

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

Malattia di Gaucher: perché la misdiagnosi è così frequente? Il ruolo dell'ematologo

Gaetano Giuffrida

Divisione Clinicizzata di Ematologia con Trapianto di Midollo Osseo
Responsabile Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione,
Diagnosi e Cura delle Malattie Rare
AOU "Policlinico-Vittorio Emanuele", Catania

MALATTIA DI GAUCHER

In the pursuit of a diagnosis, 90% of patients with Gaucher disease will see a hematologist.

Hematologists are the specialists with the greatest opportunity to diagnose and treat patients with Gaucher disease.

Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, et al. Gaucher Disease: Recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. Ach Intern Med. 1998;158:1754-1760.

MALATTIA DI GAUCHER

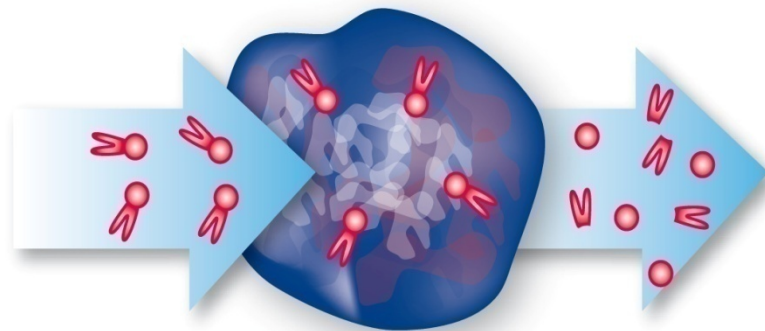
- È la forma più comune di sfingolipidosi
- Malattia ubiquitaria, a trasmissione autosomica recessiva, dovuta a carenza di **beta-glucoerebrosidasi lisosomiale** (1964)
 - enzima responsabile del catabolismo del glucosilceramide in glucosio e ceramide
- Ciò determina l'accumulo di glucosilceramide, proveniente in massima parte dal normale turnover di eritrociti e leucociti circolanti, nel sistema reticoloendoteliale degli organi in cui esso è maggiormente rappresentato



Philippe Charles Ernest Gaucher-1882

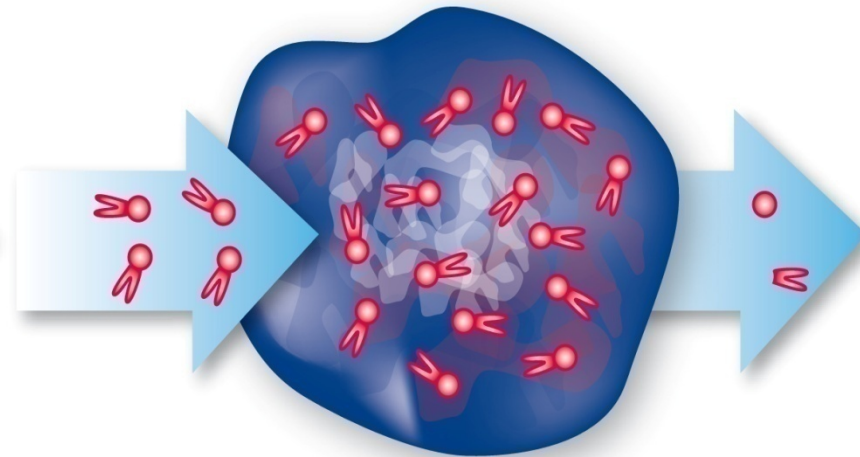
Il metabolismo della Glucosilceramide nei lisosomi dei macrofagi

Lisosoma Normale



Normale catabolismo di glucosilceramide a glucosio + ceramide

Lisosoma nella Malattia di Gaucher



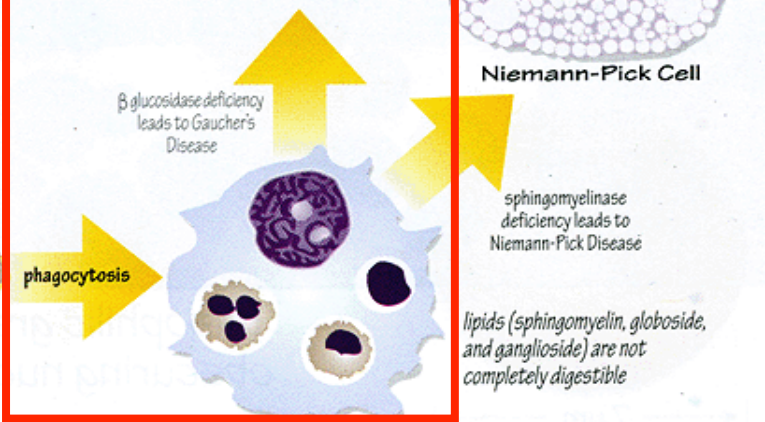
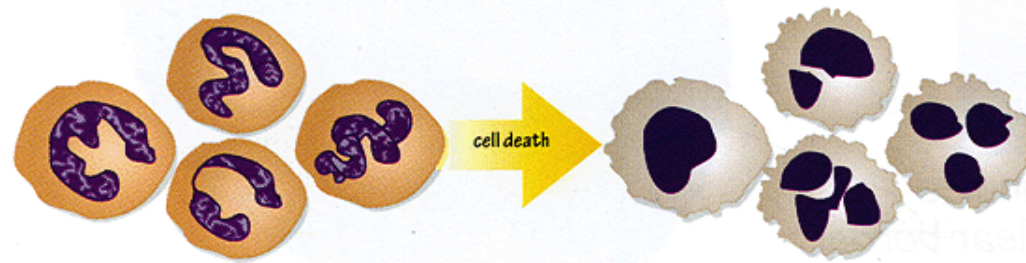
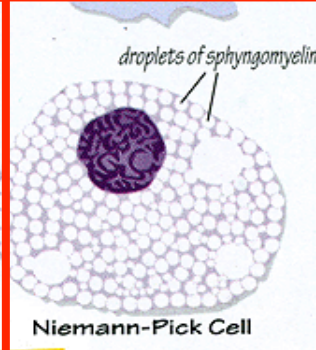
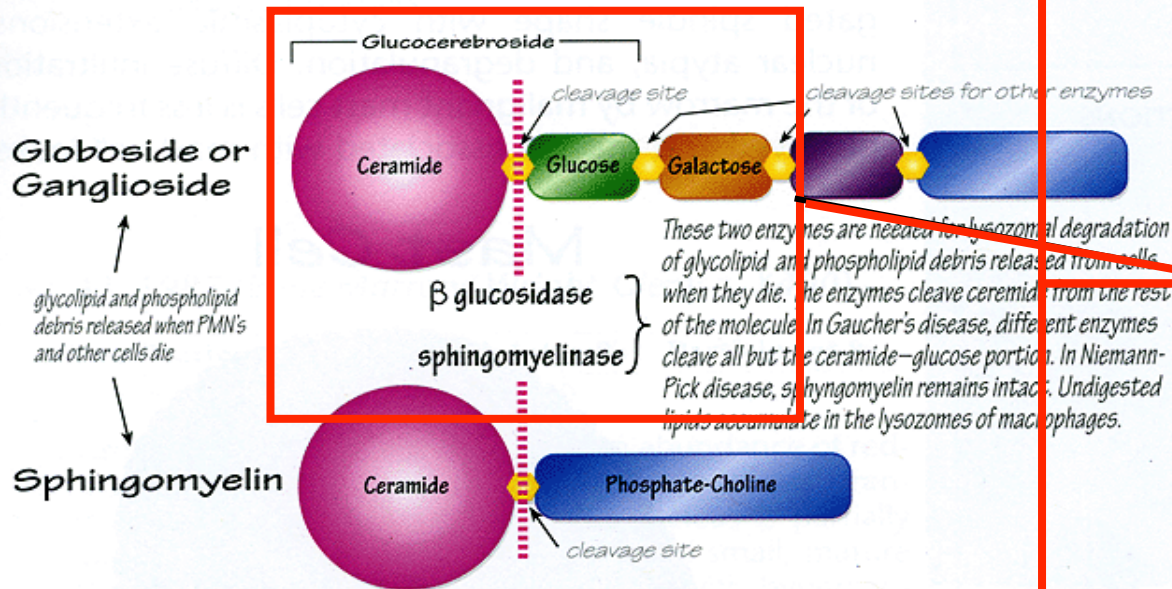
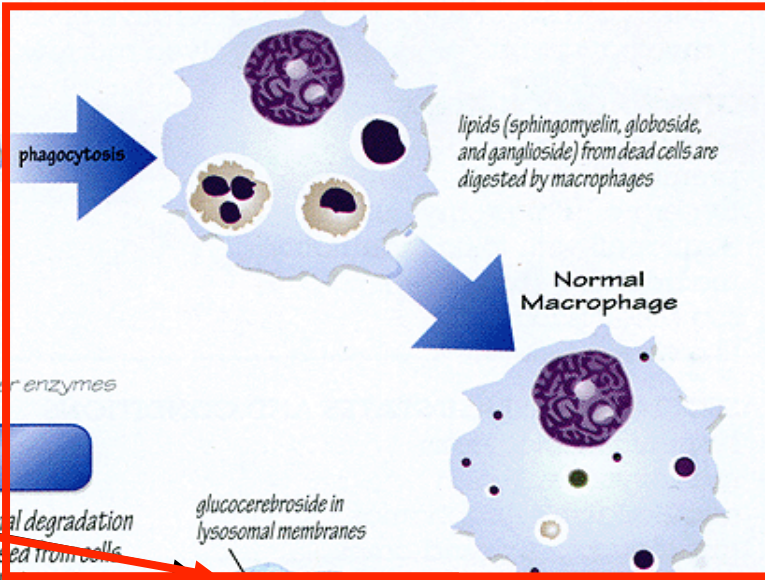
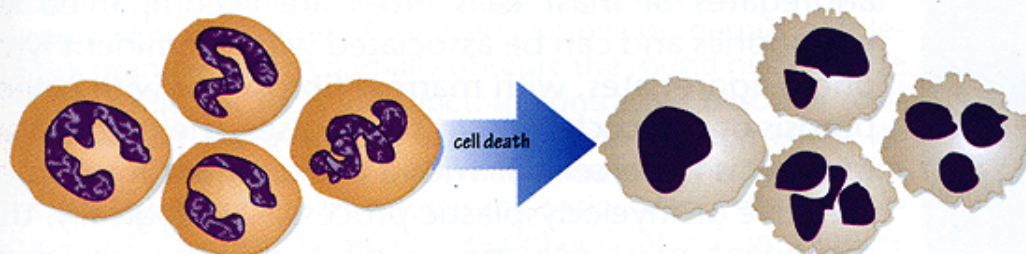
Accumulo di glucosilceramide dovuto a ridotta catabolizzazione a glucosio + ceramide

 = glucosilceramide

 = glucosio

 = ceramide

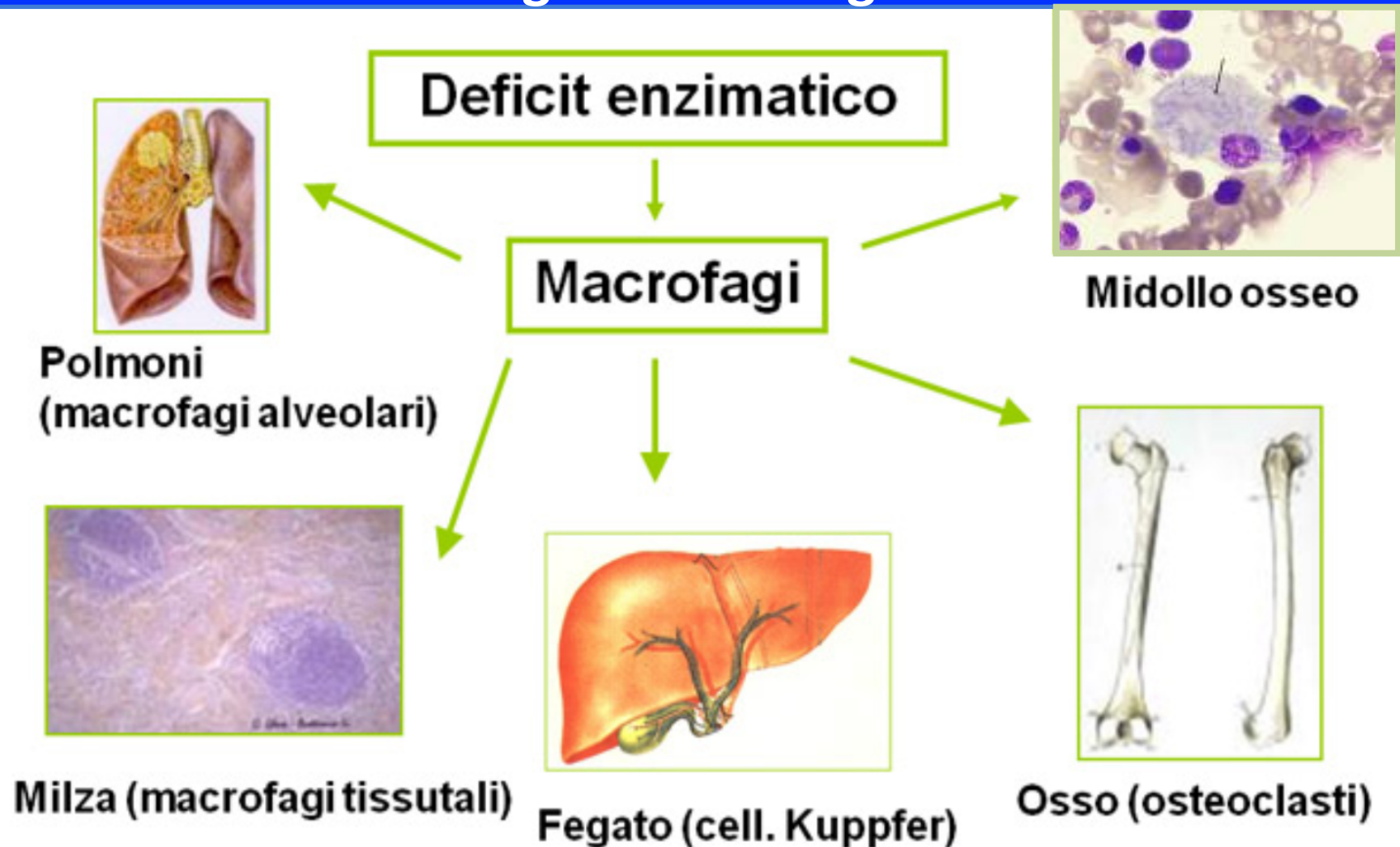
NORMAL CELL BREAKDOWN AND DIGESTION BY MACROPHAGES



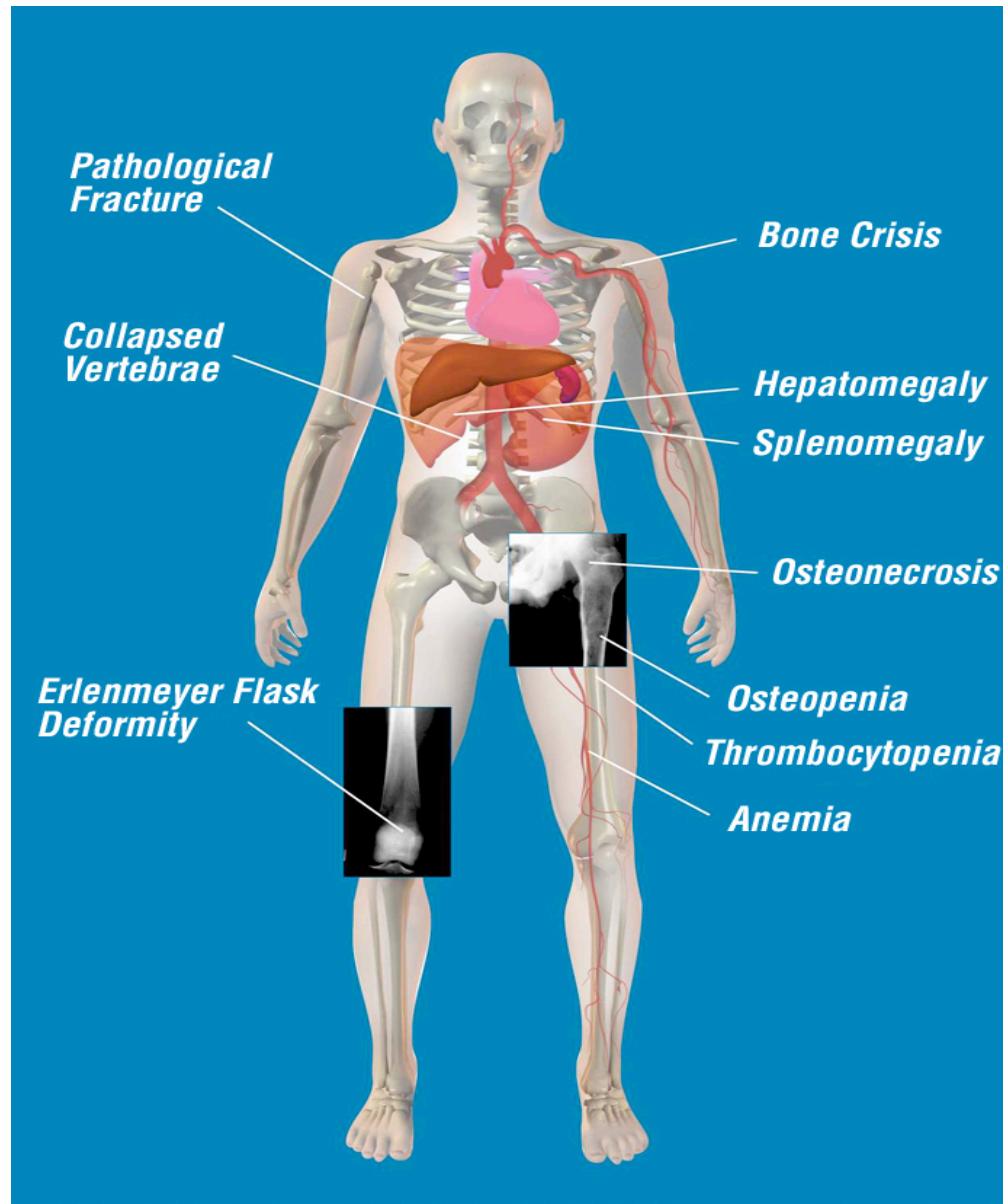
ACCUMULATION OF UNDIGESTIBLE LIPIDS DUE TO ENZYME DEFICIENCY

The Pathophysiology of Gaucher Disease

Coinvolgimento d'organo



Le manifestazioni cliniche riflettono i siti cellulari di accumulo del substrato

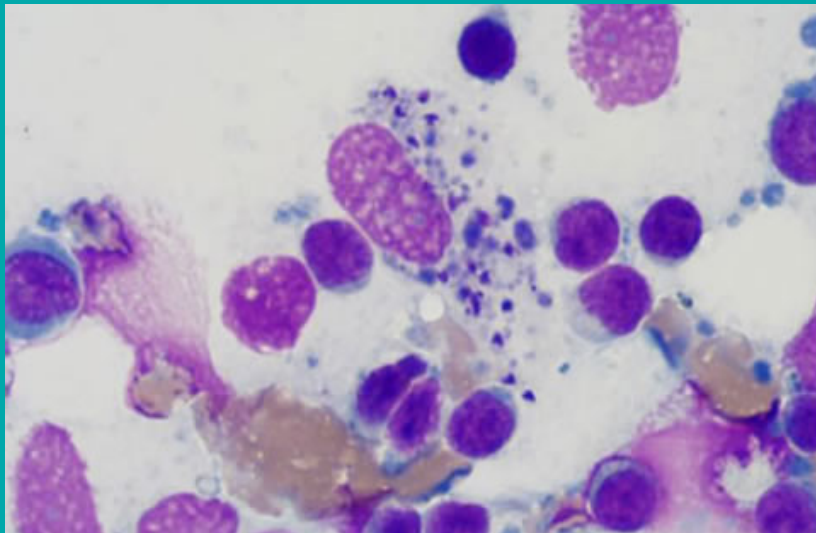


The Pathophysiology of Gaucher Disease

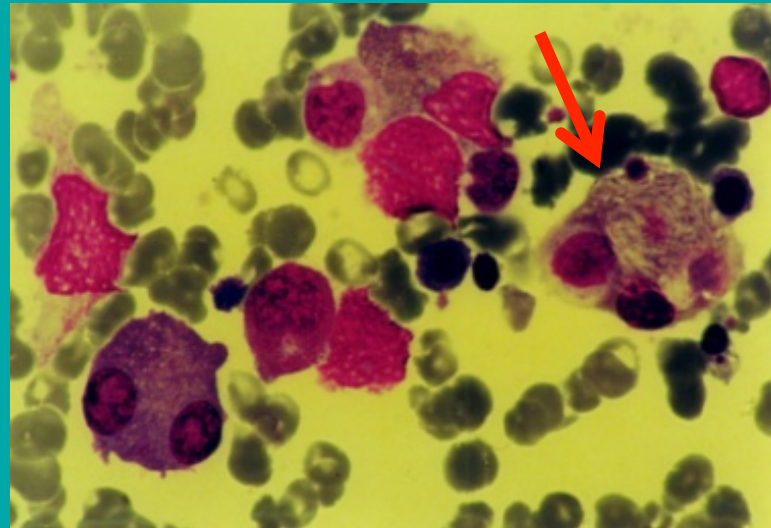
Le cellule di Gaucher sono macrofagi (cellule monocitarie) infarciti di glucocerebroside non completamente degradato nei lisosomi

All'ingrandimento si presentano con un citoplasma di tipo fibrillare (aspetto a "carta crespata") e con il nucleo spostato in modo anomalo

Cellula normale



Cellula di Gaucher



MALATTIA DI GAUCHER TIPO I

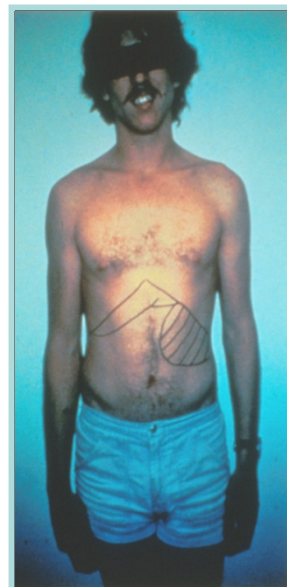
- **E' la forma più frequente** (*incidenza pari a 1 su 40.000-60.000, Ashkenazi 1:450*)
- **Comprende più dell'90% dei casi**

Spiccata Eterogeneità

- *Genotipo*
- *Fenotipo*
- *Età a cui viene generalmente diagnosticata la malattia (0-80)*



Young Severe



**mild disease
expression**



**significant bone
involvement**



**Asymptomatic
80-Year-Old Male**

Gaucher Disease

Chronic, Heterogeneous Disorder

- Heterogeneity between patients having the same type:
 - Different genotype
 - Same genotype
- Heterogeneity within the same patient
 - Severity among affected organ systems
 - Rate of progression or response to treatment among disease compartments

Gaucher Disease

Chronic, Heterogeneous Disorder

- Pazienti giovani-adulti che giungono in prima battuta dall'internista o dall'ematologo
- Pazienti che giungono all'osservazione dell'ortopedico o del reumatologo
- Pazienti che giungono all'osservazione del neurologo
- Pazienti che giungono all'osservazione dei pediatri

MALATTIA DI GAUCHER TIPO I

- Il sospetto diagnostico è essenzialmente clinico
- I sintomi iniziali possono essere talmente aspecifici da far sospettare altre patologie
- Dato che segni e sintomi con cui la malattia si manifesta sono simili a quelli di altre patologie più comuni, questa malattia risulta spesso trascurata

Common Presentations of Gaucher Disease - Type 1

-
- Painless splenomegaly, usually with hepatomegaly
 - Anemia, thrombocytopenia
 - Fatigability
 - Easy bruising
 - Excessive postoperative or postpartum bleeding
 - Menorrhagia
 - Aseptic necrosis of hips or humeri
 - “Growing Pains” - children
 - Legg-Calve-Perthes disease - children
 - Growth failure - children
 - Spontaneous fractures
 - Bone disease

RAGIONI PER CUI LA MALATTIA DI GAUCHER PUÒ ESSERE DIFFICILE DA DIAGNOSTICARE CLINICAMENTE

Benché sia la malattia più comune da accumulo lisosomiale, essa risulta considerevolmente meno comune delle leucemie, dei linfomi e del mieloma multiplo

l'incidenza sottovaluta la vera percentuale perché la malattia di Gaucher è spesso oggetto di errori di diagnosi

mentre ci sono chiare fasce modali di età per le altre patologie, la malattia di Gaucher può essere diagnosticata in qualsiasi momento nel corso della vita del paziente

i casi della letteratura illustrano come la malattia di Gaucher sia spesso oggetto di errori di diagnosi o venga diagnosticata solo casualmente.

Il dosaggio enzimatico della β -glucocerebrosidasi è indispensabile per confermare o smentire la diagnosi di Malattia di Gaucher