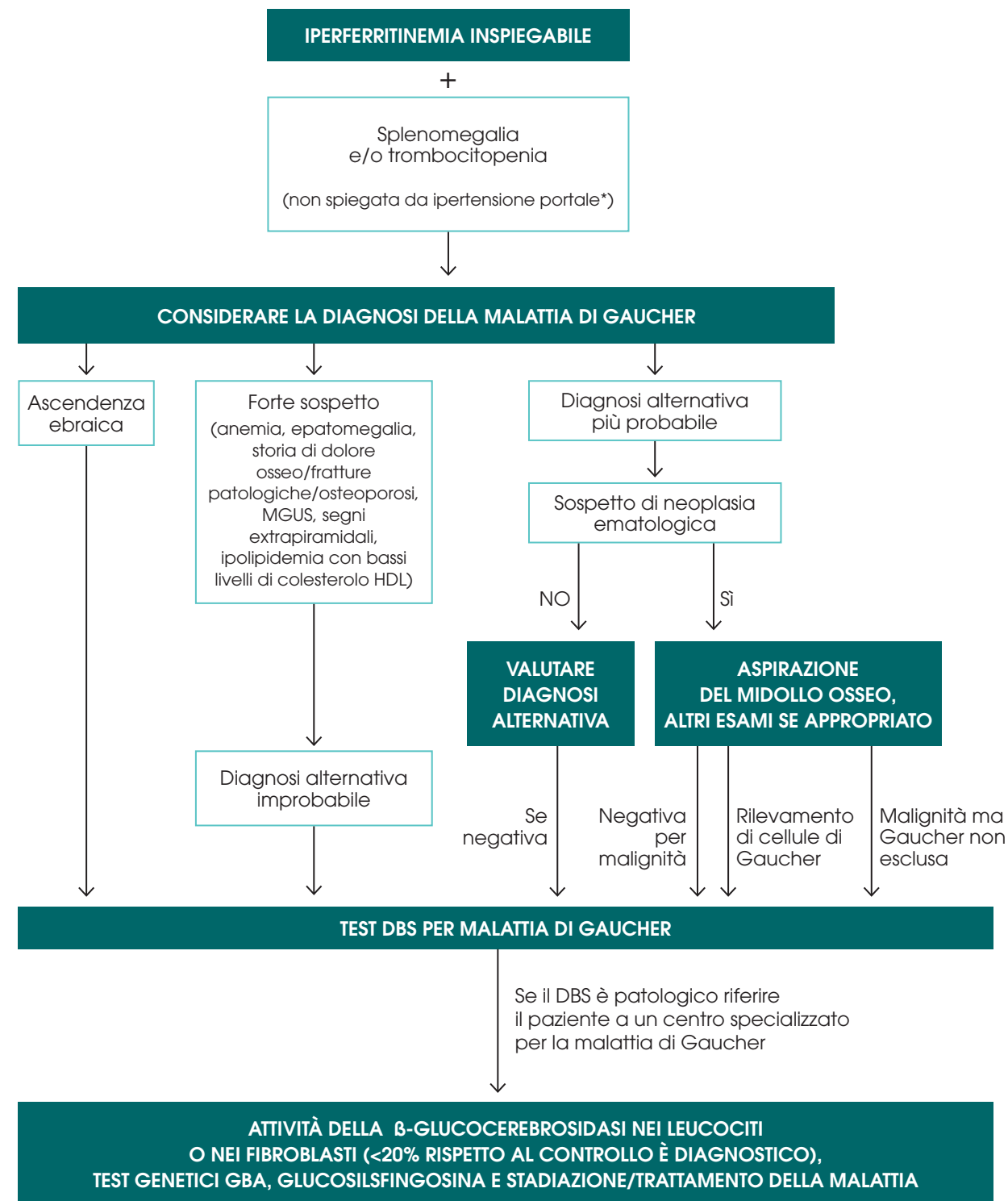
BIOMARCATORI

La selezione di biomarcatori a scopo prognostico e di follow-up terapeutico è resa difficile dalla complessità molecolare della GD e dal fatto che vi sono correlazioni scarse tra il genotipo GBA e l'attività enzimatica residua.¹³⁸

I biomarcatori plasmatici storicamente utilizzati per il monitoraggio e la valutazione del trattamento (quali la fosfatasi acida tartrato-resistente, l'enzima di conversione dell'angiotensina, la ferritina e la fosfatasi alcalina) non sono specifici, sono solo moderatamente elevati nei pazienti con GD rispetto ai controlli e sono influenzati da una serie di fattori.¹³⁹

Altri biomarcatori plasmatici presentano alcune limitazioni. L'**idrolasi chitotriosidasi** e la **chemochina** (C-C motif) ligando 18 (**CCL18**) sono secrete dai macrofagi attivati, comprese le cellule di Gaucher, sono elevate nei pazienti con GD rispetto ai controlli sani e diminuiscono durante il trattamento specifico della malattia. Tuttavia,

29. ALGORITMO DIAGNOSTICO SECONDO MARCHI ET AL.



* Lo sviluppo di cirrosi epatica e ipertensione portale è rara nei pazienti GD, mentre il grado di splenomegalia è sproporzionato rispetto allo stadio di malattia epatica relativa a GD.

nessuna delle due molecole si è rivelata un biomarcatore chiave, dal momento che non sono specifiche per la GD. Inoltre, un individuo su 20 presenta deficit completo dell'attività della chitotriosidasi a causa dell'omozigosi per la duplicazione di 24 coppie di basi nel gene CHIT1.¹⁴⁰

Glucosilfingosina (lyso-Gb1)

Crescenti evidenze scientifiche supportano l'ipotesi che l'accumulo di glucosilfingosina (lyso-Gb1) sia patogeno per le cellule e che pertanto questa molecola possa avere un ruolo chiave come biomarcatore dell'andamento e della prognosi della GD.¹³⁸

Lyso-Gb1 sembrerebbe soddisfare i criteri necessari del **marcatore ideale**, in quanto è **facilmente accessibile e quantificabile nel plasma e nelle gocce di sangue secco**, consente di chiarire la patogenesi molecolare della GD, ha un valore diagnostico e riflette le risposte terapeutiche.¹³⁸ La carenza di GBA determina 3 vie metaboliche di adattamento, in risposta al deficit e all'accumulo di GlcCer:

- l'aumentato anabolismo da parte della glicosiltransferasi e la formazione di glicosilfingolipidi (GSL) complessi;¹³⁸
- l'eccessiva transglicosilazione da parte della β-glucosidasi GBA2 trattenuta dal citosol;¹³⁸

- la deacilazione attiva di Gb1 dalla ceramidasi acida e la conversione in lyso-Gb1.¹³⁸

Lyso-Gb1 presenta una maggiore spiccata idrofilia rispetto a Gb1 e caratteristiche fisico-chimiche che probabilmente ne permettono l'uscita dal sistema lisosomiale nel citoplasma e nello spazio extracellulare. **Concentrazioni sovra-fisiologiche di lyso-Gb1** sono presenti in specifici siti anatomici in pazienti e in modelli animali di GD.¹⁴¹

L'aumento di lyso-Gb1 plasmatica ha dimostrato **sensibilità e specificità del 100%** nell'identificazione dei pazienti con GD e tale indagine è stata estesa con successo all'**analisi su goccia di sangue secco**.¹⁴²

Quest'ultima metodica si è rivelata altamente affidabile per condurre lo **screening neonatale**, come dimostrato in uno studio condotto in Italia, in cui l'analisi di lyso-Gb1 su goccia di sangue secco è risultata avere un valore predittivo positivo assoluto: la totalità dei neonati che presentavano un incremento della lyso-Gb1 si sono poi confermati casi positivi veri di GD.¹⁴² Le concentrazioni plasmatiche di lyso-Gb1 risultano significativamente più elevate nei pazienti che presentano la forma neuronopatica della malattia, già nel periodo neonatale. Inoltre, l'aumento di lyso-Gb1 su goccia di sangue secco è direttamente **correlato all'epatomegalia**, mentre risulta **inversamente proporzionale rispetto al conteggio delle piastrine**.¹⁴³ Il monitoraggio di lyso-Gb1 si rivela

utile nella **valutazione della perdita dell'effetto terapeutico**, come indicato dall'aumento della sua concentrazione durante i periodi di interruzione del trattamento, e nel complesso i soggetti che non sono in terapia mostrano concentrazioni più alte.¹⁴⁴

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Studi stimano il **ritardo diagnostico** della GD superiore ai 7 anni per 1 paziente su 7. Tuttavia, anche nei casi di più rapida individuazione, la diagnosi comporta quasi sempre il coinvolgimento di una serie di specialisti per dirimere un quadro clinico che presenta numerose diagnosi differenziali, tra cui **spiccano patologie ematologiche neoplastiche**.

30. DIAGNOSI DIFFERENZIALE

	Malattia di Gaucher	Leucemia	Mieloma multiplo	Linfoma non Hodgkin	Leucemia mieloide cronica	Leucemia a cellule capellute	Mielofibrosi
Età d'esordio tipica (anni)	0-80	Bambini <5, adulti -60	65-70	-70	-50	-50	>50
Dolore osseo	●	●	●	●	●	●	●
Sangunamenti/ecchimosi	●	●	●	●	●	●	●
Astenia	●	●	●	●	●	●	●
Splenomegalia	●	●	Meno comune	●	●	●	●
Epatomegalia	●	●	Meno comune	●	●	●	●
Ritardo della crescita/pubertà ritardata	●	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Cellule di Gaucher alla biopsia del midollo osseo	Raggruppate	A volte pseudo-cellule di Gaucher	A volte pseudo-cellule di Gaucher	A volte pseudo-cellule di Gaucher	A volte pseudo-cellule di Gaucher	ND	A volte pseudo-cellule di Gaucher

Qualità della vita

La valutazione degli indici che identificano la qualità della vita è di cruciale importanza per indagare l'aderenza alla terapia e al follow-up clinico, specialmente nelle malattie croniche. Un recente studio ha indagato questi parametri nei pazienti pediatrici e giovani adulti affetti da GD di tipo 1 confrontandoli con quelli di coetanei sani.¹⁴⁵

Qualità della vita legata alla salute

I bambini con GD1 hanno riportato una **peggiore qualità della vita legata alla salute (HRQoL)** rispetto a tutti i parametri valutati (ossia funzionalità fisica, benessere psicosociale, emotivo, sociale e scolastico), dato che ha trovato riscontro in quanto riportato dai genitori dei pazienti. Le manifestazioni cliniche della GD1 determinano una **sintomatologia dolorosa** che limita la partecipazione a sport di contatto o altre attività fisiche popolari tra i bambini in età scolare. Inoltre, il protocollo di trattamento richiede ai pazienti di ristrutturare i loro programmi accademici e le attività extrascolastiche.¹⁴⁵

Nei giovani adulti, sono riportati indici di funzionalità fisica inferiori rispetto ai

loro coetanei sani, tuttavia non sono state trovate differenze significative per quanto concerne gli aspetti psicosociali, emotivi, sociali, scolastici o lavorativi. I risultati suggeriscono che **i giovani adulti con GD1 possiedono buone capacità di coping psicologico**, tali da adattarsi bene alle limitazioni dovute alla GD1.

Benessere psicologico

Per quanto riguarda il funzionamento psicologico, i bambini più piccoli (8-11 anni) con GD1 hanno riportato un maggior numero di problemi scolastici e i loro genitori hanno riferito una **tendenza all'internalizzazione dei sintomi**. Al contrario, gli adolescenti hanno riportato meno sintomi emotivi e un minor numero di problematiche in ambito scolastico dovute alla malattia.¹⁴⁵

I risultati suggeriscono che, nonostante il carico relativo al HRQoL, gli individui affetti da GD1 presentano una **compromissione psicologica minima** e tendono a mettere in pratica un coping adattivo che permette loro di muoversi verso una **traiettoria di crescita positiva nonostante la malattia**. I bambini più piccoli presentano

uno stress clinicamente significativo determinato soprattutto dal dolore cronico, che è causa di frequenti assenze scolastiche ed astensione dalle attività ludiche.¹⁴⁵

Complessivamente i risultati indicano che i bambini e i giovani adulti affetti da GD di tipo 1 sono colpiti in modo

diverso, con i **soggetti più grandi che presentano indici migliori**, suggerendo un possibile gradiente dipendente dall'età legato all'esperienza e alla convivenza nei confronti della malattia.¹⁴⁵

GD e gravidanza

La gravidanza può avere un impatto significativo sulle manifestazioni cliniche della GD e viceversa.

Le **complicanze emorragiche** durante gravidanza, parto e periodo post-partum sono più comuni nelle donne con GD, non solo a causa della trombocitopenia, ma anche delle alterazioni della funzione piastrinica e dei fattori di coagulazione.¹⁴⁶

Alcune pazienti vengono a conoscenza di essere affette dalla malattia durante la gravidanza, altre invece sono già in terapia al momento del concepimento. In passato si riteneva che la GD determinasse una diminuzione della fertilità, fatto attualmente smentito dalla maggior parte degli studi, che dimostrano che le pazienti concepiscono spontaneamente e **senza maggiori problemi di infertilità primaria o secondaria** rispetto alla popolazione sana. Gli aborti spontanei si verificano con maggiore frequenza nel primo trimestre.¹⁴⁷

La gravidanza nelle donne con GD può comportare un'**esacerbazione della malattia**, non solo aggravandone i segni e i sintomi già presenti, ma anche determinando la comparsa di **nuove manifestazioni**, che possono comportare un ulteriore rischio di complicanze (ossia emorragie, infezioni post-partum, malattie ossee e

cambiamenti nei parametri ematologici), rendendo talvolta necessario l'aborto terapeutico.¹⁴⁷

Sebbene non esista indicazione specifica al **parto cesareo** nelle pazienti con GD, è più probabile che il parto si verifichi secondo questa modalità in seguito a problematiche di carattere osseo determinate dalla malattia, piuttosto che a causa di complicanze acute durante il parto.¹⁴⁶

I dati riguardanti il **peso dei neonati** di madri affette da GD e la **durata della gravidanza** mostrano una certa variabilità tra i vari studi, senza l'identificazione di un chiaro trend riguardo un deficit ponderale neonatale o la prematurità.¹⁴⁸

Per quanto riguarda l'età materna, la GD ha un impatto particolare per quanto riguarda la durata dell'età fertile: il **menarca** può essere leggermente ritardato rispetto alla popolazione generale in seguito al rallentamento della crescita, mentre la **menopausa** può verificarsi in età più precoce.¹⁴⁹

Terapie e trattamenti

Attualmente per trattare la GD è possibile ricorrere alla **terapia enzimatica sostitutiva (ERT, enzyme replacement therapy)** e alla **terapia di riduzione del substrato (SRT, substrate reduction therapy)**.^{150, 151} Sebbene agiscano in modo diverso, entrambi questi trattamenti hanno lo scopo di **bloccare l'accumulo di glucosilceramide nelle cellule**. Inoltre, esistono altri trattamenti utilizzati al fine di gestire i sintomi, prevenendo ulteriori complicanze.^{150, 151}

Terapia enzimatica sostitutiva

La ERT è un trattamento mediante tecnica infusiva che ha lo scopo di fornire la corretta quantità di enzima per favorire la rimozione della sostanza grassa nelle cellule, permettendo loro di svolgere correttamente le proprie funzioni contribuendo a gestire i sintomi della malattia. Questo tipo di trattamento può essere utile contro i sintomi principali, tuttavia non è in grado di alleviare le problematiche relative al sistema nervoso centrale nella GD di tipo 2 e 3.^{150, 151}

Terapia di riduzione del substrato

La SRT è un trattamento orale che agi-

sce rallentando la produzione di glucosilceramide da parte delle cellule, evitandone così l'accumulo. Poiché in buona parte dei soggetti affetti dalla GD alcuni degli enzimi β -glucosidasi acida sono ancora attivi, l'organismo potrebbe essere in grado di rimuovere le minime quantità di GL-1 prodotte.^{150, 151}

Altri trattamenti per la GD

I pazienti possono necessitare di altri farmaci e terapie per trattare al meglio particolari sintomi. Questi agenti possono includere:

- antidolorifici per gestire eventuali dolori;
- integratori a base di vitamine e minerali per alleviare i sintomi ossei ed ematologici;
- bifosfonati per aumentare la densità ossea;
- antibiotici per trattare le infezioni.¹

Sono inoltre in corso studi sulla terapia genica e sul trattamento mediante piccole molecole chaperoniche farmacologiche.^{150, 151}

BIBLIOGRAFIA

- 1 Gaucher PCE. De l'épithélioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucemie. MD Thesis, Paris 1882.
- 2 Brill NE, et al. Primary splenomegaly-Gaucher type. Report on one of four cases occurring in a single generation in one family. *Am J Med Science* 1905; 129: 491-504.
- 3 Marchand F. Über sogenannte idiopathische splenomegalie (typus Gaucher). *Münch Med Wochenschr* 1907; 54: 1102.
- 4 Oberling C, et al. La maladie de Gaucher chez la nourrisson. *Revue Française de Pédiatrie* 1927; 3: 475-532.
- 5 Aghion H. La maladie de Gaucher dans l'enfance. Paris 1934.
- 6 De Duve C, et al. Tissue fractionation studies. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat-liver tissue. *Biochem J* 1955; 60: 604-617.
- 7 Hsia DY, et al. Gaucher's disease; report of two cases in father and son and review of the literature. *N Engl J Med* 1959; 261: 164-169.
- 8 Hillborg PO. Gaucher's disease in Norrbotten. *Nord Med* 1959; 61: 303-306.
- 9 Brady RO, et al. The metabolism of glucocerebrosides. 3. Purification and properties of a glucosyl- and galactosylceramide-cleaving enzyme from rat intestinal tissue. *J Biol Chem* 1965; 240: 3766-3770.
- 10 Brady RO, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1974; 291: 989-993.
- 11 Stahl PD, et al. Evidence for receptor-mediated binding of glycoproteins, glycoconjugates, and lysosomal glycosidases by alveolar macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978; 75: 1399-1403.
- 12 Ginns E, et al. Localization of the structural gene for human betagluco-cerebrosidase to chromosome 1q21. *Fed. Proc* 1985; 55: 7207.
- 13 World Health Organization. Rare diseases. In: *Priority Medicines for Europe and the World Update Report, 2013*. Available at: https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_19Rare.pdf. Accessed September 2020.

- 14 European Medicines Agency. Orphan designation: overview. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>. Accessed September 2020.
- 15 National Center for Advancing Translational Sciences. FAQs about rare diseases. Available at: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/pages/31/faqs-about-rare-diseases>. Accessed September 2020.
- 16 Platt FM, et al. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 27.
- 17 Settembre C, et al. Signals from the lysosome: a control centre for cellular clearance and energy metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14: 283–296.
- 18 Dandana A et al. Gaucher disease: clinical, biological and therapeutic aspects. *Pathobiology* 2016; 83: 13–23.
- 19 Yamashita T, Wada R, Sasaki T, et al. A vital role for glycosphingolipid synthesis during development and differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 9142–9147.
- 20 Yang LJ, Zeller CB, Shaper NL, et al. Gangliosides are neuronal ligands for myelin-associated glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 814–818.
- 21 Stirnemann J, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci* 2017; 18:441; doi:10.3390/ijms18020441.
- 22 Metha A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. *Eur J Intern Med* 2006 Nov;17 Suppl:S2–5. doi: 10.1016/j.ejim.2006.07.005.
- 23 Sidransky E. Gaucher disease: Insights from a rare Mendelian disorder. *Discov Med* 2012; 14: 273–281.
- 24 Lee RE. The fine structure of the cerebroside occurring in Gaucher's disease. *Proc Natl Acad Sci. U S A* 1968; 61: 484–489.
- 25 Allen MJ, et al. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: Increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *Mon J Assoc Phys* 1997; 90: 19–25.
- 26 van Breemen MJ, et al. Increased plasma macrophage inflammatory protein (MIP)-1 and MIP-1 levels in type 1 Gaucher disease. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 788–796.
- 27 Mistry PK, et al. Disease State Awareness in Gaucher Disease: A Q&A Expert Roundtable Discussion. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012 Jun;10(6 Suppl 8):1-16.
- 28 Boven LA, et al. Gaucher cells demonstrate a distinct macrophage phenotype and resemble alternatively activated macrophages. *Am J Clin Pathol.* 2004 Sep;122(3):359–369.
- 29 Mucci JM, et al. Proinflammatory and proosteoclastogenic potential of peripheral blood mononuclear cells from Gaucher patients: Implication for bone pathology. *Blood Cells Mol Dis* 2015; 55: 134–143.
- 30 Aflaki E, et al. Lysosomal storage and impaired autophagy lead to inflammasome activation in Gaucher macrophages. *Aging Cell* 2016; 15: 77–88.
- 31 Mistry PK, et al. Glucocerebrosidase gene-deficient mouse recapitulates Gaucher disease displaying cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 19473–19478.
- 32 Dekker N, et al. Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: Relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response. *Blood* 2011; 118: e118–e127.
- 33 Mistry PK, et al. Glucocerebrosidase 2 gene deletion rescues type 1 Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 4934–4939.
- 34 Matloubian M, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature* 2004; 427: 355–360.
- 35 Aviner S, et al. Type 2 Gaucher disease occurs in Ashkenazi Jews but is surprisingly rare. *Blood Cells Mol Dis* 2009; 43: 294–297.
- 36 Bronstein S, et al. An update of Gaucher mutations distribution in the Ashkenazi Jewish population: prevalence and country of origin of the mutation R496H. *Isr Med Assoc J* 2014; 16: 683–685.
- 37 Centre for Genetics Education. Autosomal recessive disorders. Available at: <https://www.genetics.edu.au/publications-and-resources/facts-sheets/fact-sheet-7-autosomal-recessive-inheritance>.
- 38 Mistry PK, et al. Consensus Conference: A reappraisal of Gaucher disease - diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol* 2011 January; 86(1): 110–115. doi:10.1002/ajh.21888.
- 39 Taddei TH, et al. The under-recognized progressive nature of N370S Gaucher disease and high risk of cancer in 403 patients. *Am J Hematol* 2009; 84:208–214.
- 40 Mistry PK, et al. Phenotype variations in Gaucher disease. *Rev Med Interne* 2006; 27 (Suppl 1):S3–10.
- 41 Mistry PK, et al. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol* 2007; 82:697–701.
- 42 Davidson BA, et al. Exploring genetic modifiers of Gaucher disease: The next horizon. *Hum Mutat* 2018 Dec;39(12):1739-1751. doi: 10.1002/humu.23611.
- 43 Yoneshige A, et al. The effects of chemically synthesized saposin C on glucosyl-

- ceramide-glucosidase. *Clin Biochem* 2015 Nov;48(16-17):1177-80. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.06.004.
- 44 Rothaug M, et al. LIMP-2 expression is critical for β -glucocerebrosidase activity and α -synuclein clearance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Oct 28;111(43):15573-8. doi: 10.1073/pnas.1405700111.
- 45 Alaei MR, et al. Gaucher Disease: New Expanded Classification Emphasizing Neurological Features. *Iran J Child Neurol* 2019 Winter;13(1):7-24.
- 46 Hill SC, et al. Gaucher disease: Sonographic appearance of the spleen. *Radiology* 1986; 160: 631-34.
- 47 Rosenbaum, H. Hemorrhagic aspects of Gaucher disease. *Rambam Maimonides Med J* 2014;5(4):39-43.
- 48 Kaplan P, et al. The clinical and demographic characteristics of nonneuropathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatrics Adolesc Med* 2006;160:603-608.
- 49 Wenstrup RJ, et al. Skeletal aspects of Gaucher disease: A review. *Br J Radiol* 2002; 75:2-12.
- 50 Taddei TH, 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: 291-300.
- 51 Stirnemann J, et al. Bone events and evolution of biologic markers in Gaucher disease before and during treatment. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R156.
- 52 Chen M, et al. Gaucher Disease: Review of the Literature. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132:851-853.
- 53 Sestito S, et al. Norrbottnian clinical variant of Gaucher disease in Southern Italy. *J Hum Genet* 2017;62:1-5.
- 54 Stirnemann J, et al. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int J Mol Sci* 2017; 18(2): 441-454.
- 55 Roshan LT, et al. The Spectrum of Neurological Manifestations Associated with Gaucher Disease. *Diseases* 2017; 5(1): 10-18.
- 56 Burrow TA, et al. Prevalence and management of Gaucher Disease. *Pediatr Health Med Therapeut* 2011;2:59-73.
- 57 Lui K, et al. Collodion babies with Gaucher's disease. *Arch Dis Child* 1988; 63: 856-903.
- 58 Mignot C, et al. Gaucher disease. Dulac O, Lassonde M, Sarnat HB (Eds). *Handbook of Clinical Neurology*. 2013, Elsevier B. V. pp. 1709-1715.
- 59 Davies EH, et al. Outcome of type III Gaucher disease on enzyme replacement therapy: review of 55 cases. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:935-942.
- 60 Tyłki-Szymanska A, et al. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. *J Inherit Metab Dis* 2010;33: 339-346.
- 61 Reed M, et al. Enhanced differentiation of osteoclasts from mononuclear precursors in patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2013;51(3):185-194.
- 62 Dahl N, et al. Gaucher disease (Norrbottnian type III): probable founders identified by genealogical and molecular studies. *Hum Genet* 1993;92:513-518.
- 63 Gupta N, et al. Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 46(1): 75-84.
- 64 Gregory A, et al. Gaucher disease: lessons from a decade of therapy. *The J Pediatr* 2004 May;144(5 Suppl):S15-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.050.
- 65 Ivanova M, et al. TRAP5b and RANKL/OPG Predict Bone Pathology in Patients with Gaucher Disease. *J Clin Med* 2021 May; 10(10): 2217.
- 66 Mucci JM, et al. Pathogenesis of Bone Alterations in Gaucher Disease: The Role of Immune System. *J Immunol Res* 2015;2015:192761. doi: 10.1155/2015/192761.
- 67 Itzchaki M, et al. Orthopedic considerations in Gaucher disease since the advent of enzym replacement therapy. *Acta Orthop Scand* 2004 Dec;75(6):641-653. doi: 10.1080/00016470410004003.
- 68 Xiong J, et al. Osteocyte RANKL: new insights into the control of bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2012 Mar;27(3):499-505. doi: 10.1002/jbmr.1547.
- 69 Yoshino M, et al. Roles of specific cytokines in bone remodeling and hematopoiesis in Gaucher disease. *Pediatr Int* 2007 Dec; 49(6):959-965. doi: 10.1111/j.1442-200X.2007.02502.x.
- 70 Hughes D, et al. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. *J Bone Miner Res* 2019 Jun;34(6):996-1013.
- 71 Mistry PK, et al. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis* 2011 Jan 15;46(1):66-72. doi: 10.1016/j.bcmed.2010.10.011.
- 72 Simpson VL, et al. Imaging of Gaucher disease. *World J Radiol* 2014 Sep 28;6(9):657-668. doi: 10.4329/wjr.v6.i9.657.
- 73 Wenstrup RJ, et al. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol* 2002; 75 (1 Suppl): A2-12.

- 74 Katz R, et al. Radiological aspects of Gaucher disease. *Skeletal Radiol* 2011; 40: 1505-1513.
- 75 Mariani G, et al. Severity of bone marrow involvement in patients with Gaucher's disease evaluated by scintigraphy with ^{99m}Tc-sestamibi. *J Nucl Med* 2003; 44: 1253-1262.
- 76 Maas M, et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging-initial experience. *Radiology* 2003; 229: 554-561.
- 77 Thomas AS, et al. Gaucher disease: haematological presentations and complications. *Br J Haematol* 2014 May; 165(4):427-440. doi: 10.1111/bjh.12804.
- 78 Berrebi A, et al. High incidence of factor XI deficiency in Gaucher's disease. *Am J Hematol* 1992; 40: 153.
- 79 Lecourt S, et al. A prospective study of bone marrow hematopoietic and mesenchymal stem cells in type 1 Gaucher disease patients. *PLoS One* 2013 Jul 25;8(7):e69293. doi: 10.1371/journal.pone.0069293.
- 80 Knudson AG and W.D. Kaplwan WD. Genetics of the sphingolipidoses. In: *Cerebral Sphingolipidoses*, VB Aronson, SM Editor. 1962, Academic Press: New York. pp. 395-411.
- 81 Vellodi A, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 319-327.
- 82 Hughes D, et al. Recommendations for the management of the haematological and oncohaematological aspects of Gaucher disease. *Br J Haematol* 2007; 138: 676-686.
- 83 Scriver CR, et al. *The Metabolic Bases of Inherited Disease*. 2001, McGraw-Hill: New York. pp. 3635-3668.
- 84 Lee RE. The pathology of Gaucher disease. *Prog Clin Biol Res* 1982; 95: 177-217.
- 85 Hill SC, et al. Gaucher disease: sonographic appearance of the spleen. *Radiology* 1986; 160:631-634.
- 86 Carrubi F, et al. Liver involvement in Gaucher disease: A practical review for the hepatologist and the gastroenterologist. *Dig Liver Dis* 2020 Apr; 52(4): 368-373. doi: 10.1016/j.dld.2020.01.004.
- 87 James SP, et al. Liver abnormalities in patients with Gaucher's disease. *Gastroenterology* 1981;80:126-133.
- 88 Lachmann RH, et al. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinico-pathological and radiological features. *QJM* 2000;93:237-244.
- 89 Starosta RT, et al. Hepatocellular carcinoma in Gaucher disease: reinforcing the proposed guidelines. *Blood Cells Mol Dis* 2019;74:34-36.
- 90 Taddei TH, et al. High incidence of cholesterol gallstone disease in type 1 Gaucher disease: characterizing the biliary phenotype of type 1 Gaucher disease. *J Inheri Metab Dis* 2010;33: 291-300.
- 91 Serratrice C, et al. Prevalence of autoantibodies in the course of Gaucher disease type 1: a multicenter study comparing Gaucher disease patients to healthy subjects. *Joint Bone Spine* 2018;85:71-77.
- 92 Lefebvre T, et al. Involvement of hepcidin in iron metabolism dysregulation in Gaucher disease. *Haematologica* 2018;103:587-596.
- 93 Faverio P, et al. Molecular Pathways and Respiratory Involvement in Lysosomal Storage Diseases. *Int J Mol Sci* 2019 Jan 15; 20(2): 327. doi:10.3390/ijms20020327.
- 94 Gülhan B, et al. Different features of lung involvement in Niemann-Pick disease and Gaucher disease. *Respir Med* 2012; 106: 1278-1285.
- 95 Aimee D, et al. Eye movement biomarkers allow for the definition of phenotypes in Gaucher Disease. *Orphanet J Rare Dis* 2020 Dec 17; 15(1): 349. doi: 10.1186/s13023-020-01637-9.
- 96 Farfel-Becker T, et al. Spatial and temporal correlation between neuron loss and neuroinflammation in a mouse model of neuronopathic Gaucher disease. *Hum Mol Genet* 2011;20:1375-1386.
- 97 Büttner-Ennever JA ,et al. Anatomical substrates of oculomotor control. *Curr Opin Neurobiol* 1997;7:872-879.
- 98 Liu G, et al. Neuropathic Gaucher's mutations accelerate cognitive decline in Parkinson's. *Ann Neurol* 2016; 80: 674-685.
- 99 Cilia R, et al. Survival and dementia in GBA-associated Parkinson's disease: The mutation matters. *Ann Neurol* 2016; 80: 662-673.
- 100 Murphy KE, et al. Reduced glucocerebrosidase is associated with increased α -synuclein in sporadic Parkinson's disease. *Brain J Neurol* 2014; 137: 834-848.
- 101 Siebert M, et al. Glucocerebrosidase is shaking up the synucleinopathies. *Brain J Neurol* 2014; 137: 1304-1322.
- 102 Sidransky E, et al. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol* 2012 November; 11(11): 986-998. doi:10.1016/S1474-4422(12)70190-4.
- 103 Nichols WC, et al. Mutations in GBA are associated with familial Parkinson disease susceptibility and age at onset. *Neurology* 2009; 72:310-316.
- 104 Seto-Salvia N, et al. Glucocerebrosidase mutations confer a greater risk of de-

- mentia during Parkinson's disease course. *Mov Disord* 2012; 27:393–399.
- 105 Brockmann K, et al. GBA-associated PD presents with nonmotor characteristics. *Neurology* 2011; 77:276–280.
- 106 Dubot P, et al. Are Glucosylceramide-Related Sphingolipids Involved in the Increased Risk for Cancer in Gaucher Disease Patients? Review and Hypotheses. *Cancers* 2020; 12: 475; doi:10.3390/cancers12020475.
- 107 Jaffe DH, et al. Population-based cohort of 500 patients with Gaucher disease in Israel. *BMJ Open* 2019; 9: e024251.
- 108 Lo SM, et al. Expanding spectrum of the association between Type 1 Gaucher disease and cancers: A series of patients with up to 3 sequential cancers of multiple types—correlation with genotype and phenotype. *Am J Hematol* 2010; 85: 340–345.
- 109 Kitatani K, et al. Activation of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase in Gaucher's Disease. *PLoS One* 2015 Aug 27; 10(8): e0136633. doi: 10.1371/journal.pone.0136633.
- 110 Aflaki E, et al. Lysosomal storage and impaired autophagy lead to inflammasome activation in Gaucher macrophages. *Aging Cell* 2016; 15: 77–88.
- 111 Gatto EM, et al. Parkinsonisms and Glucocerebrosidase Deficiency: A Comprehensive Review for Molecular and Cellular Mechanism of Glucocerebrosidase Deficiency. *Brain Sci* 2019; 9: 30.
- 112 Cubillos-Ruiz JR, et al. Tumorigenic and Immunosuppressive Effects of Endoplasmic Reticulum Stress in Cancer. *Cell* 2017; 168: 692–706.
- 113 Watek M, et al. Defective Sphingolipids Metabolism and Tumor Associated Macrophages as the Possible Links Between Gaucher Disease and Blood Cancer Development. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 843; doi:10.3390/ijms20040843.
- 114 Kaluzna M, et al. Endocrine and metabolic disorders in patients with Gaucher disease type 1: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2019 Dec 2; 14(1): 275. doi: 10.1186/s13023-019-1211-5.
- 115 Drelichman G, et al. Clinical consequences of interrupting enzyme replacement therapy in children with type 1 Gaucher disease. *J Pediatr* 2007;151(2):197–201.
- 116 Lorenz F, et al. Ferritinemia and serum inflammatory cytokines in Swedish adults with Gaucher disease type 1. *Blood Cells Mol Dis* 2018;68: 35–42.
- 117 Ross RJ, et al. Growth hormone secretion: its regulation and the influence of nutritional factors. *Nutr Res Rev* 1990;3(1):143–62.
- 118 Biasucci G, et al. Pediatric Gaucher disease type I and mild growth hormone deficiency: a new feature? *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3): S51–54.
- 119 Anderson HC, et al. Individualization of long term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Gene Med* 2005;7 (2):105–110.
- 120 Daykin E, et al. Diagnosing neuronopathic Gaucher disease: New considerations and challenges in assigning Gaucher phenotypes. *Mol Genet Metab* 2021 Feb; 132(2): 49–58. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.01.002.
- 121 Weiss K, et al. The clinical management of Type 2 Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2015; 14: 110–122.
- 122 Eblan MJ, et al. Perinatal lethal Gaucher disease: a distinct phenotype along the neuronopathic continuum. *Fetal Pediatr Pathol* 2005 Jul-Oct; 24(4-5): 205–222.
- 123 Adachi H, et al. Bronchoalveolar lavage fluid in an infant with perinatal lethal Gaucher disease. *Pediatr-Int* 2017; 59: 636–637.
- 124 Mignot C, et al. Type 2 Gaucher disease: 15 new cases and review of the literature. *Brain Dev* 2006 Jan;28(1):39–48. doi: 10.1016/j.braindev.2005.04.005.
- 125 Uchida Y, et al. Epidermal sphingomyelins are precursors for selected stratum corneum ceramides. *J Lipid Res* 2000; 41: 2071–2082.
- 126 Winter WA, et al. Ophthalmic manifestations of Gaucher disease: the most common lysosomal storage disorder. *Br J. Ophthalmol* 2019; 103: 315–326.
- 127 Rapizzi E, et al. L. Vitrectomy for vitreous opacities and macular pucker in Gaucher disease. *Eur. Ophthalmol* 2011; 21: 340–342.
- 128 Salgado-Borges J, Morphological and biochemical assessment of the cornea in a Gaucher disease carrier with keratoconus. *Eur j Ophthalmol*. 1995; 5: 69–74.
- 129 Velayati A, et al. A mutation in SCARB2 is a modifier in Gaucher disease. *Hum Mutat* 2011; 32:1232–1238.
- 130 Oguri M, et al. High-frequency component in flash visual evoked potentials in type 3 Gaucher disease. *Brain Dev* 2020; 42:19–27.
- 131 Steward AM, et al. Variation in cognitive function over time in Gaucher disease type 3. *Neurology* 2019 Dec 10;93(24):e2272–e2283. doi: 10.1212/WNL.00000000000008618.
- 132 Motta I, et al. A multicentre observational study for early diagnosis of Gaucher disease in patients with Splenomegaly and/or Thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2016 Apr;96(4):352–359.
- 133 Motta I, et al. Predicting the probability of Gaucher disease in subjects with splenomegaly and thrombocytopenia. *Sci Rep |* 2021;11:2594.
- 134 Di Rocco M, et al. Early Diagnosis of Gaucher Disease in Pediatric Patients: Proposal for a Diagnostic Algorithm. *Pediatr Blood Cancer* 2014 Nov;61(11):1905–9.

doi: 10.1002/pbc.25165.

- 135 Marchi G, et al. Hyperferritinemia and diagnosis of type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol* 2020;95:570–576.
- 136 Stein P, et al. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol* 2010;85(7):472–476.
- 137 Rolfs A, et al. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher Disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher Disease patients. *PLoSOne* 2013;8(11):e79732.
- 138 Revel-Vilk S, et al. Value of Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a Biomarker in Gaucher Disease: A Systematic Literature Review. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 7159; doi:10.3390/ijms21197159.
- 139 Boot RG, et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: A novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood* 2004;103: 33–39.
- 140 Hollak CE, et al. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Investig* 1994; 93:1288–1292.
- 141 Ferraz MJ, et al. Gaucher disease and Fabry disease: New markers and insights in pathophysiology for two distinct glycosphingolipidoses. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1841: 811–825.
- 142 Burlina A, et al. Implementation of Second-Tier Tests in Newborn Screening for Lysosomal Disorders in North Eastern Italy. *Int J Neonatal Screen* 2019; 5: 24 .
- 143 Savostyanova K, et al. Glucosylsphingosine (lyso-GL1) may be the primary biomarker for screening Gaucher disease in Russian patients (Abstract number 318). *Mol Genet Metab* 2019; 126: S130.
- 144 Cozma C, et al. Treatment Efficiency in Gaucher Patients Can Reliably Be Monitored by Quantification of Lyso-Gb1 Concentrations in Dried Blood Spots. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 4577.
- 145 Alioto A, et al. Quality of life and psychological functioning of pediatric and young adult patients with Gaucher disease, type 1. *Am J Med Genet* 2020;182A:1130–1142.
- 146 Kimninaka V, et al. 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.
- 147 Elstein D, et al. Outcome of pregnancies in women receiving velaglucerase alfa for Gaucher disease. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;968–975.
- 148 Definition of term pregnancy. Committee opinion No. 579. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynaecol Res*;122:1139–1140.
- 149 Rosenbaum H. Management of women with Gaucher disease in the reproductive age. *Thromb Res* 2015; S49–51.
- 150 Pastores G, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004 Oct;41(4 Suppl 5):4–14.
- 151 Mistry PK, et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol* 2011 Jan;86(1):110–115. doi: 10.1002/ajh.21888.
- 152 Charrow J, et al. The Gaucher Registry: demographics and characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*, 2000 Oct 9;160 (18):2835–43.

