

**IX Incontro Annuale
La Malattia di Gaucher
Genova, Novembre 2013**

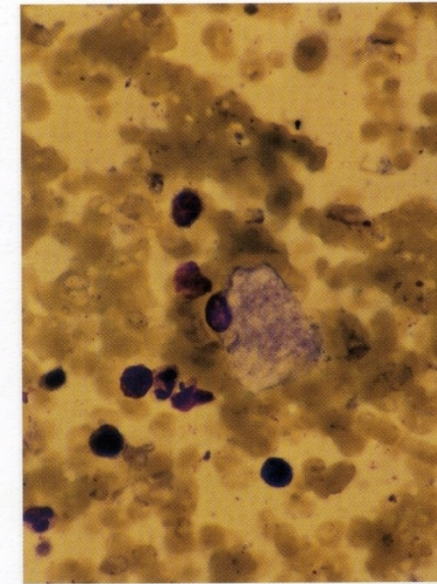
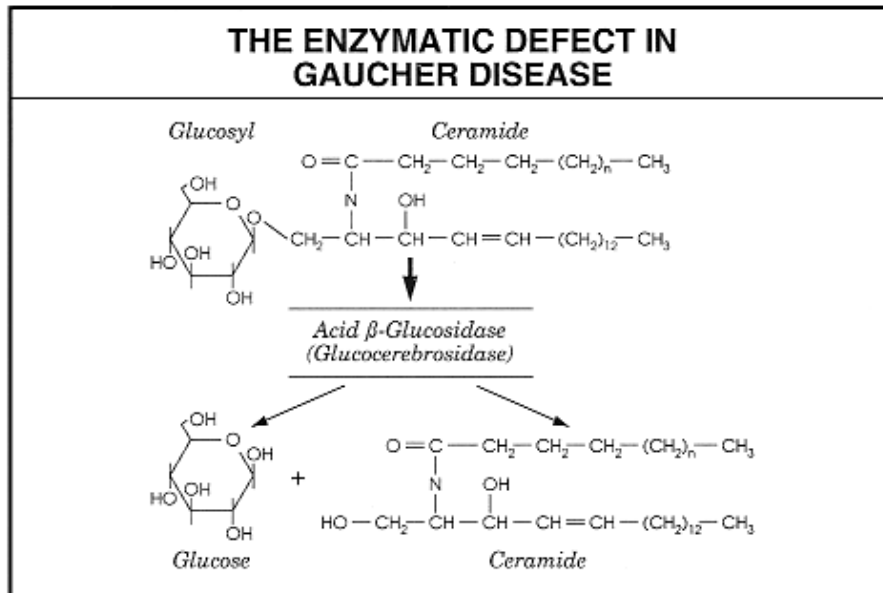
Cirrosi epatica e colelitiasi: complicanze rare o non rare della malattia di Gaucher?

Francesca Carubbi

Professore Associato

Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

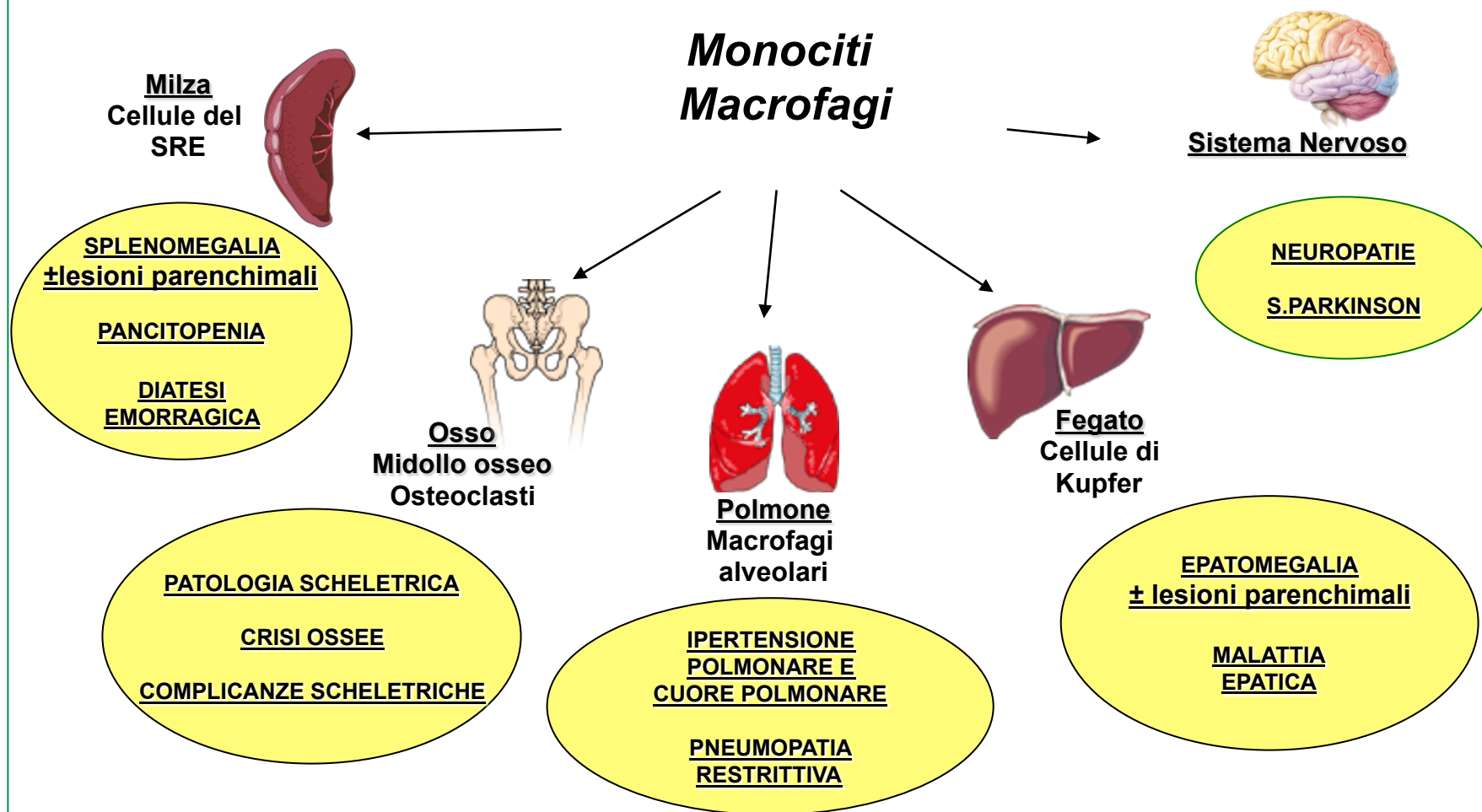


Malattia di Gaucher

lipidosi monocito-macrofagica

- **patologia metabolica da accumulo di gluco-cerebrosidi**
- **malattia "infiammatoria cronica" con attivazione cronica macrofagica**
(*aumento di IL-1β; IL-6, TNF-α, recettore solubile IL-2*)

Il gluco-cerebroside si accumula all'interno delle cellule del sistema reticolo endoteliale in vari tessuti e organi, provocando le manifestazioni cliniche.



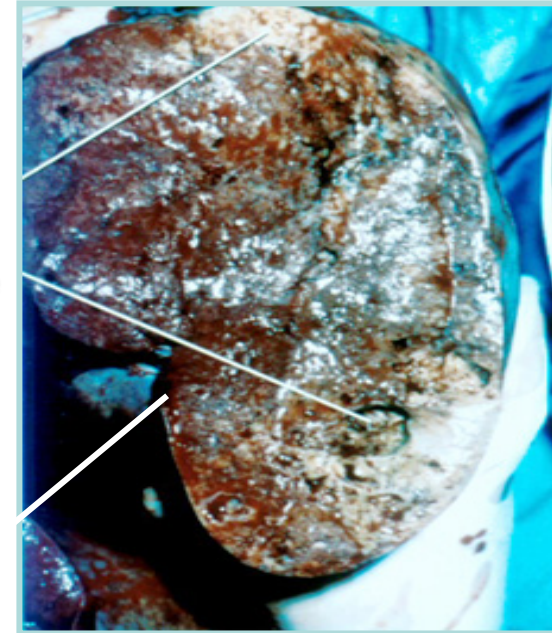
Qualità della vita insoddisfacente, morbilità elevata

M. di Gaucher

Accumulo splenico

- **Splenomegalia:** 300-10.000 cc
- Ipersplenismo, infarto, fibrosi
- calcificazioni, noduli.

Cicatrici fibrotiche
Infarti recenti

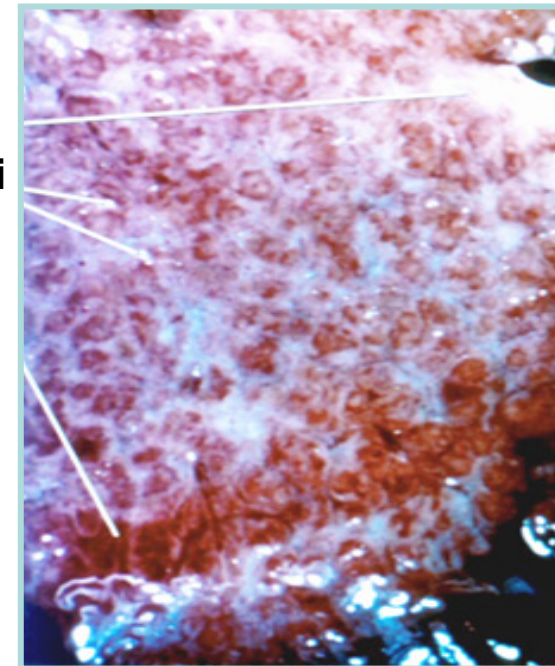


Accumulo epatico

in **cellule di Kupfer**, non negli epatociti

- **Epatomegalia:** 1,5 -10 volte v.n.
- noduli, iperplasia nodulare,
- fibrosi e/o cirrosi, ipertensione portale,
- insufficienza epatica, epatocarcinoma
- colelitiasi

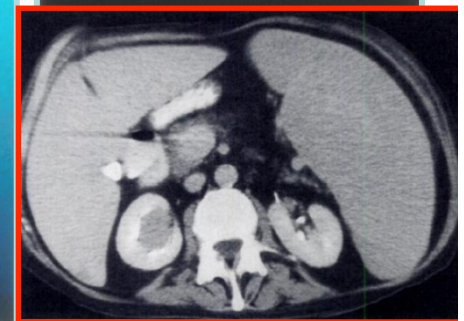
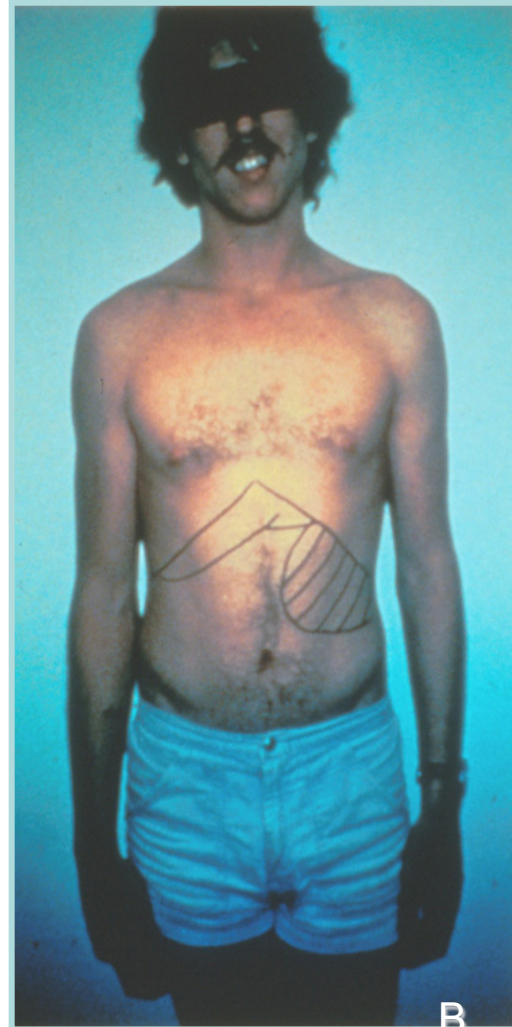
Fibrosi



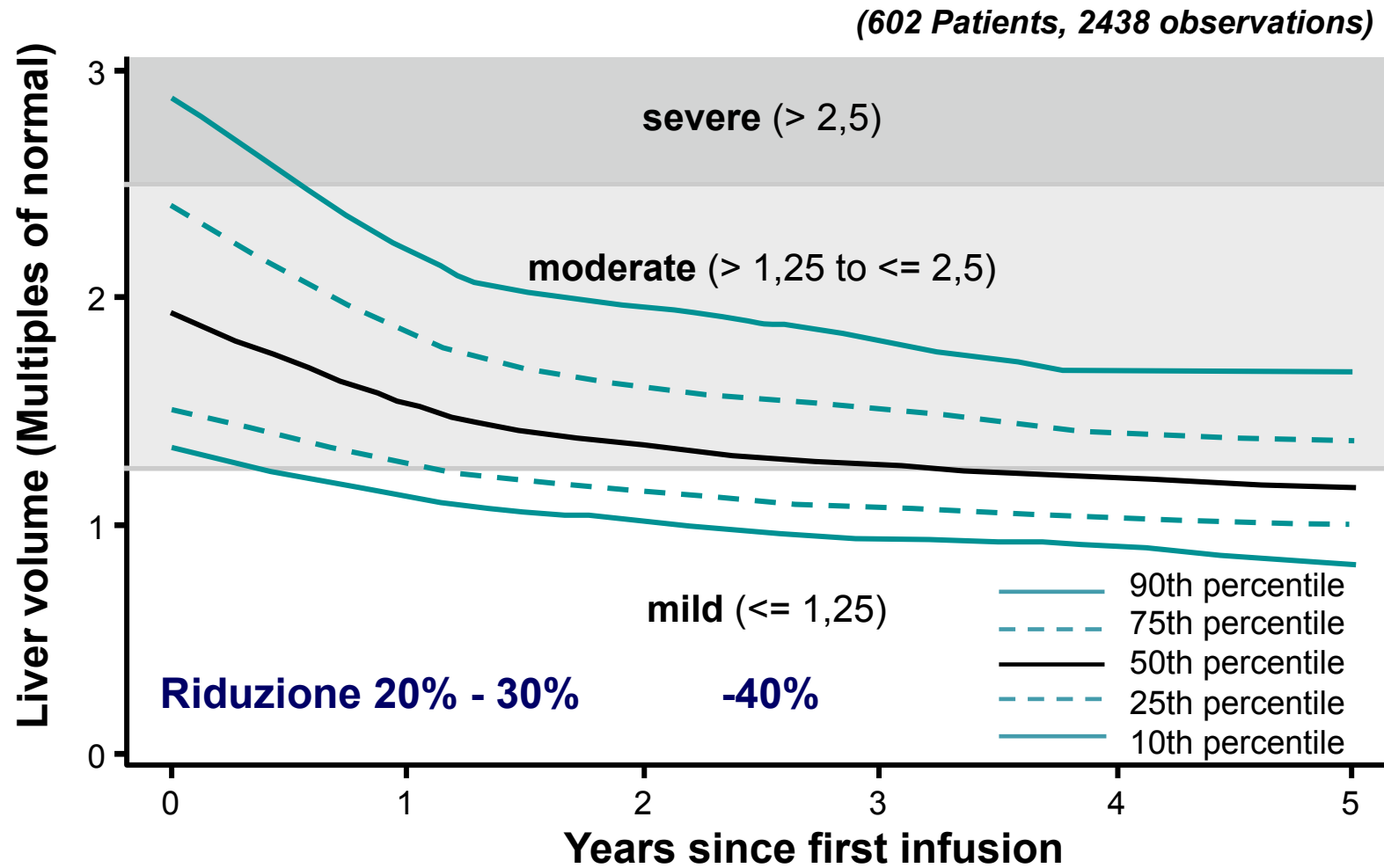
Malattia di Gaucher tipo 1

Fenotipo dell'adulto

- Epto-splenomegalia
- Piastrinopenia
- Anemia, emorragie
- Malattia ossea, dolore osseo
- Crisi di dolore osseo
- Gammopatie monoclonali
- Iperferritinemia
- Rischio di mieloma multiplo
- Parkinsonismi, m.di Parkinson
- Colelitiasi, epatopatie



Response to enzyme replacement therapy – Liver volume



Gaucher Registry 2010 Annual Report

Data included are regarding response on Ceredase™ and/ or Cerezyme® therapy

Malattia di Gaucher: malattia epatica

L'epatomegalia e la splenomegalia sono manifestazioni molto frequenti (in circa 88% dei pazienti) e sono spesso reversibili con terapia specifica. Circa 86% dei pazienti in terapia può ridurre nel tempo il volume epatico fino a < 1,25 volte i valori normali.

La risposta terapeutica non è lineare.

E' difficile ridurre la visceromegalia se :

la epatomegalia è severa prima della terapia,

è presente fibrosi epatica

il paziente è splenectomizzato.

Weinreb, Am J Med 2003, 113, 112

Report of the Spanish Gaucher's Disease Registry (114 patients)

"The most prevalent clinical feature was organomegaly (95.6%).

Hepatomegaly in 85.9% of the 114 patients and in 90.4% of children.

Only 3 patients among 149 type 1 Gaucher disease patients had clinical signs of liver cirrhosis: liver cirrhosis represents an infrequent complication."

Giraldo, Haematologica 2000; 85:792-799

Long term liver complications associated with GD

Hepatic lipid infiltration: hepatomegaly

fibrosis and cirrhosis

Lachmann Rh et al, 2000. QJM 93: 237–2446

hepatocellular carcinoma (HCC) occurrence among GD patients

Breiden-Langen, 1991 Leber Magen Darm 21:126

Erjavec Z, 1999 Oncol 10: 243

Lee RE, 1982 Prog Clin Biol Res 95: 177–217

de Fost M, 2006 Blood Cells Mol Dis 36: 53–58

Taddei TH, 2009 Am J Hematol 84: 208–214

Xu R, 2005 Semin Liver Dis 25: 226–229

Zimran A, 2005 Blood Cells Mol Dis 34: 197–200

Rosenbloom et al 2005 Blood 105: 4569-72

One cohort study: **the risk of developing HCC was increased in GD patients, suggesting splenectomy as a risk factor for the development of HCC**

de Fost M. et al 2006, Blood Cells Mol Dis 36:53–588

High prevalence of Gallstones in GD1 Patients

	Total	NIH series	Rambam series
Total patients	146	66	80
Total with gallstones	37	21	16
%	25	32	20
Females with gallstones	26	15	11
Males with gallstones	11	6	5
Mean age at diagnosis of GD	32	25	41
Mean age when gallstones noted (years)	42	39	47

GD females over age of forty are at **increased risk of cholelithiasis**.

Several factors associated with the development of cholesterol gallstones: **anemia, prior splenectomy, increased biliary excretion of glucosylceramide and hepatic disease.**

Perche' la diagnosi e il trattamento precoce del paziente con malattia di Gaucher tipo I ?

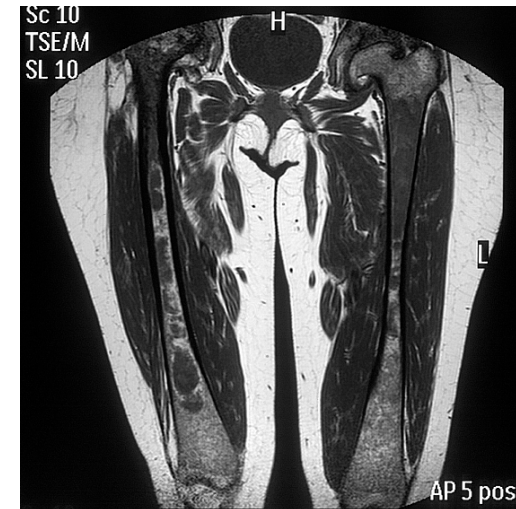
- Per ridurre la visceromegalia e curare le alterazioni ematologiche
- Per prevenire le patologie d'organo: l'osteopatia, l'osteonecrosi, le epatopatie
- Per migliorare la qualità della vita



Prima della terapia ERT



post-ERT



Type 1 Gaucher's disease : therapeutic challenges

- M. di Parkinson correlato a M. di Gaucher
- Iperensione Polmonare
- Grave malattia ossea: osteonecrosi /osteoporosi
- Sindrome epatopolmonare
- Insulinoresistenza, Incremento ponderale
- Epatopatia cronica, Cirrosi epatica
- NAFLD
- Rischio cardiovascolare aumentato
- Diatesi trombofila

EPATO- SPLENOMEGALIA

In pazienti con transaminasi sieriche elevate e visceromegalia, in caso di splenomegalia con piastrinopenia e/o anemia occorre considerare, tra le possibili cause di malattia, anche

le malattie metaboliche lisosomiali.

Molte delle malattie metaboliche lisosomiali hanno manifestazioni epatiche; le più frequenti nei pazienti adulti sono:

Malattia di Gaucher

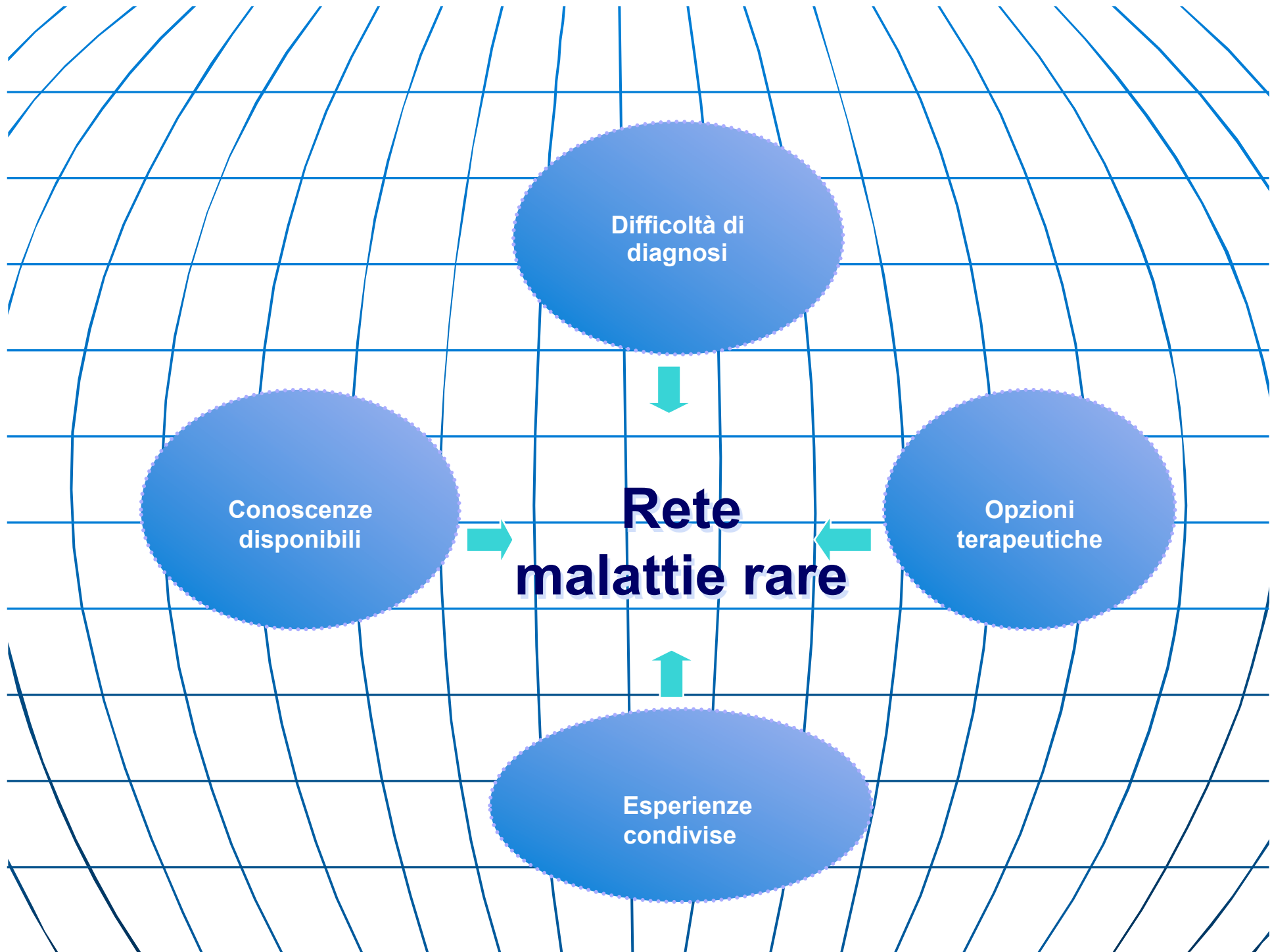
Malattia da accumulo di esteri del colesterolo (CESD)

Malattia di Niemann-Pick

Un incremento della chitotriosidasi plasmatica dovrebbe indirizzare verso una malattia da accumulo lisosomiale.

Vom Dahl, Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010 , 24:619-28

Niederau, Hepatogastroenterology. 2000 , 47:984-97



Malattie rare: ruolo del medico

Conoscere, per saper riconoscere e curare

- **Conoscere:**
 - cultura, metodologia, aggiornamento
- **Saper riconoscere**
 - non accontentarsi di curare i sintomi del paziente
 - metodologia diagnostica corretta
 - approfondire, per curare in modo appropriato
- **Curare**
 - farmaci, nuove terapie, gestione delle cure
 - nessuna terapia disponibile: terapie di supporto al paziente
 - gestire il paziente accompagnandolo lungo tutto il decorso della malattia

«CARE»

PASSIONE

RESPONSABILITA'