

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

Complicanze inusuali della malattia di Gaucher: ipertensione polmonare e pneumopatia

Silvia Linari

Specialista in Ematologia

Centro di Riferimento Regionale per le Coagulopatie Congenite
AOU Careggi, Firenze

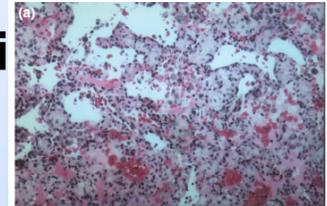
MANIFESTAZIONI POLMONARI NELLA MALATTIA DI GAUCHER

Considerate rare, ma uno studio autoptico su 127 pazienti le rivela in 1/3 di essi (Lee RE et al, 1988)

I test di funzionalità respiratoria su 81 pazienti sono risultati alterati in 2/3 di essi (Kerem E et al, 1996)

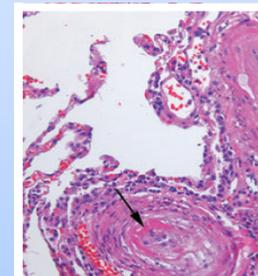
Tre diversi quadri anatomopatologici

Infiltrazione interstiziale con invasione di spazi peribronchiali perivascolari settali e conseguente fibrosi

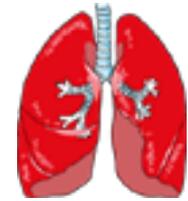


Invasione degli alveoli con riduzione spazi aerei

Intasamento capillari polmonari con sviluppo di ipertensione polmonare



L'accumulo di glucocerebroside nei macrofagi alveolari può interferire col meccanismo di difesa polmonare nei confronti di microrganismi inalati con conseguente aumento della suscettibilità ad infezioni batteriche trasmesse per via aerea.



L'infiltrazione delle cellule di Gaucher nel tessuto interstiziale polmonare può portare a morte delle cellule e innescare una reazione fibrotica circostante a causa del rilascio di citochine proinfiammatorie

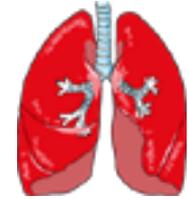


La fibrosi polmonare responsabile di insufficienza respiratoria “restrittiva” può portare a dispnea, tachipnea e tosse

MA

anche la limitazione delle escursioni diaframmatiche per la visceromegalia può contribuire alla sintomatologia respiratoria (Miller A et al, 2003)

L'accumulo intravascolare delle cellule di Gaucher a livello dei capillari e delle arteriole polmonari può provocare due differenti gravi quadri patologici:



Ipertensione
polmonare grave

Sindrome
epato-polmonare



Mortale in assenza di trapianto di fegato in era pre-ERT
(Lachmann RH et al, 2000)

Ottima risposta ad ERT
(Dawson et al, 1996)

IPERTENSIONE POLMONARE (IP)

IP lieve-moderata, asintomatica, non progressiva
(Pressione sistolica VD >25 <50 mmHg)

**7% dei
pazienti**

IP grave, sintomatica, progressiva
(Pressione sistolica VD >50 mmHg)

**1% dei
pazienti**

(Elstein D et al, 1998; Mistry PK et al, 2002)

Fisiopatologia

Infiltrazione cellule di Gaucher perivascolare con fibrosi secondaria e/ o obliterazione vascolare, ostruzione dei capillari da parte dei macrofagi attivati, compressione delle vene epatiche centrali con fibrosi peri-portale ed ipertensione portale, espressione di ACE nei vasi polmonari, aspirazione cronica (Gaucher neuronopatico) e reazione immunologica a ricorrenti infezioni del tratto respiratorio inferiore

(Hadengue A et al, 1991; Morrell NW et al 2001; McHugh K et al, 2004)

PREDITTORI DI IPERTENSIONE POLMONARE

- **SPLENECTOMIA**
- **GENOTIPO GRAVE**
- **MALATTIA GRAVE CON ALTO SSI**
- **POLIMORFISMO DI ACE 1**
- **SESSO FEMMINILE**
- **FAMILIARITA'**

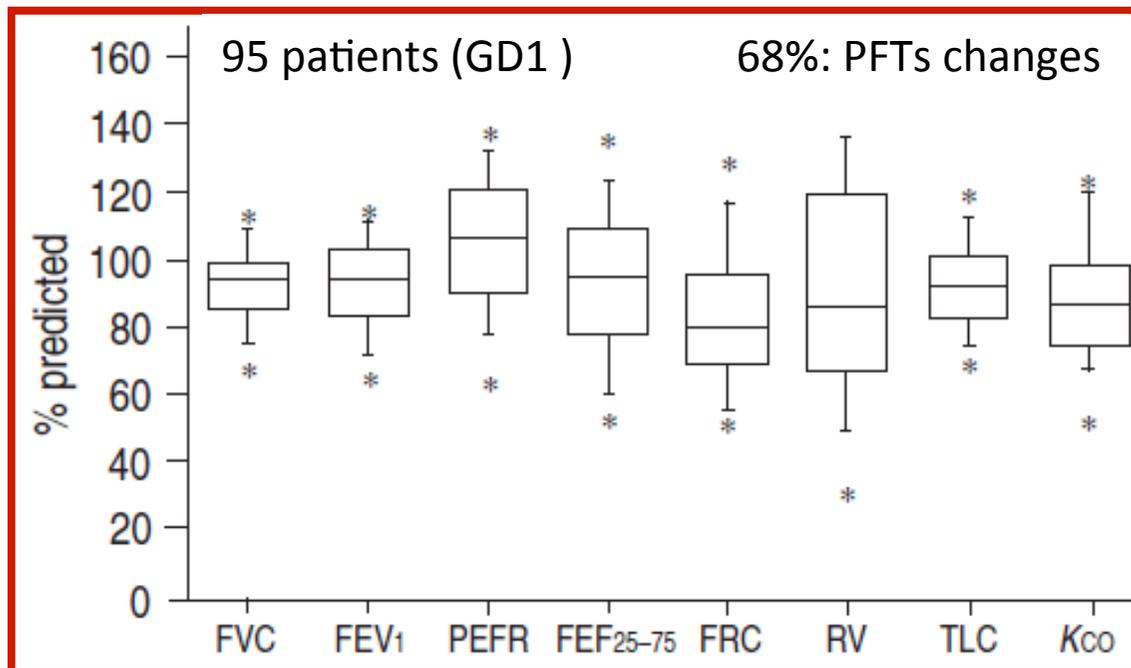
(Mistry PK et al, 2002)

MANIFESTAZIONI CLINICHE DI INTERESSAMENTO POLMONARE

- Tosse (secca o grassa)
- Dispnea a riposo e/o da sforzo
- Tachipnea
- Cianosi e/o ipossia
- Dita a bacchetta di tamburo
- Stridor (raro)

APPROCCIO DIAGNOSTICO 1

- ✓ **TEST DI FUNZIONALITA' POLMONARE** (*spirometria, volumi polmonari, K_{CO}*)
- ✓ **TEST da SFORZO** (*treadmill; 6-minute walking test; cicloergometro*)
- ✓ **EMOGASANALISI**



Mixed obstructive-restrictive pattern
Alveolar-capillary diffusion abnormalities

Multifactorial etiology

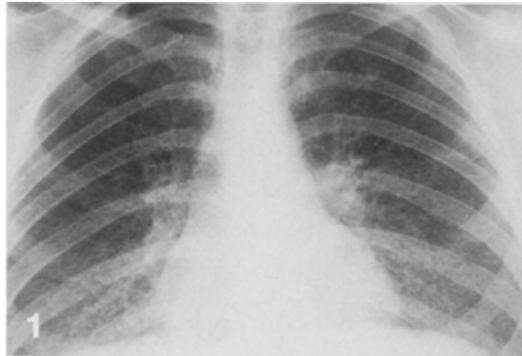
Primary lung disease +
Pulmonary vascular disease +
Abnormal respiratory mechanics
(liver/spleen enlargement)

APPROCCIO DIAGNOSTICO 2

➤ **INDAGINI RADIOLOGICHE** (RX torace, HRCT)

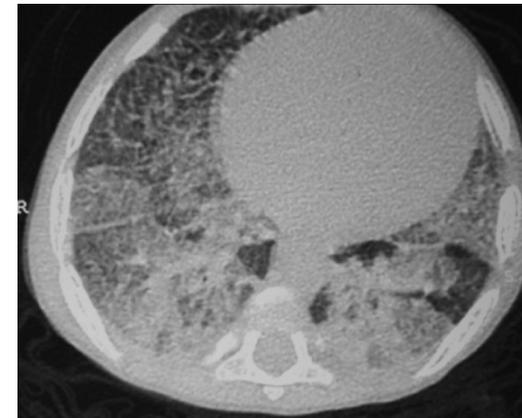
RX torace

Infiltrato reticulonodulare (miliary-like)
+++ *GD1 and GD3*



HRCT

Infiltrato reticulonodulare
Mammellonature inter- intralobulari
Mammellonature peribronchiali
Vetro smerigliato (basal/mid-zone)
+++ *GD1 and GD3*



➤ **VALUTAZIONE CARDIOLOGICA** (ECG, ecocardiogramma)

OBIETTIVI TERAPEUTICI PER L'INTERESSAMENTO POLMONARE

- Prevenzione dell'interessamento polmonare stesso (evitare la splenectomia; ERT)
- Prevenzione del rapido peggioramento della malattia polmonare
- Miglioramento delle condizioni cliniche globali e della qualità di vita
- Riduzione dell'ipertensione polmonare
- Risoluzione della sindrome epato-polmonare e della dipendenza da ossigenoterapia

(Pastores et al. 2004; Grabowski et al. 2004; Lo et al. 2011)

TERAPIA

- **Terapia respiratoria**

Clearing delle vie aeree

Evitare/trattare prontamente le infezioni

Mantenere un'adeguata ventilazione alveolare

Impiego di vasodilatatori per ipertensione polmonare

- **Terapia specifica per la malattia di Gaucher**

ERT a dosaggio pieno

2013

“L'ipertensione polmonare e' una complicazione nota della malattia di Gaucher. I pazienti sottoposti a **splenectomia** hanno un rischio maggiore di ipertensione polmonare.

La terapia enzimatica sostitutiva riduce la necessita' di una splenectomia in gran parte dei casi, inoltre un trattamento precoce e' stato associato a un minor rischio di ipertensione polmonare.....”