

Primo corso sulle malattie metaboliche curabili.
Scuola Superiore Provinciale di Santa Claudiana.
Bolzano , 7 Maggio 2011

La malattia di Gaucher in età pediatrica

Dr. Laura Fiori

Dipartimento di Scienze dell'Età Evolutiva
Unità Operativa Complessa di Pediatria e Neonatologia
Patologia Neonatale

A.O. San Carlo Borromeo, Milano



Malattia di Gaucher

Quadro generale

Malattia di Gaucher

- Malattia più comune da accumulo lisosomiale da deficit enzimatico: beta glucosidasi (o del suo attivatore, *saposina C*)
- Autosomica recessiva , panetnica , cromosoma 1
- Accumulo di substrato nelle cellule del sistema RE
 —————▶ disfunzione progressiva e multiorgano

Comparative Frequencies of Inherited Diseases

Disease	Frequency
• Gaucher disease Type 1	
– General population	~1/50,000 to 1/200,000
– Ashkenazi Jews	~1/450 to 1/1,000
– Other Jewish groups	~1/60,000
• Tay-Sachs disease	
– General population	~1/350,000
– Ashkenazi Jews	~1/2,500
– Other Jewish groups	< 1/100,000
• Cystic fibrosis	~1/2,500
• Hemophilia	~1/10,000
• Sickle cell anemia	~1/400 (blacks)

Tappe storiche

PCE Gaucher: caso clinico

Aghion: accumulo di glucocerebroside

DeDuve: lisosoma

Brady: deficit di glucocerebrosidasi

Beutler; Ginns: gene della glucocerebrosidasi

Barton; Brady: **ERT** da placenta
(Ceredase®)

Grabowski, Barton, Pastores,
Brady: ERT ricombinante
(Cerezyme®)

1882

1932

1955

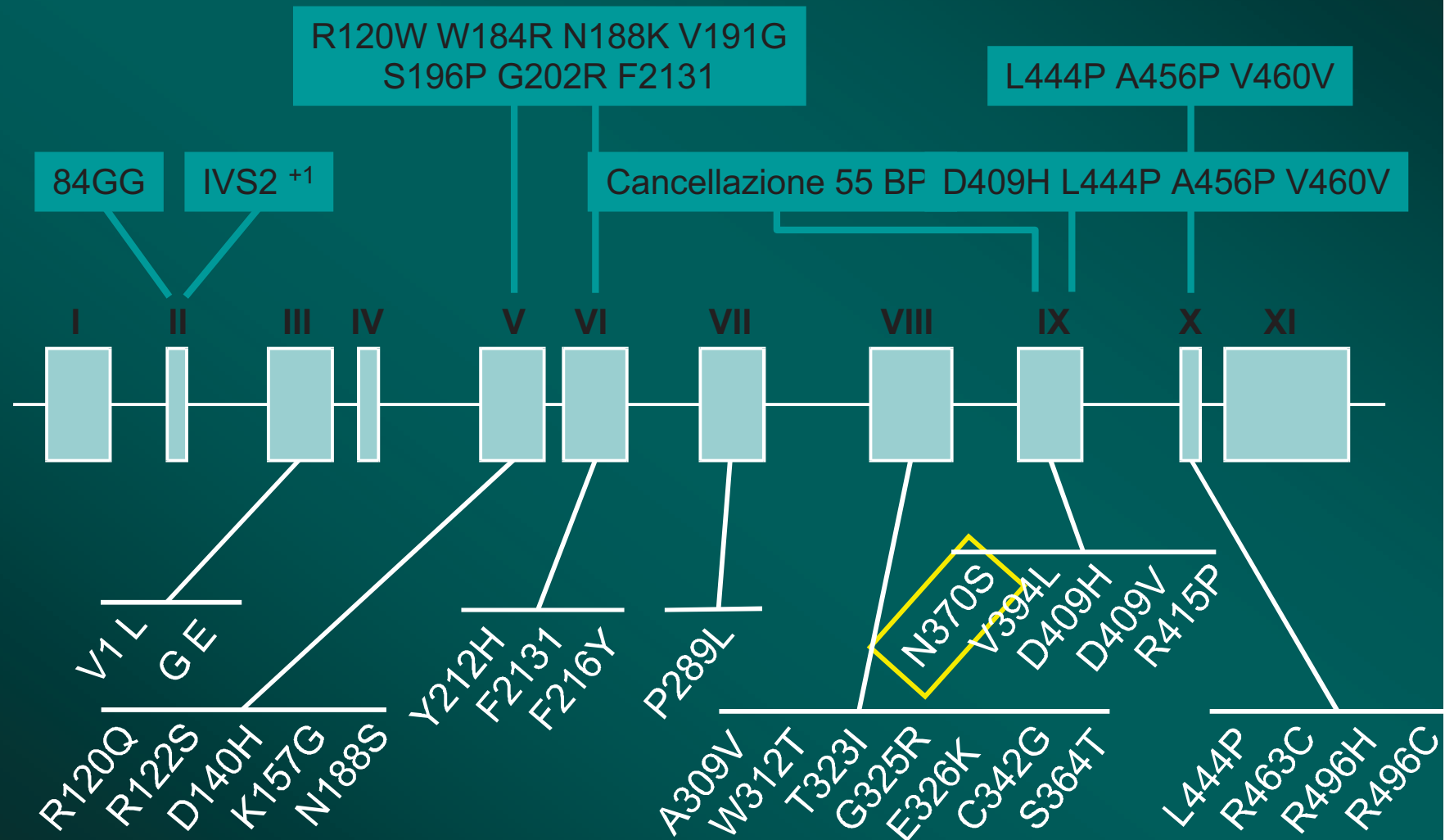
1965

1985

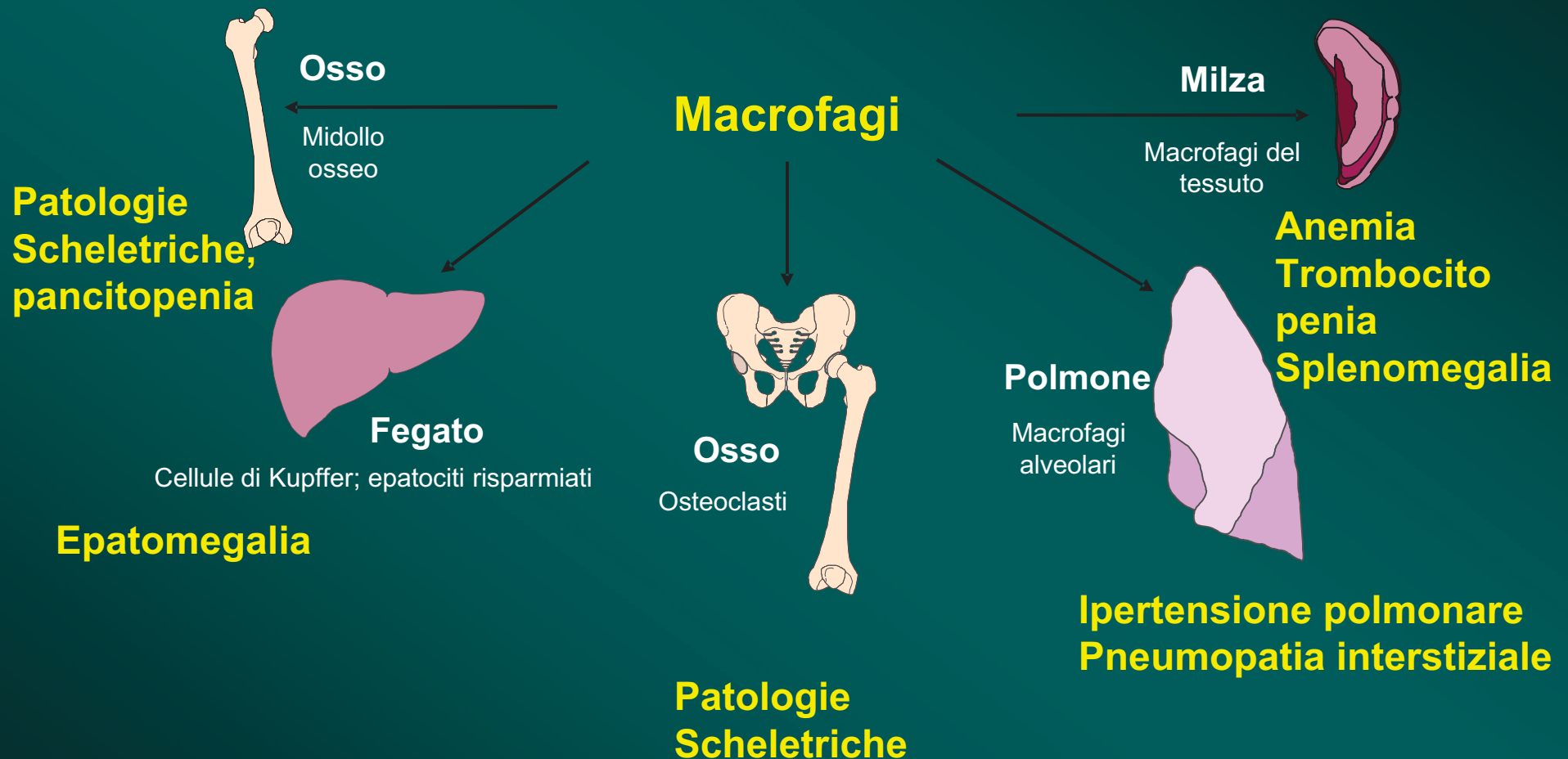
1991

1994

Analisi del DNA: mutazioni del gene dalla glucocerebrosidasi



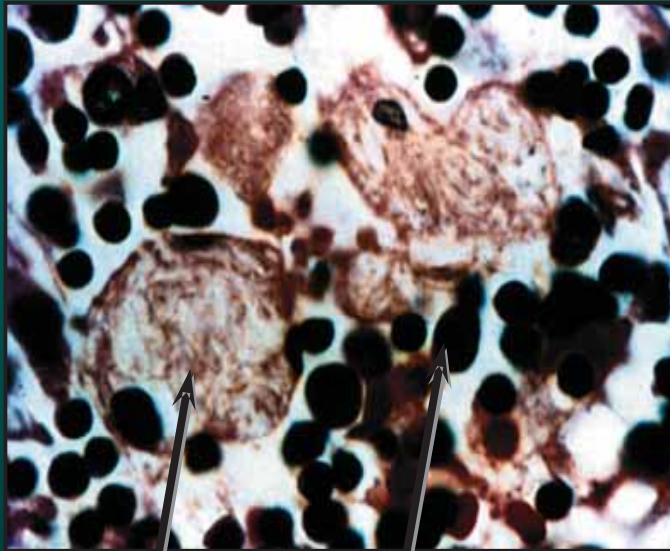
La Malattia di Gaucher: organi ed apparati coinvolti



Cellule di GAUCHER = macrofagi contenenti lisosomi infarciti

Cellule di Gaucher negli organi addominali

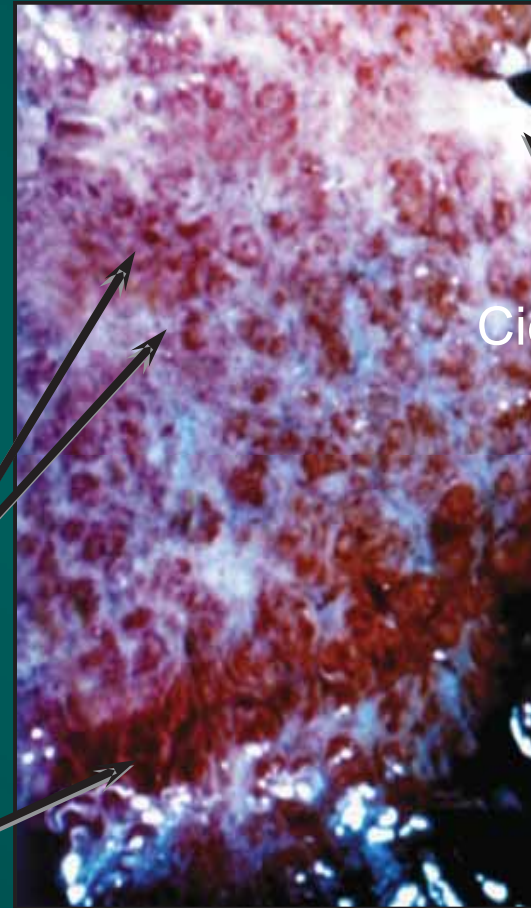
Milza



Cellula di Gaucher

Infiltrazione
di polpa
rossa

Fegato



Cicatrizzazione

Cellule di
Kupffer
(Cellule di
Gaucher)

Epatocita

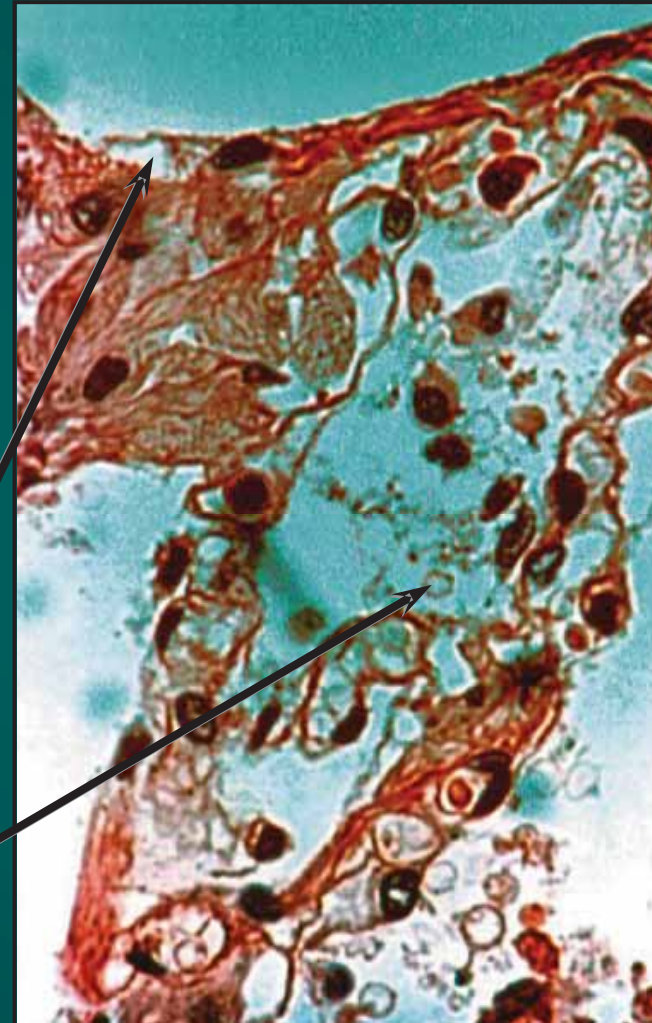
Coinvolgimento polmonare

Forme di malattia polmonare

- *Malattia interstiziale: infiltrazione anche negli alveoli con fibrosi*
- *Ipertensione polmonare: infiltrazione delle cellule di Gaucher nei capillari*

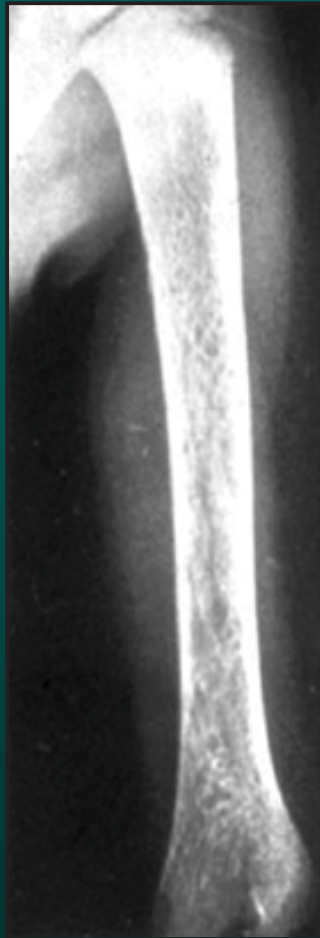
Macrofago interstiziale

Macrofago alveolare

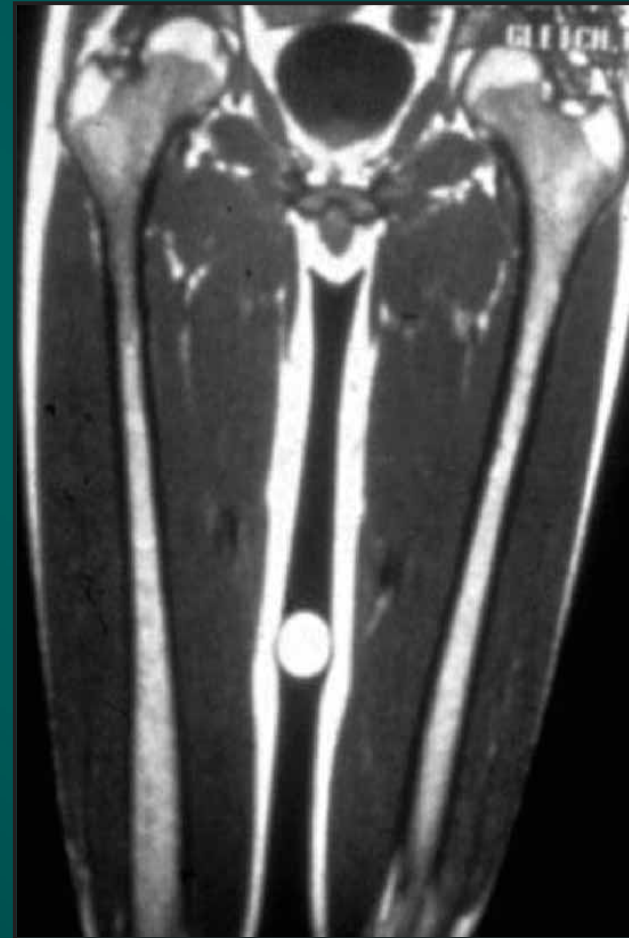


Malattia di Gaucher

Lesioni radiografiche



**Infiltrazione del midollo tramite
MRI**



Bone Involvement in Gaucher Disease

Bone/Site

Manifestation

Femoral/Shaft

Erlenmeyer flask/osteopenia

Femoral/head

Avascular necrosis/fracture

Humeral/shaft

Lytic lesions/osteopenia

Humeral/head

Avascular necrosis

Vertebral bodies/thoracic

Avascular necrosis/fracture




Pelvis

Avascular necrosis/fracture

Tibia-fibula/shaft

Lytic lesions/cortical erosion

Malattia di Gaucher: manifestazioni cliniche

	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
			
Prevalenza	1/50.000 (Panetnica) 1/450 (Ebrei Ashkenazi)	1/100.000 (Panetnica)	1/100.000 (Panetnica)
Età all'insorgenza	Qualunque	Prima infanzia	Infanzia
Aspettativa di vita	Da 6 a 80 anni	~ 2 anni	Da 2 a 60 anni
Malattia primaria CNS	–	+ 3	Da + 1 a + 3
Epatosplenomegalia	Da + 1 a + 3	+ 2	Da + 1 a + 3
Anomalie ematologiche	Da + 1 a + 3	+ 3	Da + 1 a + 3
Alterazioni scheletriche	Da – a + 3	–	Da – a + 3

CNS = sistema nervoso centrale; – = assente; + 1 = leggera; + 2 = moderata; + 3 = grave

FORME NON COMPLETAMENTE DISTINTE

“continuum” di malattia

Fenotipo a lenta progressione, non coinvolgimento primitivo SNC

Asintomatico ← → **Tipo 1**

Fenotipo a mortalità precoce, rapida progressione, coinvolgimento SNC

Tipo 3 ← → **Tipo 2**

Tipo 1

- Epatomegalia
- Splenomegalia
- Malattia ossea
- Trombocitopenia, anemia
- Rit di crescita, rit puberale
- Ecchimosi/emorragie/
mestruazioni abbondanti
- Astenia / affaticabilità
- Crisi ossee
- Dolore addominale

Tipo 2

- Strabismo
- Retroversione collo
- Visceromegalia
- Ritardo crescita
- Cachessia

Tipo 3

- Grave insorgenza precoce
- Ritardo di sviluppo
- Aprassia oculomotoria
- Anemia
- Trombocitopenia
- Visceromegalia grave
- Malattia ossea





La classificazione è in evoluzione

Nuovi sottotipi

Type	Primary SNC involvement	Bone disease	Other
Type 1	no	yes	Splenomegaly Heptaomegaly Cytopenia Pulmonary disease
Type 2 (acute or infantile) •	Bulbar signs Pyramidal signs Cognitive impairment	no	Hepatomegaly Splenomegaly Cytopenia Pulmonary disease Dermatologic changes
Type 3 (subacute; jouvatile) •	Oculomotor apraxia Seizures Progressive myoclonic epilepsy (<i>type 3a</i>) •	yes	Hepatomegaly + Splenomegaly (<i>type 3b</i>) • Cytopenia Pulmonary disease
Perinatal-lethal form (Type 2 variant)	Pyramidal signs	no	Ichtyosiform or collodion skin changes Nonimmune hydrops fetalis
Cardiovalcular form (Type 3c variant)	Oculomotor apraxia Hydrocephalus (D409H mutation) •	yes	Calcification of mitral and aortic valves Corneal opacity Mild splenomegaly

Modificata da : Gregory M Pastores, 2008

M di Gaucher neuronopatica

-Presenza di sintomi neurologici in paziente con malattia di Gaucher biochimicamente confermata , per i quali non via sia altra spiegazione medica se non la M. di Gaucher.

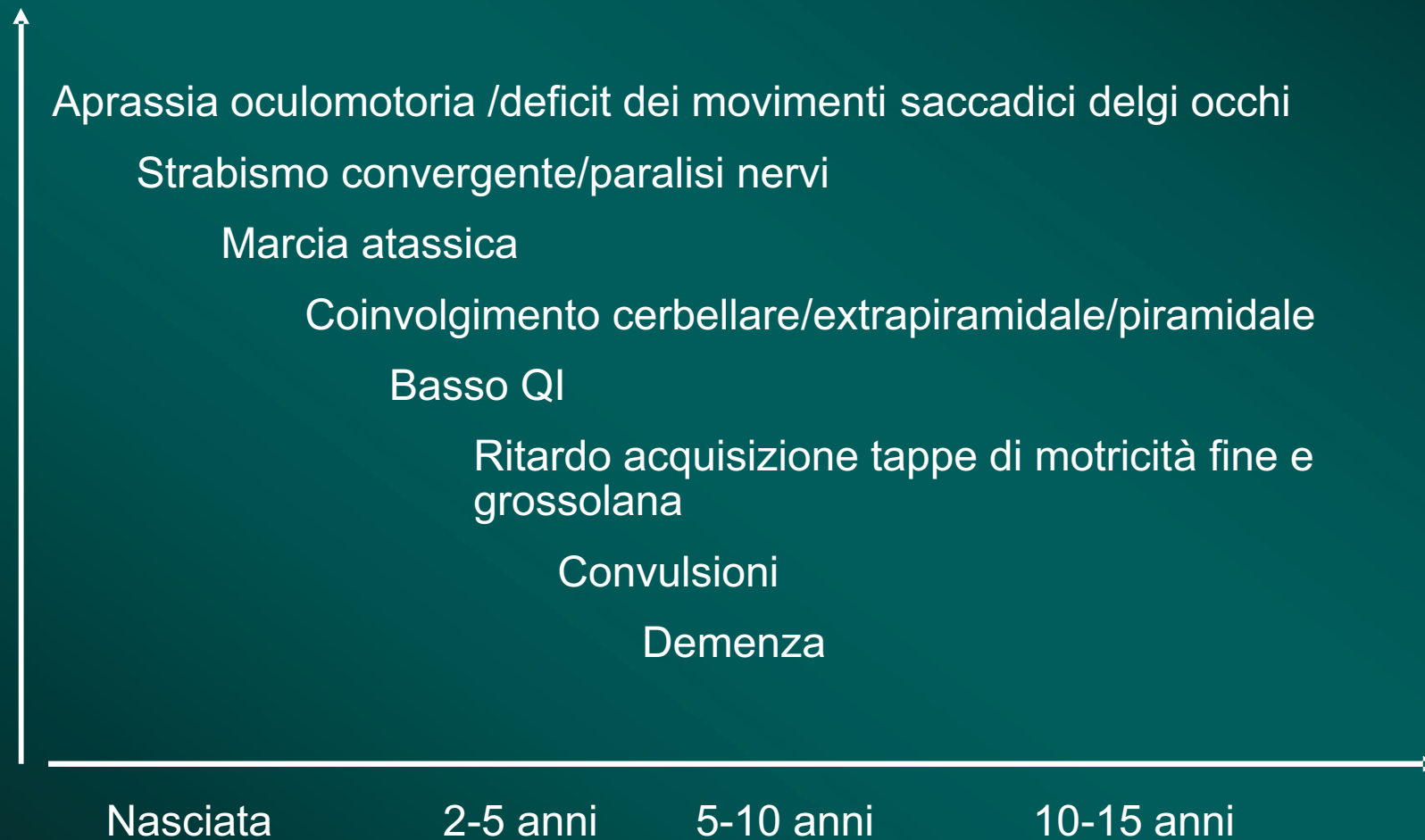
-Presenti in circa il 6% dei pazienti con M di Gaucher (Tipo 3 e Tipo 2)

Correlazione genotipo/fenotipo non precisa, MA

- N370S sembra protettiva

- L444P in omozigosi e D409H sembrano associate a sintomi neurologici (D409H: idrocefalo)

Le caratteristiche del quadro neurologico nella forma neuronopatica di GD tipo cronico :



Erikson et al.

**Gaucher disease: diagnosi prevalente in
età pediatrica o adulta?**

Sviluppo degli obiettivi terapeutici nella malattia di Gaucher

1991

International Collaborative Gaucher
Group (ICGG)



Patient Registry

oggi contiene i dati di oltre 4.000 pazienti da
più di 40 paesi

Patient characteristics (all disease types)

Patients enrolled	N=5323
Disease type*, n (%)	n=5140
Type 1	4720 (92)
Type 2	56 (1)
Type 3	364 (7)
Sex, n (%)	n=5323
Males	2487 (47)
Females	2836 (53)
Age at diagnosis† (years)	n=4970
Median (25 th , 75 th)	14 (4, 30)
Mean (SD)	19 (18)
Min, Max	<0‡, 91

Patients enrolled	N=5323
Age at Diagnosis†, n (%)	n=4970
Prenatal to <10 years	2096 (42)
10 to <20 years	819 (16)
20 to <30 years	770 (15)
30 to <40 years	517 (10)
40 to <50 years	365 (7)
50 to <60 years	216 (4)
60 to <70 years	125 (3)
70 years or more	62 (1)
Treatment status, n (%)	n=5317
Ever on imiglucerase	4216 (79)
Never on imiglucerase	1101 (21)
Age at first infusion (years)	n=4198
Median (25 th , 75 th)	26 (9, 42)
Mean (SD)	27 (20)
Min, Max	0, 84
Age at last follow-up (years)	n=5323
Median (25 th , 75 th)	33 (17, 50)
Mean (SD)	34 (21)
Min, Max	<0‡, 92

Disease type as reported by physician.

† Patients with no diagnosis date or with a diagnosis date 1 year or more before their date of birth were excluded from the analysis.

‡ Diagnosed prenatally.

- **GD tipo 1: esordio in età pediatrica o in età adulta?**
- Il 49% dei pazienti è diagnosticato entro i 10 anni di vita, 17% dai 10 ai 20 anni
- L'organomegalia è "più importante" nel GD 1 se è ad esordio in età precoce

Sospetto diagnostico e laboratorio:

- Cellule di Gaucher in biopsia midollare, in biopsia epatica
- ↑ Total acid phosphatase tartrate resist (TRAP)
- ↑ Angiotensin converting enzyme (ACE)
- ↑ Pulmonary and activation-regulated chemokine - PARC/CCL18
- ↑ Chitotriosidasi



Prodotti da cell. di Gaucher.

Ipermetabolismo

Attivazione coagulazione

Gammapatie

.....

Gaucher Disease: diagnosi di terzo livello

- **Diagnosi enzimatica**
- **Diagnosi genetica (ausilio per prognosi)**

Gaucher Disease: Enzyme Diagnosis

- Deficiency in all tissues
- WBC most common source (fresh sample)
- Amniocytes/chorionic villi
- Cultured skin fibroblasts (culture)
- Tissue biopsy samples
- ***Dosaggio enzimatico su spot (Dried Blood Spot)***

Monitoraggio iniziale: accertamenti al basale

Valutazione clinica complessiva	Completa anamnesi del paziente e storia familiare, preferibilmente comprensiva di un albero genealogico Esame obiettivo completo (annuale) Qualità di vita (annuale); compilato dal paziente utilizzando la scala SF-36
Esami ematochimici	Emoglobina Conta piastrinica Markers biochimici (chitotriosidasi, ACE o TRAP)
Ulteriori esami ematochimici (in base all'età e al quadro clinico)	Globuli bianchi, PT e PTT Ferro, capacità di legame del ferro, ferritina, vitamina B12 AST e/o ALT, fosfatasi alcalina, calcio, fosforo, albumina, proteina totale, bilirubina totale e diretta Immuno elettroforesi sierica Markers epatite
Osso	RMN (coronale, pesata in T1 e T2) dei femori interi DEXA della colonna lombare e del collo femorale Radiografia (visione AP dei femori interi e visione laterale della colonna vertebrale)
Organi viscerali	Volume e struttura della milza e del fegato con RMN o TC (o ecografia) Sezioni transassiali contigue dello spessore di 10 mm per la somma delle regioni d'interesse
Polmone	ECG, radiografia toracica, ecoDoppler per misurazione della pressione sistolica del ventricolo destro
Altri	Valutazione dell'attività della Beta-glucosidasi e analisi delle mutazioni Campione ematico per la ricerca anticorpale

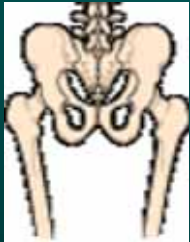
Monitoraggio iniziale: valutazione multisistemica



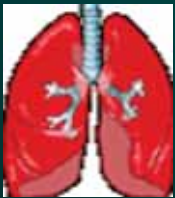
- Ematologica
 - Emoglobina, conta piastrinica, biomarker



- Viscerale
 - TAC o RMN volumetriche



- Scheletrica
 - Radiografia di femore, colonna vertebrale ed aree sintomatiche
 - RMN del femore
 - Densitometria ossea a doppio raggio fotonico (DEXA)



- Polmonare/Cardiologica
 - ECODoppler del cuore, radiografia del torace, ECG

TERAPIA

ENZIMATICA SOSTITUTIVA

ERT

Cerezyme® (imiglucerasi per iniezione)

Molecola	Imiglucerasi
Fonte	Linee cellulari CHO
Formulazione	Liofilizzata
Additivi	Citrati Mannitolo Polisorbato 80



ERT. Obiettivi terapeutici GENERALI

Miglioramento di:

- 1. Anemia**
- 2. Trombocitopenia**
- 3. Epatomegalia**
- 4. Splenomegalia**
- 5. Patologia scheletrica**
- 6. Patologia polmonare**
- 7. Biomarcatori**
- 8. Qualità di vita**

Definizione degli obiettivi terapeutici: la storia

International expert panel (Amsterdam, Ottobre 2003)



Revisione della letteratura medica e dell'esperienza clinica



“Therapeutic Goals in the Treatment of Gaucher Disease”



Publicato come supplemento a *Seminars in Hematology*
Ottobre 2004 (insieme alla revisione delle linee guida sul monitoraggio
dell'ICGG)

ERT. Eventi avversi

Prurito	<1%
Vampate	<1%
Orticaria/angioedema	<1%
Dolore toracico	<1%
Sintomi respiratori	<1%
Cianosi	<1%
Ipotensione	<1%
Reazione anafilattoide	<1%
Tachicardia	<1%

Regime posologico con imiglucerasi nei pazienti pediatrici

Ad alto rischio

Dose Iniziale: 60 U/kg/2 settimane

Uno o più dei seguenti segni oltre a quelli rilevabili all'esame obiettivo

- ◆ malattia sintomatica
- ◆ ritardo di crescita
- ◆ qualsiasi segno di coinvolgimento scheletrico, compresa la deformità a fiasca di Erlenmeyer
- ◆ severa piastrinopenia* e/o episodi documentati di emorragia anomala
- ◆ ↓ emoglobina (≤ 2.0 g/dL al di sotto della norma◆)
- ◆ qualità di vita compromessa a causa della malattia

Tutti gli altri

Dose Iniziale: >30 U/kg/2 settimane

Tutti i bambini che presentino un qualsiasi segno fisico o manifestazione della malattia di Gaucher rilevante

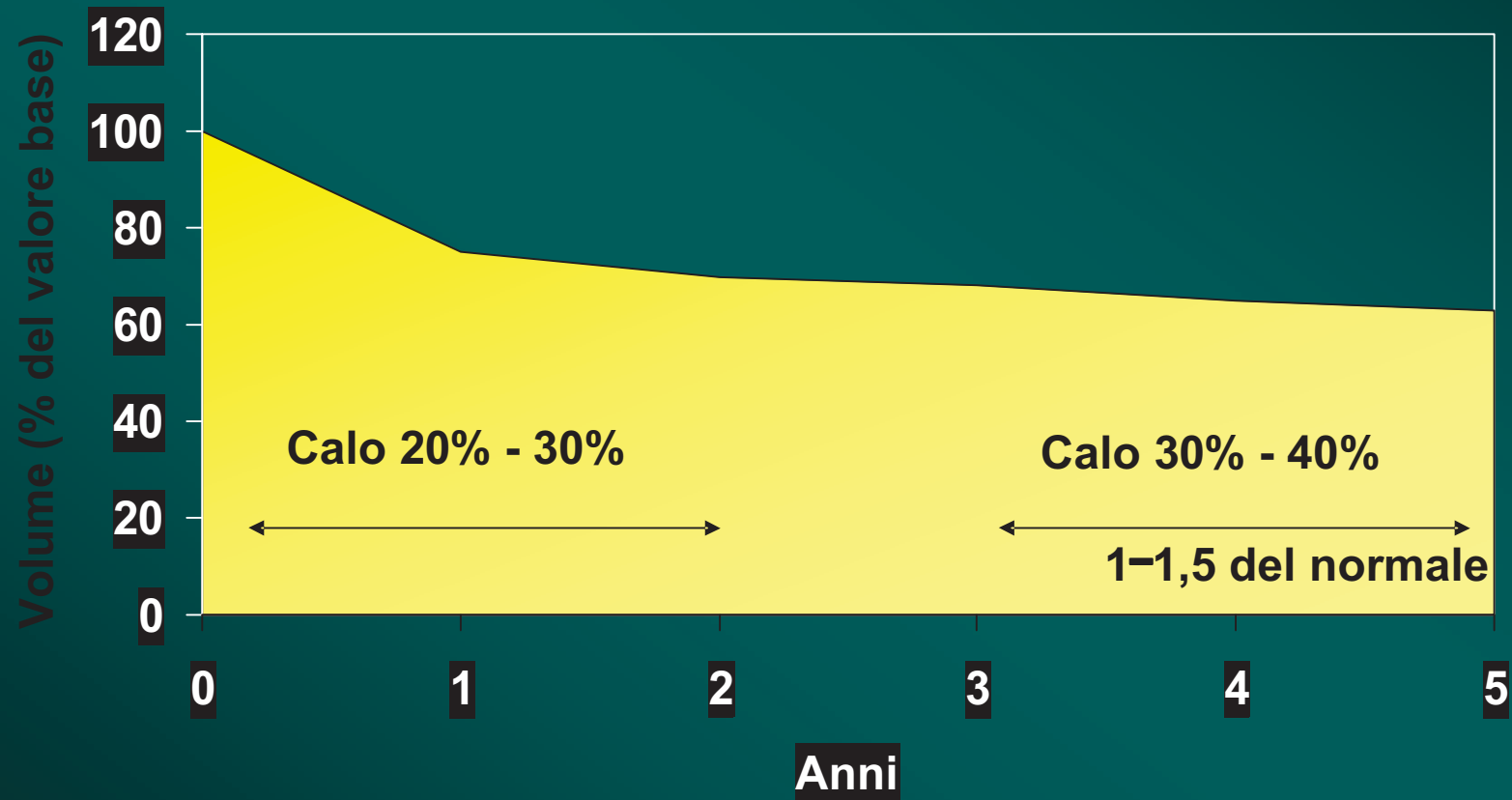
* Conta piastrinica $\leq 60,000/mm^3$

◆ Valori normali: maschi >12 anni, ≥ 11.0 g/dL; femmine >12 anni, ≥ 11 g/dL, bambini 2-12 anni, ≥ 10.5 g/dL; bambini 6-24 mesi, ≥ 9.5 ; neonati <6 mesi, 10.1 mesi

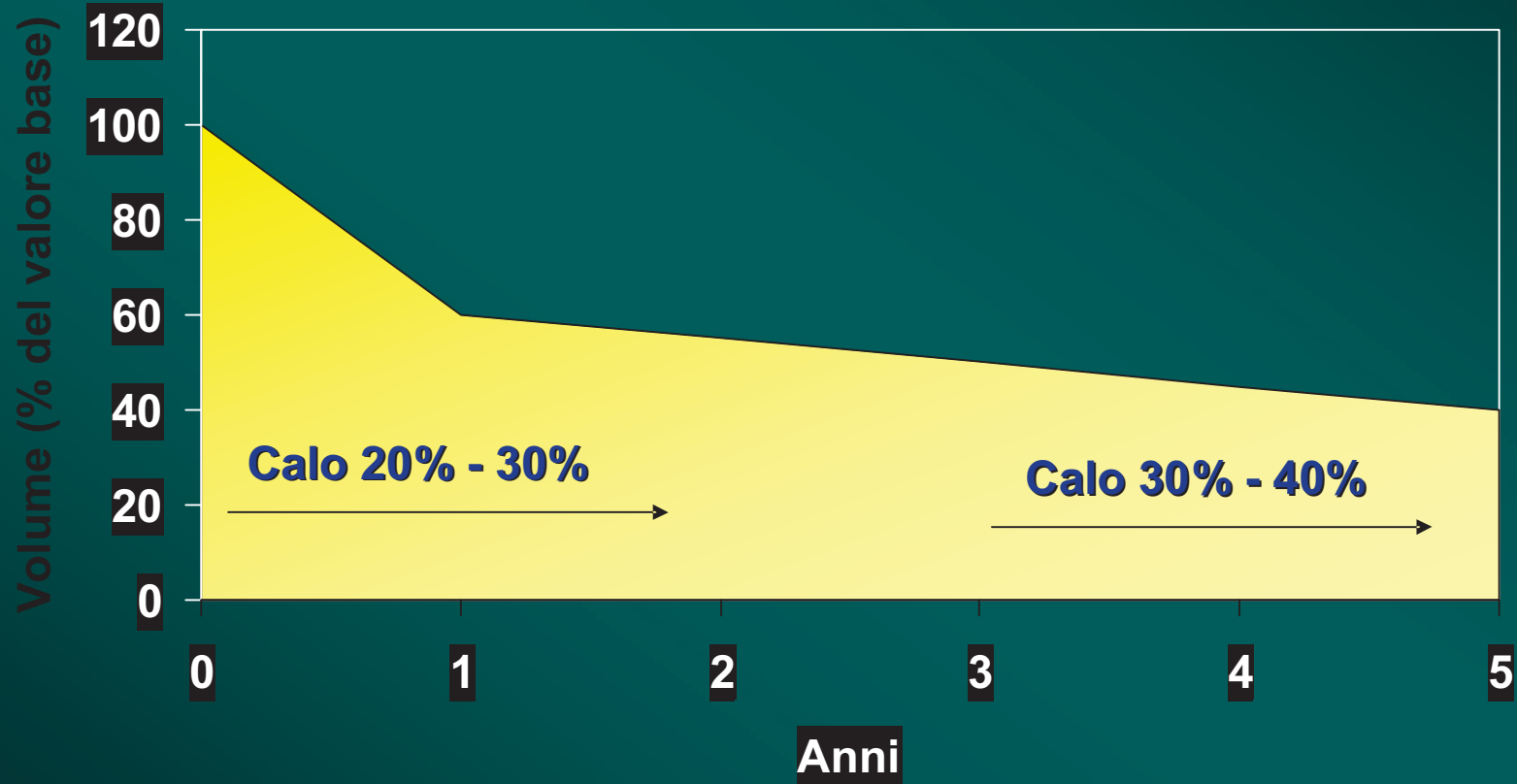
ERT

**Obiettivi terapeutici
raggiunti?**

Epatomegalia



Splenomegalia



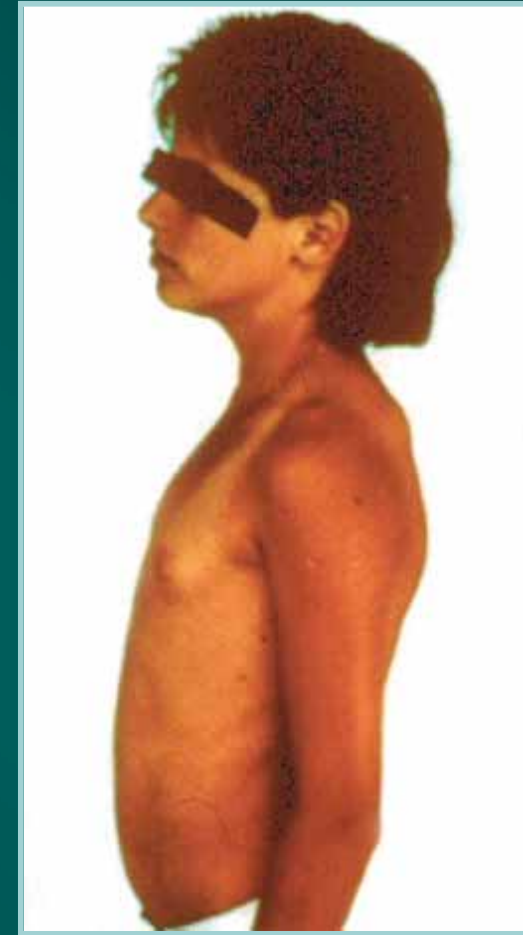
Pastores et al, *Semin Hematol*, 2004



Pre-treatment
Female; Age 8 Years



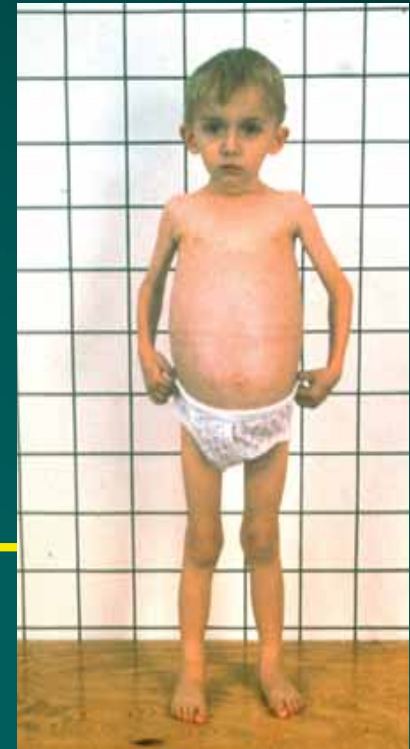
Post-treatment
Female; Age 10 Years



Lateral profile of a 14-year-old girl before and 13 months after enzyme replacement therapy.

Imiglucerasi per i pazienti pediatrici

- **La diagnosi durante l'infanzia indica generalmente un alto rischio di:**
 - Malattia a rapida progressione
 - Patologia irreversibile
 - Patologia severa
 - Ritardi della crescita e della pubertà
- **Un trattamento precoce con imiglucerasi a dosi adeguate è fondamentale per pazienti pediatrici con apparato scheletrico in sviluppo per:**
 - Raggiungere il picco di massa ossea
 - Ridurre il rischio di progressione della malattia fino a lesioni scheletriche irreversibili in età adulta
 - Consentire il normale sviluppo puberale e incrementare la crescita, fino al raggiungimento di un'altezza e ad una densità minerale ossea normali in età adulta



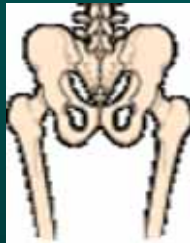
Valutazione multisistemica



- Ematologica
 - Emoglobina, conta piastrinica, biomarker



- Viscerale
 - TAC o RMN volumetriche



- Scheletrica
 - Radiografia di femore, colonna vertebrale ed aree sintomatiche
 - **RMN del femore** (*età ped: nella lettura può risultare confondente la fisiologica conversione midollo rosso a giallo*)
 - **Densitometria ossea a doppio raggio fotonico (DEXA)** (*necessari valori di riferimento in età pediatrica*)



- Polmonare/cardiologica
 - ECODoppler del cuore, radiografia del torace, ECG

I pazienti con **GD neuronopatico** tipo cronico (3) e sintomi neurologici accertati attualmente vengono trattati con ERT anche se l'efficacia sul quadro neurologico non è provata (forse rallentamento della progressione); tuttavia è provata l'efficacia sugli altri sintomi d'organo periferici.

Terapie alternative

- **ERT (Enzima Replacement Therapy)**
 - Taliglucerasi alfa (Protalix), prodotto ricombinante in cellule di piante
 - Velaglucerasi alfa (Shire) , prodotto ricombinante in cellule di derivazione umana
- **SRT (Substrate Reduction Therapy) .**
 - Miglustat (Zavesca) . Terapia orale. Indicato nelle forme lievi o moderate laddove sia impossibile praticare la ERT (allergie, difficile accesso venoso). Non in età pediatrica . Non in gravidanza
 - Eliglustat Tartrate (Genzyme)
- **Chaperones** (potenziano l'attività dell'enzima residuo)

M di Gaucher ed esordio clinico in età pediatrica

- Splenomegalia asintomatica (4x to 70x normale) di solito associata ad epatomegalia (1.5x to 10x normale)
- Trombocitopenia e/o anemia con facilità alle ecchimosi e affaticabilità
- Tendenza al sanguinamento, cicli mestruali abbondanti
- Ritardo di crescita, ritardo puberale
- Lesioni scheletriche sintomatiche o asintomatiche (rare nel bambino)
- *Segni neurologici*

CONCLUSIONI

M. di Gaucher: circa il 50% dei casi con diagnosi in età pediatrica

Coinvolgimento neurologico primitivo (6-7 %) : Tipo 2 e 3

Quadri neurologici “atipici” / eterogenei

Dimostrata l'efficacia della ERT a livello compartimentale non neurologico

Grazie per l' attenzione



**Eight-year Clinical Outcomes of Long-Term
Enzyme Replacement Therapy for 884
Children with Gaucher Disease type 1**

*Hans Andersson, Paige Kaplan, Katherine Kacena
and John Yee*

Pediatrics 2008

- **N = 884** (fonte: pazienti iscritti al registro tra il 1991 ed il 2006, non splenectomizzati, che hanno iniziato ERT).

N = 884 → 485 diagnosi entro i 6 anni di vita

→ 260 diagnosi tra 6 e 12 anni

- **Periodo di follow up: 8 anni dall'inizio della ERT - o compimento 18 anno di età**
- **L'entità dell'organomegalia era maggiore se ad insorgenza entro i 6 anni di vita**



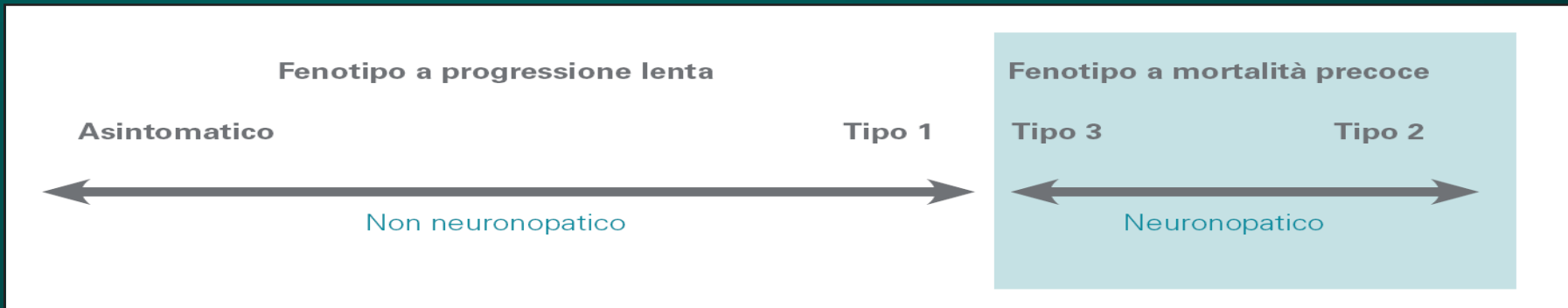
**Già dopo 2 anni di ERT, drammatica
diminuzione dell'organomegalia, oltre a
miglioramento della mineralizzazione ossea e
della velocità di crescita**

Immunologia della terapia enzimatica sostitutiva (ERT)

1. Circa il 15% dei pazienti testati forma anticorpi IgG (Ab) nel corso del primo anno
2. La sieroconversione si verifica in genere entro 6 mesi e raramente dopo 12 mesi
3. IgE finora documentata solo in 1 paziente
4. Primariamente anticorpi non neutralizzanti (<0.5% di pazienti Ab+)
5. La maggior parte dei pazienti Ab+ sono asintomatici

Sottotipi della malattia di Gaucher

La malattia di Gaucher è caratterizzata da un ampio spettro di variabilità fenotipica, da forme lievi a forme ad esordio più precoce e sintomatologia più grave



Tipo 1

- Splenomegalia
- Epatomegalia
- Malattia ossea
- Trombocitopenia
- Anemia
- Ritardo di crescita
- Ecchimosi/emorragie
- Affaticamento
- Crisi/dolori ossei
- Dolore addominale

Tipo 3

- Grave insorgenza precoce
- Progressivo ritardo nello sviluppo
- Aprassia oculomotoria
- Anemia
- Trombocitopenia
- Visceromegalia grave
- Malattia ossea

Tipo 2

- Strabismo
- Retroflessione del collo
- Visceromegalia
- Ritardo di crescita
- Cachessia

Obiettivi terapeutici – Ematologici

Pazienti	Obiettivi	Range di tempo
Piastrinopenia		
Tutti i pazienti	Piastrine sufficienti a prevenire le emorragie	1 anno
Pazienti splenectomizzati	Normalizzazione della conta piastrinica	1 anno
Non splenectomizzati Piastrinopenia moderata	Conta piastrinica ai limiti inferiori di normalità	Secondo anno
Piastrinopenia severa	Progressivo aumento ma non normalizzazione	Secondo anno
Anemia		
Femmine adulte e bambini	• Hb • 11.0 g/dL	1-2 anni
Pazienti maschi >12 anni	• Hb • 12.0 g/dL	1-2 anni
Tutti i pazienti	<ul style="list-style-type: none"> • Eliminare la dipendenza dalle trasfusioni di sangue • Ridurre l'astenia • Mantenere i miglioramenti dei livelli di Hb 	

Obiettivi terapeutici – Viscerali

Pazienti	Obiettivi	Range di tempo
Epatomegalia		
Tutti i pazienti	Diminuzione del 20%-30%	1-2 anni
	Diminuzione del 30%-40%	3-5 anni
Splénomegalia		
Tutti i pazienti	Diminuzione del 30%-50%	1 anno
	Diminuzione del 50%-60%	2-5 anni

Obiettivi terapeutici – Patologia ossea

Pazienti	Obiettivi	Range di tempo
Patologia ossea		
Tutti i pazienti	<ul style="list-style-type: none">• Ridurre o eliminare il dolore osseo• Prevenire le crisi ossee• Prevenire osteonecrosi e il collasso subcondrale dell'articolazione	1-2 anni
Pazienti pediatrici	<ul style="list-style-type: none">• Ottenere una crescita ed una maturazione normali ed un picco ideale di massa ossea• Aumentare la densità minerale ossea corticale e trabecolare	Secondo anno
Pazienti adulti	<ul style="list-style-type: none">• Aumentare la densità minerale ossea corticale e trabecolare	3-5 anni
	<ul style="list-style-type: none">• Migliorare ulteriormente e normalizzare la densità minerale ossea	8 anni

Terapia individualizzata

- Terapia individualizzata, in base a:
 - Età
 - Coinvolgimento d'organo o apparato
 - Severità della malattia
- L'adeguamento del dosaggio dipende da:
 - Valutazione della risposta alla terapia
 - Stato di salute generale
 - QoL
 - Raggiungimento degli obiettivi terapeutici

Gaucher Disease: Clinical Types

Clinical Features	Type 1	Type 2	Type 3
Age at onset	Childhood/ Adulthood	Infancy	Childhood Adolescence
Splenomegaly	+ → +++	++	+ → +++
Hepatomegaly	+ → +++	++	+ → +++
Skeletal disease/ bony crises	- → +++	--	++ → +++
Neurologic involvement	Absent SNC	+++	+ → +++ (1 st to 5 th decade) •
Lifespan	6 to 80+ years	~2 years	2 to 60 years
Ethnicity/ demographic group	Panethnic Ashkenazi Jewish	Panethnic	Panethnic Norrbottnian
Frequency	~ 1/60,000 to 1/200,000 ~ 1/500 to 1/1,000 (AJ) •	< 1/100,000	< 1/50,000

Gaucher Disease: Historical Highlights

Year	Highlight	Scientist
1882	First description/Type 1	Gaucher
1901-1912	Familial disease/multisystem disease	Brill
1920	Type 2 disease	Kraus, Rusca
1934	Glucocerebroside identified	Aghion
1950	Autosomal recessive inheritance	Herndon and Bender
1956	↑ Serum acid phosphatase	Tuchman et al
1958	↑ Frequency among Ashkenazi Jews	Fried
1959	Norrbottnian Type 3 described	Hillborg et al
1965	Glucocerebrosidase deficiency	Brady et al; Patrick
1972	Prenatal diagnosis	Schneider et al
1985	cDNA cloned	Sorge et al; Tsuji et al
1986-1993	Genetic heterogeneity	Tsuji et al; Beutler Grabowski et al; Horowitz et al
1991	Pivotal research trial/efficacious enzyme therapy	Barton and Brady

COINVOLGIMENTO NEUROLOGICO

Effetto diretto delle cellule di Gaucher *in situ*

Alterazioni dell'omeostasi cellulare del calcio da accumulo di substrato con conseguente aumento della vulnerabilità cellulare rispetto agli insulti

Gaucher Disease: Common Misdiagnoses

- Lymphoma
- Leukemia
- Bleeding Disorders
- Osteomyelitis
- Legg-Calvé-Perthes

Manifestazioni neurologiche (Primary Neurologic Disease)

- Coinvolgimento primitivo del SNC: tipico della malattia di Gaucher tipo 2 e 3 (forma neuronopatica acuta *continuum*forma neuronopatica cronica) •
- Correlazione genotipo/fenotipo non precisa MA
 - N370S sembra protettiva
 - L444P in omoz. e D409H sembrano associate a sintomi neurologici (D409H: idrocefalo)

Lysosomal Disease Network WORLD Symposium , Las Vegas (J Inh Met Dis 2010)

1. Pazienti con forma neuronopatica sottoposti a ERT (al Giugno 2007, fonte Gaucher Registry)
2. N = 131 pazienti, provenienti da 17 diversi paesi (46% caucasici)
3. Esordio sintomi neurologici: 47% entro i 2 anni di vita
4. 41% tra i 2 e i 18 anni } 88%
5. Caratteristiche : 43% deficit sguardo verticale o di inseguimento visivo, 36% deficit di convergenza, 25% ipostenia, 18% segni extrapiramidali, 15% spasticità, 16% tremori a riposo, 24% tremori intenzionali, 16% convulsioni, ; N 3 pazienti: epilessia mioclonica.
6. Genotipo: 70% L444P omoz, 8% L44P/D409H, 7% D409H omoz, 6% L444P/mutaz rare

A Tylki-Szymanska et al

Chitotriosidasi

- Secreta da macrofagi attivi
- Proteina del siero (biomarcatore) più studiata della malattia di Gaucher
- Attività del siero elevata in questi pazienti
- Attività ridotta con imiglucerasi per iniezione
 - Relativa alla dose
 - Correlata al miglioramento dei parametri ematologici e viscerali
- Gli aumenti seriali possono essere un indicatore precoce di ricaduta clinica dopo
 - riduzione del dosaggio
 - interruzione del trattamento
- Attività assente in una piccola percentuale di pazienti (~6%)— I biomarcatori alternativi sono TRAP e ACE