

malattie rare



**Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta per la prevenzione,
la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare**

RACCOMANDAZIONI RELATIVE ALLA MALATTIA DI GAUCHER

**(Afferente alle malattie da accumulo di lipidi - codice di esenzione
RCG080)**

Versione aggiornata al gennaio 2021

1. Introduzione	2
a. Definizione	2
b. Epidemiologia	2
2. Il PDTA	3
a. Criteri d'ingresso	3
b. Criteri di diagnosi	3
c. Criteri terapeutici	6
d. Monitoraggio	7
3. Aspetti assistenziali	8
4. Offerte Assistenziali Regione Piemonte e Valle d'Aosta (soggetto ad aggiornamento periodico)	9
5. Laboratori di diagnostica avanzata	9
6. Bibliografia	10

1. Introduzione

a. Definizione

La malattia di Gaucher (OMIM #230800) è una malattia rara multisistemica del metabolismo glicosfingolipidico ereditariamente trasmessa con modalità autosomica recessiva. Essa è determinata dal deficit dell'enzima glucocerebrosidasi (o beta-glucosidasi acida), la cui carenza comporta l'accumulo di glucosilceramide nei lisosomi dei macrofagi e dei monociti per mancata idrolisi del glucocerebroside in glucosio e ceramide (1-3).

Le cellule, infarcite di lipidi, note come cellule di Gaucher, sostituiscono le cellule sane normali in particolare nel midollo osseo, negli organi bersaglio (fegato e milza) e talvolta nel sistema nervoso determinandone la disfunzione.

La malattia è classicamente suddivisa in tre forme cliniche sulla base della presenza e della gravità del coinvolgimento neurologico:

- I. Tipo 1 non-neuronopatico, ovvero senza compromissione neurologica. Si tratta della forma più comune (95% dei casi), compatibile con la vita adulta, caratterizzata da epato-splenomegalia, pancitopenia, diatesi emorragica ed alterazioni ossee quali osteoporosi, fratture spontanee e difetti di crescita, secondarie all'infiltrazione del midollo osseo da parte delle cellule di Gaucher;
- II. Tipo 2 o neuronopatico acuto con esordio precoce e decorso rapidamente progressivo. I primi sintomi compaiono solitamente nei primi mesi di vita, con epatosplenomegalia, ritardo dello sviluppo psico-fisico e rapido e progressivo deterioramento neurologico che porta al decesso in genere entro il secondo anno di vita;
- III. Tipo 3 o neuronopatico cronico, con coinvolgimento neurologico a progressione lenta, compatibile con la sopravvivenza fino alla quinta-sesta decade ed oltre e coinvolgimento multisistemico.

All'esordio la sintomatologia è spesso aspecifica e raramente inquadrata correttamente nell'ipotesi di malattia di Gaucher, determinando un ritardo diagnostico e terapeutico.

In considerazione di quanto sopra esposto, nel 2013 si è costituito un Gruppo tecnico-scientifico di lavoro del Piemonte e della Valle d'Aosta per la malattia di Gaucher con lo scopo di definire idonei criteri diagnostici clinici, biumorali e strumentali, nonché di definire un percorso diagnostico terapeutico e assistenziale appropriato, sulla base della letteratura scientifica, delle linee guida nazionali ed internazionali, della buona pratica clinica.

In sintonia con altre iniziative simili, il gruppo di lavoro è costituito da professionisti operanti all'interno del Sistema Sanitario Nazionale, organizzati in un sistema in rete, capaci di produrre un'offerta di presa in carico multidisciplinare, adeguata ai diversi livelli di complessità di questi pazienti.

Tale rete ha come finalità non solo la corretta gestione dei pazienti con malattia di Gaucher, ma anche il censimento di nuovi e vecchi casi e la diffusione ai Medici di Medicina Generale e agli altri Specialisti coinvolti delle raccomandazioni contenute nel Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA), nonché la formazione del personale sanitario.

b. Epidemiologia

La prevalenza della malattia di Gaucher di tipo 1 è di circa 1:40.000/1:60.000 nella popolazione generale occidentale (4). La prevalenza della malattia di Gaucher di tipo 2 e 3 è inferiore a 1:100.000 (5).

2. Il PDTA

a. Criteri d'ingresso

Si tratta di una patologia multisistemica ad espressione variabile. In generale, questa malattia deve essere sospettata nei pazienti che presentano una epatomegalia e/o una splenomegalia, citopenia periferica (anemia, leucopenia e piastrinopenia), caratteristiche alterazioni ossee (deformità scheletriche, infarti ossei e osteonecrosi) con dolore osseo cronico o crisi ossee oppure ancora coinvolgimento del sistema nervoso centrale, ricontro di cellule di Gaucher alla biopsia osteomidollare, familiarità positiva.

Popolazione pediatrica

1. La malattia è nota nella famiglia.

La familiarità costituisce criterio d'ingresso; sono appropriati sia il test biochimico che genetico.

2. La malattia non è nota nella famiglia.

Questa è la situazione più frequente e complessa sul piano clinico in quanto la malattia di Gaucher non è la prima ipotesi diagnostica, specie nel bambino. Infatti, i sintomi clinici che più frequentemente portano per la prima volta un bambino con familiarità negativa (o con patologia familiare non diagnosticata) all'attenzione del medico per sospetta malattia di Gaucher sono: dolore scheletrico talora in forma di crisi acute in corso di accrescimento, ipoevolutismo somatico, pancitopenia, epato-splenomegalia, deformità scheletriche e, molto raramente, encefalopatia progressiva dell'infanzia.

Popolazione adulta

La malattia è nota nella famiglia.

I parenti dei probandi accertati rimarranno all'interno del PDTA fino ad esclusione della malattia o ne faranno permanentemente parte in caso di diagnosi accertata.

La malattia non è nota nella famiglia.

Per l'adulto, questa è la situazione più frequente. In questo caso, l'accesso al PDTA è appropriato in caso di citopenia periferica, epatosplenomegalia, crisi ossee, caratteristiche alterazioni ossee, riscontro delle tipiche cellule di Gaucher alla biopsia osteomidollare o segni di coinvolgimento del sistema nervoso.

b. Criteri di diagnosi

Esami di laboratorio essenziali per la diagnosi (Figura 1).

1. Analisi dell'attività della glucocerebrosidasi su leucociti. Il metodo più efficiente ed affidabile per la diagnosi di malattia di Gaucher è l'analisi dell'attività enzimatica della glucocerebrosidasi su leucociti o altre cellule mononucleate del sangue periferico o su fibroblasti in coltura. In condizioni fisiologiche i leucociti del sangue periferico hanno normale attività beta-glucosidasi mentre la loro capacità di scindere il glucosilceramide è notevolmente diminuita nei pazienti con malattia di Gaucher. Più recentemente si è affinato il dosaggio dell'attività enzimatica su spot di sangue. In caso di diagnosi prenatale, il dosaggio della glucocerebrosidasi può essere effettuato sulle cellule del liquido amniotico o dei villi coriali;
2. Al fine del completamento diagnostico è raccomandata l'analisi molecolare del gene GBA1, localizzato nel locus 1q21 del cromosoma 1;
3. Studio dei biomarcatori. La chitotriosidasi, la fosfatasi acida tartrato resistente e più recentemente la glucosil-sfingosina (Lyso-GL1), forma de-acetilata della glucosilceramide sono i biomarcatori più frequentemente utilizzati e sono di supporto al riscontro di un deficit d'attività della glucocerebrosidasi. La chitotriosidasi è prodotta in eccesso dai macrofagi attivati. La Lyso-GL1, invece, è prodotta dall'enzima ceramidasi acida tramite la deacetilazione della ceramide accumulata nei lisosomi patologici. Trattasi di un lipide più solubile in grado di fuoriuscire dai lisosomi ed entrare in circolo causando conseguenze sistemiche (6, 7). Oltre che in fase di diagnosi, chitotriosidasi e Lyso-GL1 devono essere dosate periodicamente nei pazienti sottoposti a terapia enzimatica sostitutiva nel corso del monitoraggio in quanto si abbassano significativamente in corso di trattamento. Entrambe possono essere dosate su spot di sangue.

Esami complementari:

Biopsia osteomidollare: lo studio istopatologico del midollo osseo con identificazione delle tipiche cellule di Gaucher (cellule mononucleate macrofagiche giganti con accumulo del metabolita glucosilceramide) permette la diagnosi istologica della malattia. Attualmente molte diagnosi di malattia di Gaucher vengono sospettate in seguito al riscontro di cellule di Gaucher alla lettura delle biopsie osteomidollari o di biopsie epatiche eseguite nel sospetto di malattie ematologiche o di patologie epatiche. In ogni caso, tale procedura non è necessaria ai fini diagnostici, in presenza di un corretto iter biochimico-molecolare di cui sopra. Il paziente dovrà essere informato dell'esistenza del registro MARARE, delle sue finalità e in particolare della rilevanza della registrazione sia per la esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria (pagamento del ticket) sia ai fini di un futuro trattamento. Qualora il paziente acconsenta, sarà inserito con scheda definitiva, codice RCG080, nel Registro MARARE da un operatore con le credenziali d'accesso al sistema informatico di registrazione.

Stadiazione della malattia

Una volta formulata la diagnosi, il paziente deve essere sottoposto ad approfondimenti clinici al fine di evidenziare in ogni singolo caso il coinvolgimento d'organo. Per la stadiazione iniziale della malattia il clinico si avvale di esami di laboratorio e strumentali.

1) Esami di laboratorio

- Assetto ematologico:
 - Emocromo con formula;
 - Quadro proteico elettroforetico, immunoglobuline sieriche, beta-2microglobulina;
 - PT, PTT, fibrinogeno e didimero.

- Funzionalità epatica:
AST, ALT, GGT, alfafetoproteina
- Assetto lipidico/metabolico:
colesterolo totale, HDL, LDL, glicemia
- Biomarcatori:
chitotriosidasi, Lyso-GL-1 e/o fosfatasi acida, ferritina
- In età pediatrica, controlli periodici clinici con misurazione di statura, peso e velocità di crescita.

2) Esami radiologici:

- RMN scheletrica (colonna, bacino e femori) e viscerale con misurazione volumetria epatica e splenica;
- ensitometria DEXA;
- ecografia addome completo con misurazione diametro epatico e splenico;
- ECG ed ecocardiogramma.

c. Criteri terapeutici

1. Terapia farmacologica:

TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA.

La terapia enzimatica sostitutiva costituisce oggi lo standard terapeutico di riferimento. Essa è praticata con un'infusione endovenosa periodica dell'enzima deficitario, prodotto mediante tecniche di ricombinazione del DNA. L'infusione viene generalmente effettuata ogni due settimane e il dosaggio deve essere personalizzato per ciascun paziente sulla base della situazione clinica individuale.

L'imiglucerasa ed il velaglucerasa sono i due farmaci attualmente disponibili. Nella maggior parte dei pazienti il dosaggio iniziale è 30-60 U/kg ogni 2 settimane sulla base della gravità all'esordio, riservando dosi iniziali più elevate ai pazienti a rischio maggiore (8, 9).

TERAPIA DI RIDUZIONE DEL SUBSTRATO.

Nei pazienti che non possono assumere la terapia enzimatica sostitutiva per allergia, ipersensibilità o difficoltà all'accesso venoso, si può ricorrere alla cosiddetta "terapia di riduzione del substrato" con l'iminozucchero miglustat (Zavesca) e più recentemente con l'iminozucchero eliglustat (Cerdelga). Queste molecole a basso peso molecolare sono assunte per via orale e determinano una inibizione della sintesi endogena del glucocerebroside. Il miglustat è indicato nelle forme lievi moderate di malattia di Gaucher (10, 11). L'eliglustat invece è, contrariamente al miglustat, un trattamento orale di prima linea a lungo termine ed è indicato per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Gaucher di tipo 1 (GD1).

Prima di iniziare il trattamento con Cerdelga è necessario determinare il genotipo di CYP2D6 dei pazienti, allo scopo di stabilire lo stato di metabolizzatore per CYP2D6. Infatti, l'eliglustat è indicato a dosaggi differenti nel trattamento dei pazienti che sono metabolizzatori lenti (poor metabolisers, PMs), metabolizzatori intermedi (intermediate metabolisers, IMs) o metabolizzatori estensivi (extensive metabolisers, EMs) per CYP2D6 (12, 13).

2. Terapia conservativa e delle complicanze

La terapia e la gestione del malato con una sintomatologia che esprime il coinvolgimento multi-organo richiedono un approccio multidisciplinare. La terapia conservativa deve essere personalizzata e si basa sulla valutazione dei problemi clinici emergenti o prioritari nel singolo paziente.

Indicazioni alla terapia enzimatica ed alla terapia di riduzione del substrato

La terapia enzimatica sostitutiva e la terapia di riduzione del substrato sono indicate nei pazienti con diagnosi confermata di malattia di Gaucher di tipo I ed in particolare nei soggetti che presentano anemia, trombocitopenia, visceromegalia (splenomegalia e/o epatomegalia) e malattia ossea. Per i pazienti candidati alla terapia orale con eliglustat è necessario effettuare l'analisi del gene CYP2D6. La scelta del tipo di terapia endovenosa o orale deve essere condivisa con il paziente sulla base del quadro clinico.

In categorie particolari di pazienti quali donne in gravidanza o allattamento, soggetti con malattia di Gaucher di tipo III, soggetti pediatrici di età inferiore ai 4 anni, la scelta del tipo e della posologia della terapia enzimatica sostitutiva deve essere effettuata sulla base di quanto espressamente indicato nelle caratteristiche di ogni singolo prodotto terapeutico.

d. Monitoraggio

Elenco degli esami/visite da proporre al paziente durante il follow-up clinico. La tabella sottostante fornisce l'elenco delle valutazioni laboratoristiche e strumentali da effettuare in corso di monitoraggio.

Esame/Procedura	Indicazioni
Visita e valutazione generale, rilievo di problemi correlati alla scuola o al lavoro, uso di farmaci, indici di crescita per i bambini.	Basale e annuale o ad intervalli maggiori, come da indicazioni del medico responsabile del PTDA (a seconda di età, condizioni cliniche, etc.).
Emocromo con formula (Hb, Plt, Reticolociti); Ferritina, chitotriosidasi, Lyso-GL1, AST, ALT, γGT, alfafetoproteina; Glicemia, TG, HDL, colesterolo totale; Analisi del gene CYP2D6	Basale e ogni 6 mesi o ad intervalli maggiori, come da indicazioni del medico responsabile del PTDA
Quadro proteico elettroforetico, immunoglobuline sieriche, B2 microglobulina PT, PTT, fibrinogeno Ecografia addominale	Basale, poi annuale o ad intervalli maggiori, previa valutazione clinica, ed in rapporto ai dati in basale.
RM addome e ossea Ecocardiogramma	Basale, poi annuale o ad intervalli maggiori, previa valutazione clinica, ed in rapporto ai dati in basale.
Densitometria ossea con DEXA	Basale ed ogni 5 anni in base alle indicazioni cliniche ed in rapporto ai dati in basale.

3. Aspetti assistenziali

Attivazione di percorsi di presa in carico del paziente cronico attraverso:

- coinvolgimento attivo del MMG o PLS;
- percorsi di continuità ospedale-territorio con attivazione del NOCC-NDCC per dimissione protette-cure domiciliari- riabilitazione;
- piani assistenziali dell'Unità di valutazione multidimensionale;
- attivazione percorsi di *transitional care* nel passaggio dall'età pediatrica all'età adulta.

Utilizzo di presidi/ausili/piani terapeutici: valutare, prescrivere, revisionare periodicamente:

- fornitura di presidi/ausili;
- piani terapeutici;
- prescrizione per NPD o NED.

Bisogni riabilitativi che necessitano di interventi fisioterapici, logopedici, cognitivi, neuropsicomotori, occupazionali: i piani riabilitativi personalizzati sono definiti in modo multidisciplinare in base alle esigenze del paziente. Nella definizione del piano di riabilitazione più adeguato al soggetto, deve essere preso in considerazione:

- Livello di adeguatezza del paziente e/o del caregiver nell'attuazione del progetto riabilitativo personalizzato;
- Frequenza e durata degli interventi riabilitativi: tali parametri variano a seconda della necessità del paziente e sono di norma effettuati sul territorio.
- La valutazione del bisogno e l'erogazione dei servizi sono in carico ai servizi territoriali (Neuropsichiatria infantile e fisiatria)

Bisogni assistenziali ed educativi che necessitano di interventi infermieristici specialistici: con particolare riferimento alla possibilità di garantire il diritto allo studio (DGR 50-7641 del 21/5/2014: "approvazione del protocollo di intesa fra l'USR per il Piemonte del MIUR e la regione Piemonte recante: Sinergie istituzionali per il diritto allo studio delle alunne e degli alunni affetti da patologie croniche che comportano bisogni speciali di salute in orario scolastico/formativo").

Fragilità/risorse sociali e previdenziali: prendere in considerazione i parametri sociali di fragilità/risorse sociali e previdenziali, con specifico riferimento a:

- Rete familiare, informale e istituzionale;
- abitazione/territorio;
- condizioni economiche e diritti esigibili;
- esenzioni dalla spesa sanitaria: in fase diagnostica utilizzare R99, a diagnosi confermata utilizzare quella specifica parziale o totale a seconda della malattia di base e della gravità del quadro clinico (RCG080);
- richiesta di invalidità civile (che prevede in alcuni casi l'erogazione di un diritto economico) e dei diritti previsti dalla L. 104/92 per il paziente o i suoi caregiver.

4. Offerte Assistenziali Regione Piemonte e Valle d'Aosta (soggetto ad aggiornamento periodico)

- SC Pediatria - Presidio "Ospedale Infantile Regina Margherita" - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Piazza Polonia 94, Torino, tel. 011.3135363;
- Centro Multidisciplinare di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare, Ospedale S.G. Bosco, Torino, tel. 011.2402056;
- Divisione di Medicina Interna, Ospedale Martini Nuovo, via Tofane 71, Torino, tel. 011.7095356;
- Divisione di Ematologia, Ospedale SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria. Tel. 0131.206262, 206440;
- Divisione di Medicina Interna, Ospedale degli Infermi Rivoli. Tel. 011/9551357;
- Divisione di Medicina Interna, Ospedale di Moncalieri. Tel. 011/6930226, 568;
- Divisione di Medicina Interna, Ospedale di Asti. Tel. 0141/488301, 486301.

5. Laboratori di diagnostica avanzata

- Laboratorio di Biochimica Clinica (Baldi e Riberi) Ospedale Molinette, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, corso Bramante 88, Torino. Tel. 011-6337240;
- SCdU Immunogenetica e Biologia dei Trapianti;
- Radiodiagnostica del CTO, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, via Zuretti 29. Tel. 011/6933.369.

6. Bibliografia

1. Grabowski G, Kolodny E, Weinreb N, Rosenbloom B, Prakash-Cheng A, Kaplan P, Charrow J, Pastores G, Mistry P. In: *The Online Metabolic and Molecular Basis of Inherited Metabolic Disease*. Scriver C, Beaudet A, Valle D, Slye W, editor. New York: McGraw-Hill Publishers; 2010. Gaucher Disease: Phenotypic and Genetic Variation.
2. Sidransky E. Heterozygosity for a Mendelian disorder as a risk factor for complex disease. *Clin Genet*. 2006;70(4):275-282.
3. Lo SM, Choi M, Liu J, Jain D, Boot RG, Kallemeijn WW, Aerts JM, Pashankar F, Kupfer GM, Mane S, Lifton RP, Mistry PK. Phenotype diversity in type 1 Gaucher disease: discovering the genetic basis of Gaucher disease/hematologic malignancy phenotype by individual genome analysis. *Blood*. 2012;119(20):4731-4740.
4. Wang RY(1), Bodamer OA, Watson MS, Wilcox WR; ACMG Work Group on Diagnostic Confirmation of Lysosomal Storage Diseases. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genet Med*. 2011 May;13(5):457-84.
5. Bennett LL(1), Mohan D. Gaucher disease and its treatment options. *Ann Pharmacother*. 2013 Sep;47(9):1182-93.
6. Vagishwari Murugesan, Wei-Lien Chuang, Jun Liu, Andrew Lischuk, Katherine Kacena, Haiqun Lin, Gregory M Pastores, Ruhua Yang, Joan Keutzer, Kate Zhang, Pramod K Mistry. Glucosylsphingosine is a key Biomarker of Gaucher Disease. *Am J Hematol* 2016 Nov; 91(11): 1082-1089.
7. Noa Hurvitz, Tama Dinur, Michal Becker-Cohen, Claudia Cozma, Marina Hovakimyan, Sebastian Oppermann, Laura Demuth, Arndt Rolfs, Aya Abramov, Ari Zimran, Shoshana Revel-Vilk. Glucosylsphingosine (lyso-Gb1) as a Biomarker for Monitoring Treated and Untreated Children with Gaucher Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun; 20(12): 3033.
8. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P et al (2005) Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med* 7:105-110.
9. Cappellini MD, Castelli R, Cassinerio E et al (2006) Gaucher disease -Pathophysiology and management of adult patients. Business briefing: European Pharmacotherapy.
10. Futerman AH, Zimran A (2007) Gaucher disease. Taylor and Francis Group, New York.
11. Elstein D, Hollak C, Aerts JM et al (2004) Sustained therapeutic effects of oral miglustat in type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 27:757-766.
12. Elena Lukina, Nora Watman, Marta Dragosky, Heather Lau, Elsa Avila Arreguin, Hanna Rosenbaum, Ari Zimran, Meredith C. Foster, Sebastiaan J. M. Gaemers, M. Judith Peterschmitt. Outcomes after 8 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: Final results from the Phase 2 trial. *Am J Hematol*. 2019 Jan; 94(1): 29-38.
13. Pramod K. Mistry, Elena Lukina, Hadhami Ben Turkia, Suma P. Shankar, Hagit Baris, Marwan Ghosn, Atul Mehta, Seymour Packman, Gregory Pastores, Milan Petakov, Sarit Assouline, Manisha Balwani, Sumita Danda, Evgueniy Hadjiev, Andres Ortega, Sebastiaan J. M. Gaemers, Regina Tayag, M. Judith Peterschmitt. Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial. *Am J Hematol*. 2017 Nov; 92(11): 1170-1176.

FIGURA 1

ALGORITMO DIAGNOSTICO DELLA MALATTIA DI GAUCHER

