



Insieme sulle tracce delle malattie di Fabry, Gaucher e sindrome di Hunter

MALATTIA DI GAUCHER



CHE COS'È

La **Malattia di Gaucher**, identificata per la prima volta nel 1882 dal medico francese **Philippe Charles Ernest Gaucher**, è una **patologia genetica rara da accumulo lisosomiale**.¹

EZIOPATOLOGIA

La malattia di Gaucher deriva da una **mancanza** di β -glucocerebrosidasi, **un enzima** coinvolto nella biochimica lisosomiale, che porta all'accumulo del substrato, la glucosilceramide.

Le cellule colpite sono i **macrofagi**, che hanno un ruolo molto importante nell'eliminazione di materiale di scarto come i globuli rossi e bianchi, che hanno una breve emivita.

In un **individuo sano**, quando un macrofago ingloba il materiale di queste cellule morte, i detriti vengono raccolti nei lisosomi e gli enzimi lisosomiali degradano il materiale.

In un **individuo con una carenza di enzimi lisosomiali**, la degradazione non avviene e si verifica invece accumulo di substrato all'interno dei lisosomi.

L'accumulo di substrato porta al danno d'organo, principalmente nella malattia di tipo I, che si manifesta con un ingrossamento del fegato e spesso ingrossamento importante della milza.¹



Insieme sulle tracce delle malattie di Fabry, Gaucher e sindrome di Hunter

MALATTIA DI GAUCHER

TRASMISSIONE

La malattia di Gaucher di tipo 1 è una malattia da accumulo lisosomiale autosomica recessiva causata da mutazioni nel gene GBA (glucosilceramidasi beta) che determinano la carenza dell'enzima β -glucosidasi.²

La malattia di Gaucher di tipo 1 è una malattia da accumulo lisosomiale autosomica recessiva causata da mutazioni nel gene GBA (glucosilceramidasi beta) che determinano la carenza dell'enzima β -glucosidasi.²

SEGNI E SINTOMI

La patologia è caratterizzata da espressione clinica a severità variabile, anche tra fratelli con lo stesso genotipo.

Attualmente viene **classificata** in 3 forme cliniche:



non neuropatica



neuropatica acuta



neuropatica cronica.³



Insieme sulle tracce delle malattie di Fabry, Gaucher e sindrome di Hunter

MALATTIA DI GAUCHER

Le manifestazioni cliniche più caratteristiche nell'adulto coinvolgono:

Addome

L'accumulo di cellule di Gaucher all'interno del fegato e della milza determinano rispettivamente epatomegalia e splenomegalia.³

Apparato digerente

Diarrea e mal assorbimento.³

Cuore

Calcificazione delle arterie cardiache e alterazioni della contrattilità.³

Cute

Pigmentazione brunastra su viso e gambe.³

Metabolismo

Astenia, affaticamento, pienezza gastrica postprandiale, disturbi nutrizionali e arresto della crescita.³

Polmoni

Malattia interstiziale o vasculopatia polmonare causa di ipertensione polmonare.³

Reni

Vari gradi di proteinuria con o senza insufficienza renale.³

Sangue

L'ipersplenismo si manifesta generalmente con trombocitopenia, anemia e, in misura minore, leucopenia.³

Sistema nervoso

Nella malattia di Gaucher di tipo II e III si verificano anche alterazioni neurologiche con l'aprassia oculomotoria che rappresenta la principale alterazione neurologica. Per il tipo II in particolare, la prospettiva di vita è estremamente negativa.¹

Sistema Scheletrico

L'infiltrazione del midollo osseo da parte delle cellule di Gaucher porta a alterazioni graduali nell'osso, che possono portare a dolore osseo cronico, osteopenia, infarto osseo, osteonecrosi, fratture patologiche, lesioni litiche e deformità ossee.³



Insieme sulle tracce delle malattie di Fabry, Gaucher e sindrome di Hunter

MALATTIA DI GAUCHER

Incidenza e tipi della Malattia di Gaucher (GD - Gaucher Disease)

È possibile distinguere principalmente 3 varianti:

Malattia di tipo I

(Cronica - Non neuropatica)

La GD non neuropatica (tipo 1) è il tipo **più frequente** e rappresenta il **95% dei casi**.

La sua incidenza varia da 1:20.000 a 1:200.000 nella popolazione generale, raggiungendo 1:400-1:600 tra gli ebrei ashkenaziti. Il tipo 1 colpisce bambini e adulti di ogni età e le manifestazioni cliniche tipiche includono epatomegalia, splenomegalia, anemia, trombocitopenia e malattia ossea. La progressione della malattia varia e la sopravvivenza può essere normale a seconda della gravità delle complicanze.³

Malattia di tipo II

(Acuta - Neuropatica)

La forma neuropatica acuta (tipo 2) si verifica **in meno di 1 su 100.000** persone e in genere colpisce i neonati di 4-5 mesi di età, compromettendo il cervello, la milza, il fegato e i polmoni. Il quadro neurologico è grave, con coinvolgimento bulbare (stridore, strabismo convergente, difficoltà nella deglutizione) e piramidale (opistotono, cefalea) e potrebbe presentare un ritardo nello sviluppo neuropsicomotorio. L'evoluzione è rapida e porta alla morte entro i primi 2 anni di vita, di solito per insufficienza polmonare.³

Malattia di tipo III

(Subacuta - Neuropatica)

L'incidenza della forma neuropatica subacuta (tipo 3) è inferiore a 1 su 100.000.

La distribuzione della GD di tipo 3 predomina in alcune regioni geografiche, come la Svezia settentrionale. Gli individui con GD di tipo 3 possono manifestare precocemente affezioni sistemiche simili a quelle del tipo 1, e il quadro neurologico può manifestarsi a qualsiasi età, presentando crisi convulsive, atassia, paralisi oculare orizzontale sopranucleare o demenza.

I pazienti con il tipo 3 potrebbero avere un coinvolgimento neurologico minimo, limitato all'alterazione del movimento oculare, altri evolvono con aprassia oculo-motoria, discreta organomegalia, opacità della cornea e malattia delle valvole cardiache con calcificazione progressiva. Quest'ultimo gruppo di pazienti spesso sopravvive solo fino alla seconda o terza decade di vita.³



Insieme sulle tracce delle malattie di Fabry, Gaucher e sindrome di Hunter

MALATTIA DI GAUCHER

Diagnosi

La diagnosi differenziale deve essere eseguita con le patologie che presentano manifestazioni cliniche simili.³

La diagnosi definitiva richiede la conferma mediante il dosaggio dell'enzima acido beta-glucosidasi nei leucociti o nei fibroblasti.³

Una diagnosi pre-clinica può essere ottenuta tramite NBS (Newborn Screening), test prenatali, test familiari e screening dei portatori.⁴

Per ogni ulteriore informazione relativa a questa patologia è possibile contattare l'**Associazione Italiana Gaucher – AIG Onlus. - www.gaucheritalia.org**

Riferimenti bibliografici

1. Mehta, Atul. "Epidemiology and natural history of Gaucher's disease." European journal of internal medicine vol. 17 Suppl (2006): S2-5. doi:10.1016/j.ejim.2006.07.005
2. Motta, Irene et al. "Predicting the probability of Gaucher disease in subjects with splenomegaly and thrombocytopenia." Scientific reports vol. 11,1 2594. 28 Jan. 2021, doi:10.1038/s41598-021-82296-z
3. Martins AM et al. Recommendations on diagnosis, treatment, and monitoring of Gaucher disease. J Pediatrics 2009; 155(4Suppl): S10-S18
4. Daykin EC. Mol Genet Metab. 2021 Jan 9; S1096-7192(21)00003-2

C-ANPROM/IT/GAUD/0071