

Primo corso sulle malattie metaboliche curabili
Bolzano, 7 maggio 2011

La malattia di Gaucher nell'età adulta

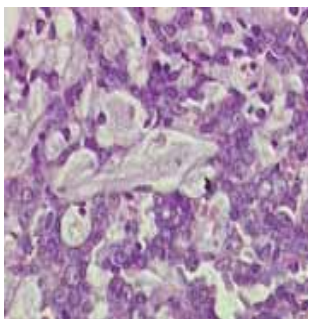


Elena Cassinerio

Centro Anemie Congenite
Dipartimento di Medicina Interna

Fondazione IRCCS Cà Granda Policlinico -Milano-





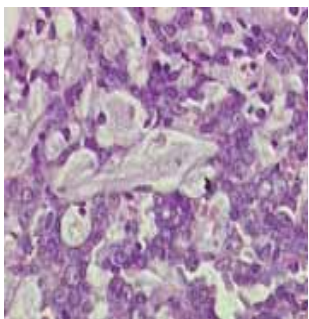
A.S. 49 aa, M

Anamnesi familiare

Nulla da segnalare

Anamnesi fisiologica

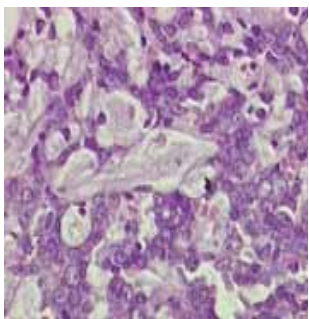
- Ebreo Askenazi**
- laureato in chimica**
- lavora viaggiando molto tra Italia ed Israele**
- ha sempre svolto attività sportiva regolare**



A.S. 49 aa, M

Anamnesi patologica remota (1):

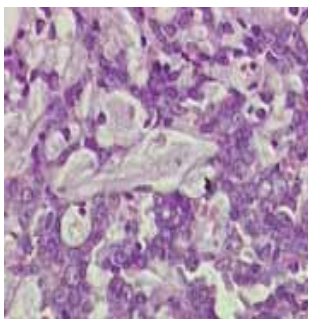
- **dall'infanzia sino all'adolescenza ha portato un "corsetto" (non sa documentare le motivazioni), senza problemi di crescita**
- **anamnesi silente fino al 2001**



A.S. 49 aa, M

Anamnesi patologica remota (2):

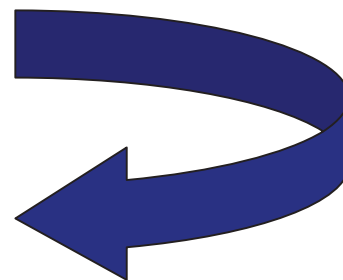
- **2001: blocco meniscale durante attività fisica in bicicletta. In preparazione all'artroscopia esegue esami ematochimici che mostrano piastrinopenia (60.000 plt)**
- **intervento senza problemi di sanguinamento**
- **alla dimissione non rivalutata ed indagata la piastrinopenia**



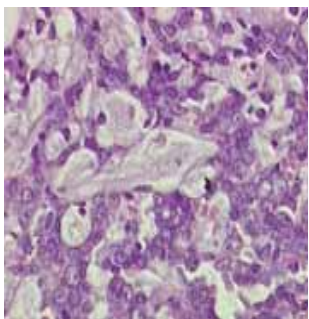
A.S. 49 aa, M

Anamnesi patologica remota (3):

- **nel 2005 intenso dolore lombare ed all'anca destra, responsivo a FANS, persistente dopo la sospensione degli antidolorifici.**
- **Rx anca destra: necrosi asettica della testa femorale destra**



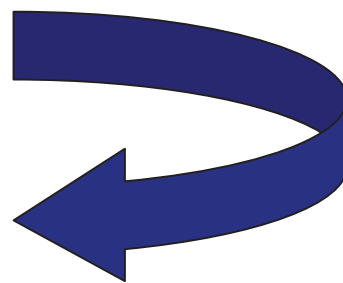
Indicazione chirurgica



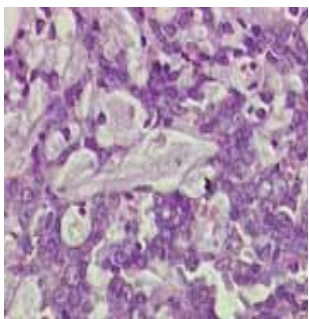
A.S. 49 aa, M

Anamnesi patologica remota (4):

➤ **inizio 2006: intervento di sostituzione protesica della testa femorale destra con buon decorso post-operatorio.**



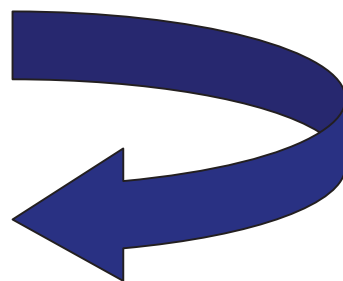
Confermata la presenza di piastrinopenia agli esami preoperatori.



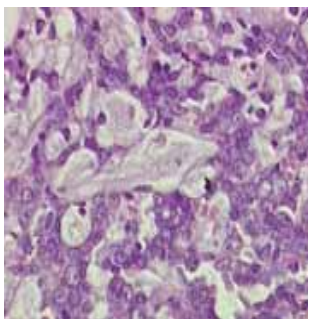
A.S. 49 aa, M

Anamnesi patologica remota (5):

Nessuna terapia domiciliare segnalata né ulteriori approfondimenti clinici.



In tutte le occasioni di ricovero per gli interventi chirurgici il paziente non ha mai ricordato né ai medici né a sé stesso la diagnosi di malattia di Gaucher.



A.S. 49 aa, M

Esami ematici

- **GB 10900/mm³ ;**
- **GR 4.480/mm³**
- **Hb 14.7 g/dl**
- **MCV 95.3 fl**
- **Ptl 89000/mm³**
- **AST 21 U/L, ALT 18 U/L, gGT 31 U/L**
- **Bilirubina tot 0.51 mg/dl, ind <0,01 mg/dl**
- **Ferritina 1393 ng/ml**
- **Dosaggio di folati e vitamina B12 nella norma**

- **Chitotriosidasi 3677 nmol/h/ml (vn 25.75±17)**
- **Betaglucocerebrosidasi: 1.4 nmol/mg/h (vn: 11.5±3.6)**
- **Analisi molecolare: N370S/N370S**

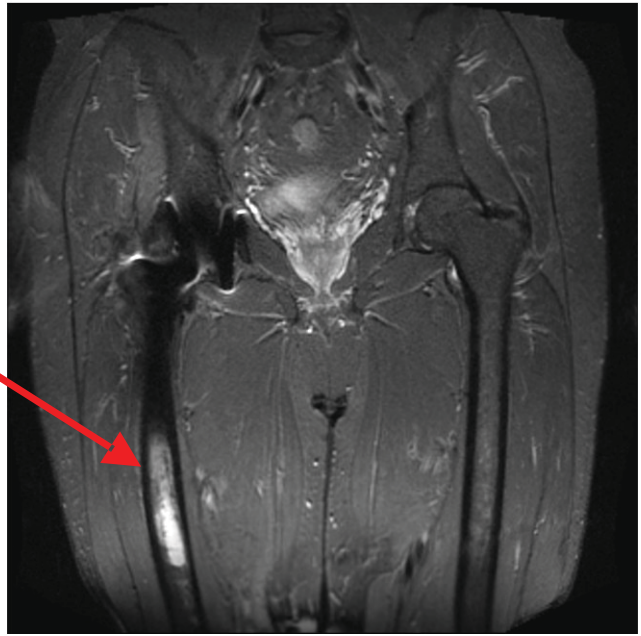
A.S. 49 aa, M



T1

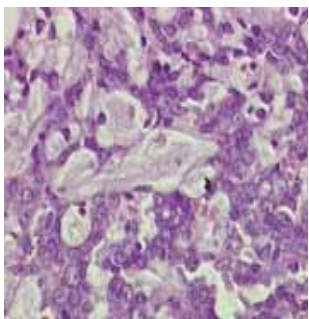


T2



STIR

RMN



A.S. 49 aa, M

**Il paziente ha iniziato in Settembre 2007 ERT
alla dose di 30 U/Kg/15 gg**

**Non ha finora accusato nessun tipo di
problema relativo alla terapia sostitutiva**

**E' tuttora asintomatico, in assoluto benessere
soggettivo**

PATOLOGIA MULTIDISCIPLINARE



Chirurgo



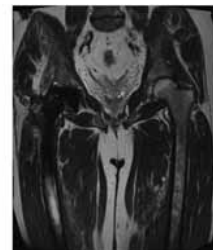
Ematologo



Reumatologo



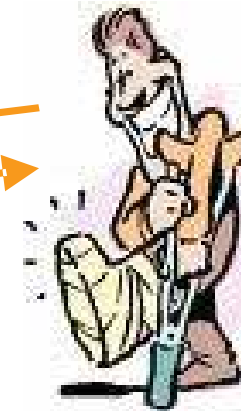
Internista



Radiologo



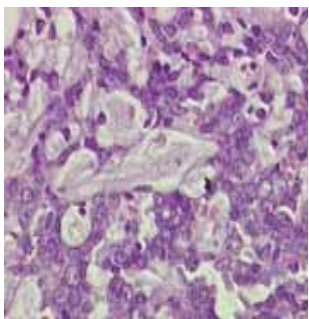
Ginecologo



Ortopedico

Malattia di Gaucher

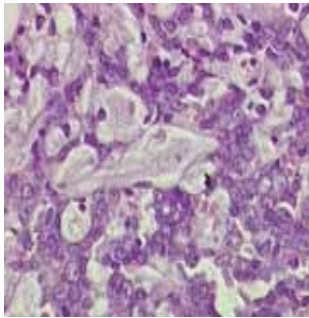




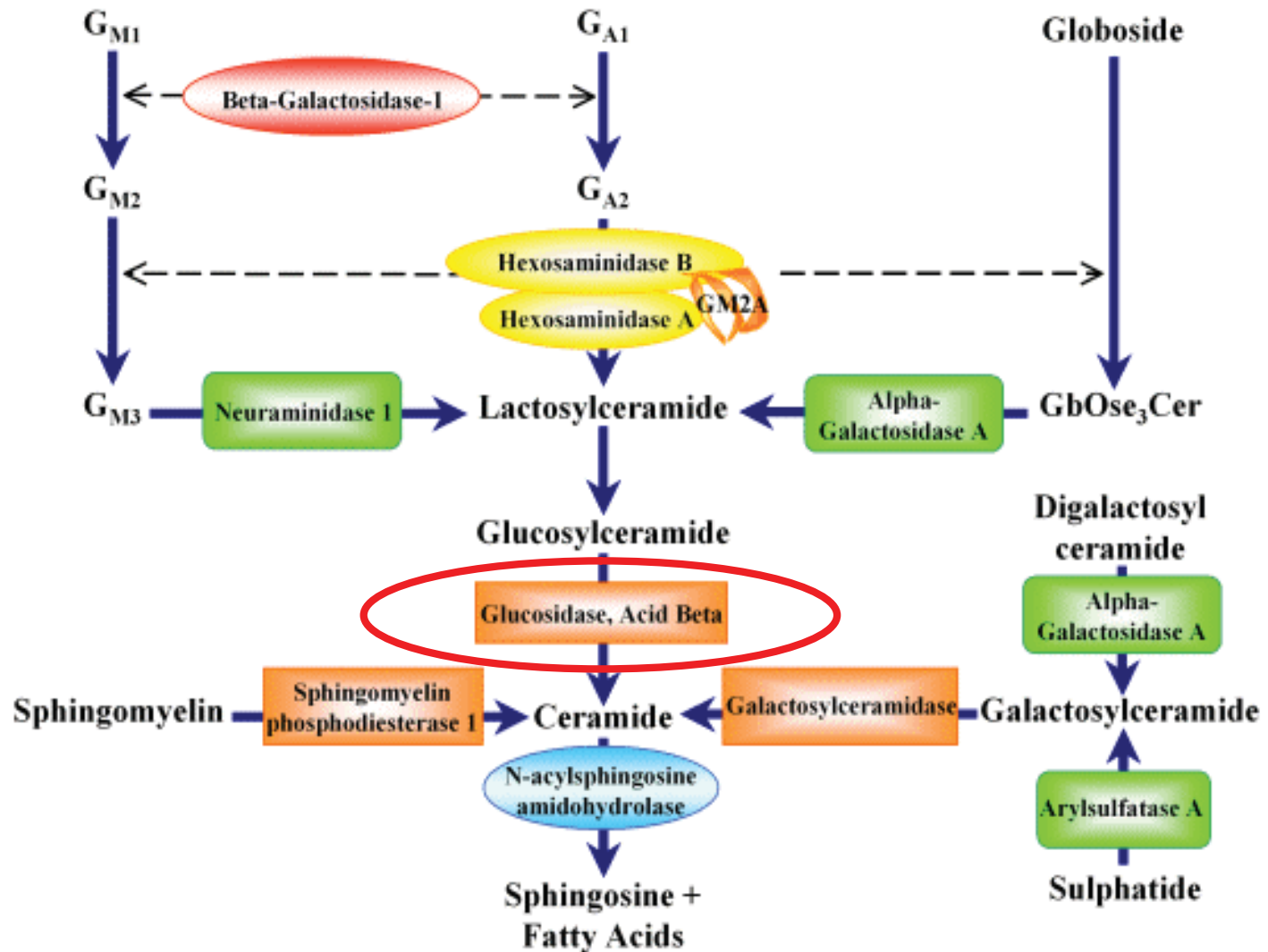
MALATTIA DI GAUCHER



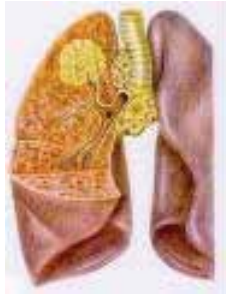
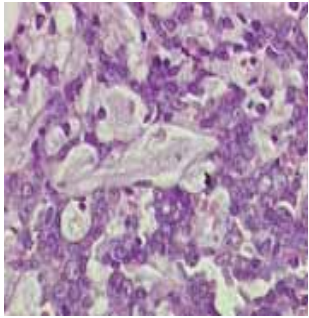
- E' una malattia **autosomica recessiva** caratterizzata dalla presenza di due alleli mutati per il gene della glucocerebrosidasi, localizzati nella regione q21 del cromosoma 1.
- Tale alterazione comporta un **accumulo di glucocerebroside all'interno di macrofagi** specialmente nel sistema reticolo-endoteliale che possono infiltrare differenti organi quali il fegato, la milza, il midollo osseo ed il polmone.



METABOLISMO “LISOSOMIALE”



COINVOLGIMENTO D'ORGANO



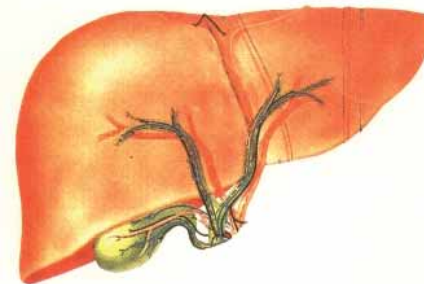
**Polmoni
(macrofagi alveolari)**



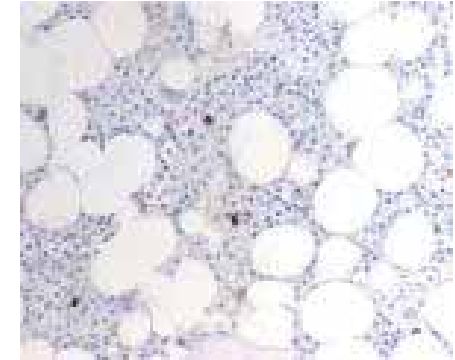
Milza (macrofagi tissutali)

Deficit enzimatico

Macrofagi



Fegato (cell. Kuppfer)



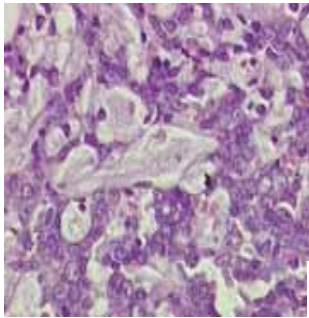
Midollo osseo



Osso (osteoclasti)

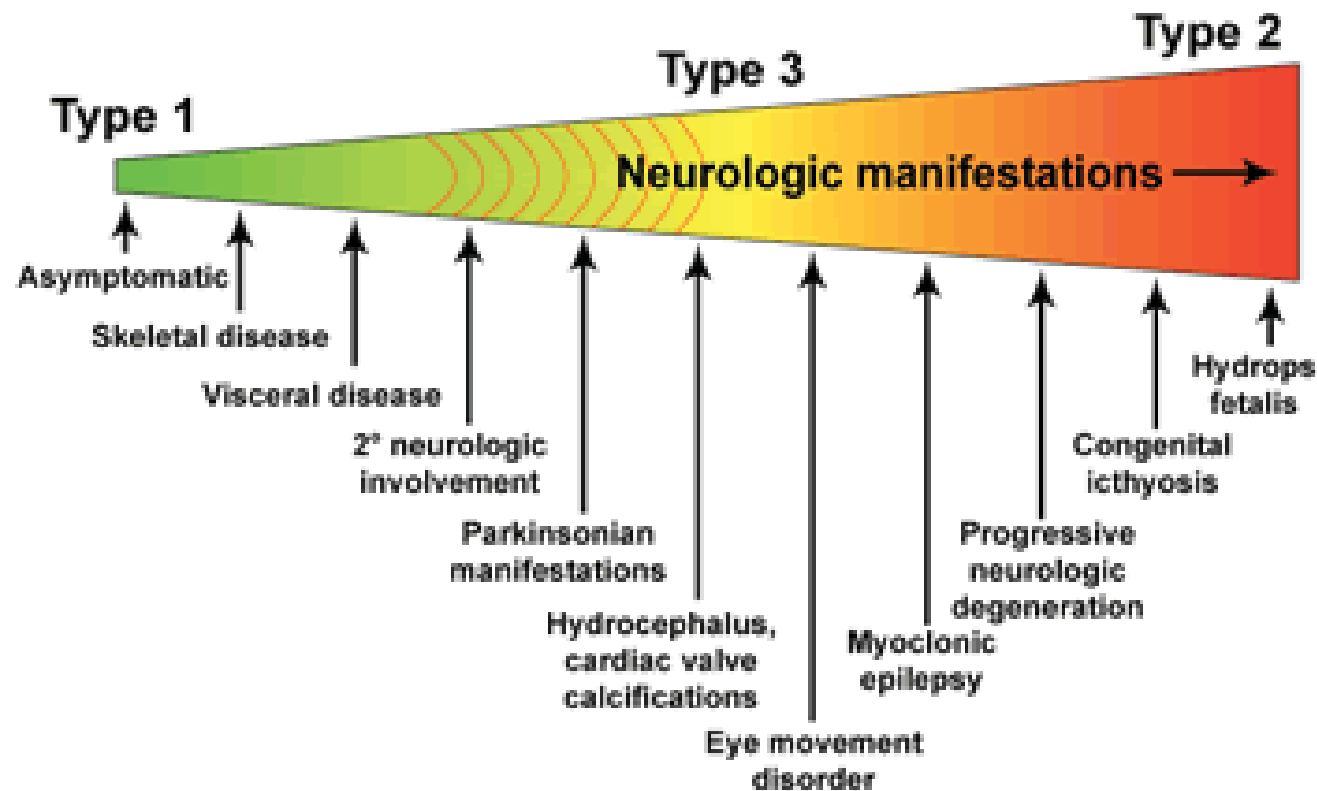
MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA MALATTIA DI GAUCHER

<i>CARATTERISTICA</i>	<i>TIPO I</i>	<i>TIPO II</i>	<i>TIPO III</i>
<i>NOME DESCRITTIVO</i>	Non neuropatica (forma adulta o cronica)	Neuropatica acuta (forma infantile)	Neuropatica subacuta (forma giovanile)
<i>INCIDENZA</i>	Da 1 a 40000 a 1 a 60000 (da 1 su 450 a 1 su 1500 negli ebrei Askenazi)	< 1 su 100000	Da < 1 su 50000 a < 1 su 100000
<i>ETNIA</i>	Pan-etnica (ebrei Askenazi)	Pan-etnica	Pan-etnica (Svedesi Norrbottniani)
<i>ETA' INSORGENZA</i>	qualsiasi età	Neonatale	Pediatrica
<i>ASPETTATIVA DI VITA</i>	Da 6 a 80 anni o più	< 2 anni	Da 2 a 60 anni
<i>COINVOLG. NEUROL.</i>	--	+++	+ / +++ (progressivo)
<i>EPATOSPLENOMEGALIA</i>	+ / +++	++	+ / +++
<i>ANOM. EMATOLOGICHE</i>	+ / +++	+++	+ / +++
<i>COINV. SCHELETRICO</i>	+ / +++	--	- / +++

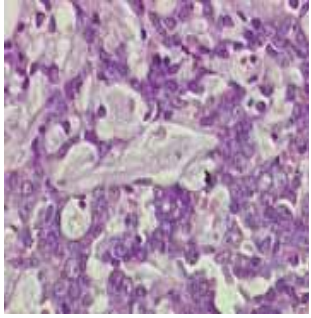


MANIFESTAZIONI CLINICHE

Gaucher Disease - a phenotypic continuum



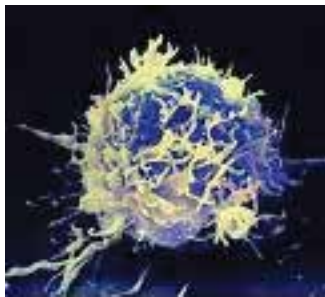
Patients with Gaucher disease can have a spectrum of symptoms, ranging from mild to severe neurological effects. The classic categories of types 1, 2 and 3 have blurry edges along this continuum.



MANIFESTAZIONI EMATOLOGICHE



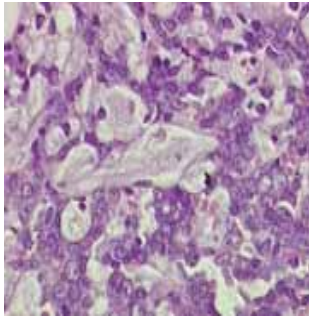
**PIASTRINOPENIA
PIASTRINOPATIA
COAGULOPATIE**



LEUCOPENIA



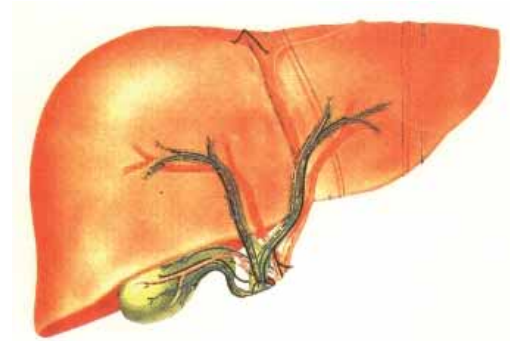
ANEMIA



MANIFESTAZIONI VISCERALI



SPLENOMEGALIA
IPERSPLENISMO

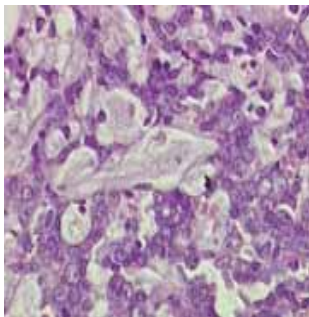


EPATOMEGALIA
FIBROSI E/O
IPERTENSIONE
PORTALE

COMPLICANZE EMATOLOGICHE E VISCERALI ALLA DIAGNOSI

	Italy	European area
Patients enrolled	121	1761
Anaemia[†], n (%)	n=45	n=646
Yes	15 (33)	193 (30)
No	30 (67)	453 (70)
Thrombocytopenia[‡] (platelet count, x 10³/mm³) [non-splenectomized patients only], n (%)	n=40	n=612
Mild or none (≥ 120)	17 (43)	229 (37)
Moderate (60 to <120)	17 (43)	288 (47)
Severe (<60)	6 (15)	95 (16)
Splenomegaly (Spleen Volume in Multiples of Normal), n (%)	n=7	n=282
Mild or none (≤ 5)	0 (0)	16 (6)
Moderate (>5 to ≤ 15)	3 (43)	166 (59)
Severe (>15)	4 (57)	100 (35)
Hepatomegaly (Liver Volume in Multiples of Normal) , n (%)	n=7	n=279
Mild or none (≤ 1.25)	0 (0)	109 (39)
Moderate (>1.25 to ≤ 2.5)	5 (71)	135 (48)
Severe (>2.5)	2 (29)	35 (13)

Data from Gaucher Registry



MANIFESTAZIONI OSSEE



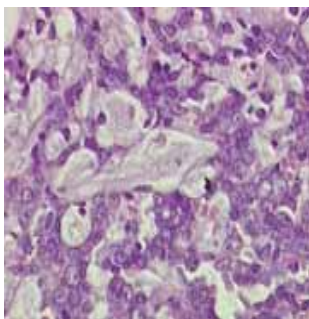
OSTEOPENIA



**DEFORMAZIONE
A FIASCA DI
ERLEMEYER**



**INFILTRAZIONE
MIDOLLARE**



MANIFESTAZIONI OSSEE



OSTEONECROSI



OSTEOSCLEROSI

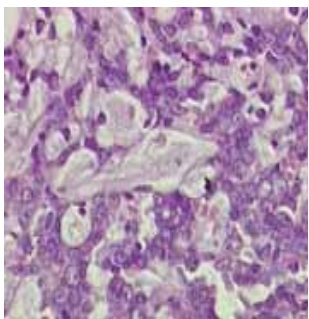
FRATTURE PATOLOGICHE



COMPLICANZE OSSEE ALLA DIAGNOSI

	Italy		European area	
Patients Enrolled	n=121		n=1761	
Bone Pain, n (%)	n=35		n=533	
Absent	25 (71)		338 (63)	
Present	10 (29)		195 (37)	
Very Mild	2 (20)		34 (17)	
Mild	5 (50)		62 (32)	
Moderate	1 (10)		41 (21)	
Severe/Extreme	0 (0)		21 (11)	
Not Specified	2 (20)		37 (19)	
Prior Bone Crisis, n (%)	n=30		n=472	
Absent	29 (97)		446 (94)	
Present	1 (3)		26 (6)	
Radiologic Bone Disease, n (%)				
Evidence of Any Bone Disease	n=26		n=309	
Absent	12 (46)		56 (18)	
Present	14 (54)		253 (82)	
Type of Bone Disease Reported	Any Data Available, n	Abnormality Present, n(%)	Any Data Available, n	Abnormality Present, n(%)
Avascular Necrosis	8	1 (13)	171	25 (15)
Erlenmeyer Flask Deformity	19	3 (16)	216	145 (67)
Fractures	14	0 (0)	152	12 (8)
Infarction	16	1 (6)	166	20 (12)
Lytic Lesions	15	0 (0)	149	9 (6)
Marrow Infiltration	10	8 (80)	126	94 (75)
Osteopenia	23	12 (52)	192	70 (36)
Decreased Bone Mineral Density (lumbar spine DXA z-score[†]), n (%)	n=0		n=86	
Mild or None (> -1)	0 (0)		44 (51)	
Moderate (> -2.5 to ≤ -1)	0 (0)		35 (41)	
Severe (≤ -2.5)	0 (0)		7 (8)	
Pediatric Growth Retardation, n (%)	n=20		n=310	
Observed	4 (20)		99 (32)	
Expected [‡]	1 (5)		16 (5)	

Data from Gaucher Registry



COMPLICANZE NEUROLOGICHE

ATASSIA

PARKINSON

TRISMA

SPASTICITA'

**DIFFICOLTA' DI
DEGLUTIZIONE**

**RITARDO DELLO
SVILUPPO**

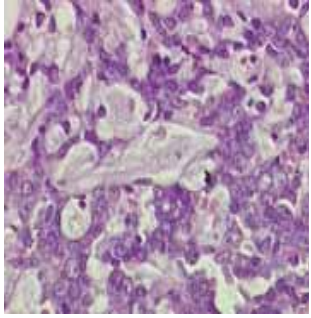


**ANOMALIE DEI
MOVIMENTI OCULARI
(aprassia oculomotoria)**

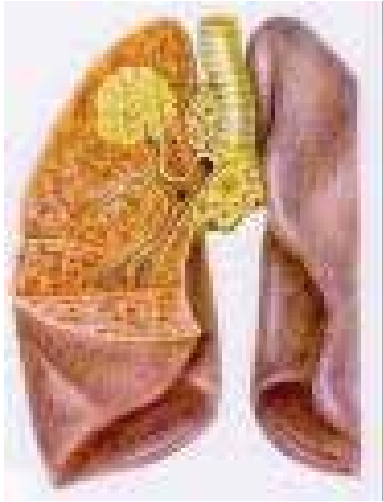
STRABISMO

**MANIFESTAZIONI
EPILETTICHE**

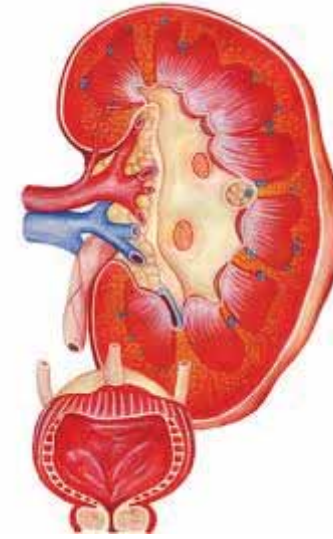
**RETROFLESSIONE
DEL COLLO**



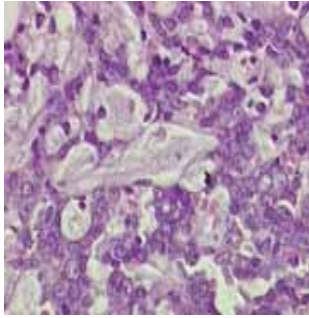
MANIFESTAZIONI POLMONARI E RENALI



**IPERTENSIONE
POLMONARE**

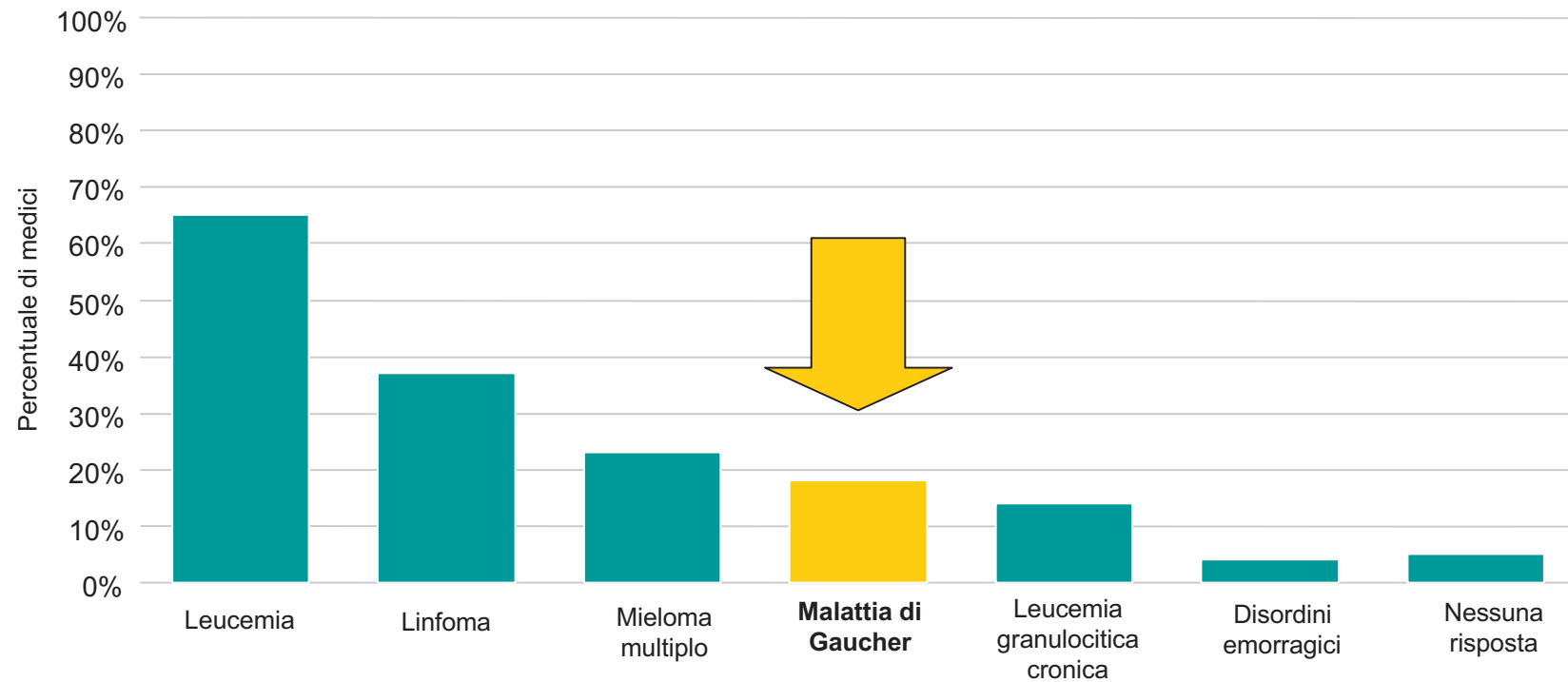


**INSUFFICIENZA
RENALE**

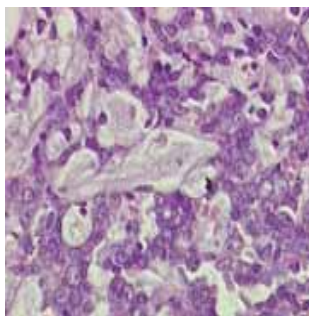


DIAGNOSI

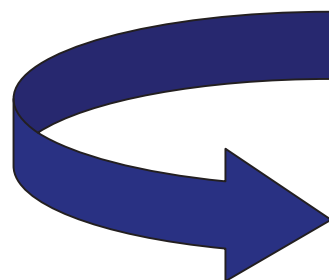
Patologie a cui pensa il medico nel caso di un paziente maschio di 42 anni che presentava anemia, piastrinopenia, epatomegalia, splenomegalia, dolore osseo acuto e dolore osseo cronico*



* Intervista a 406 onco-ematologi in USA, Argentina, Brasile, Canada, Giappone, Spagna e Australia

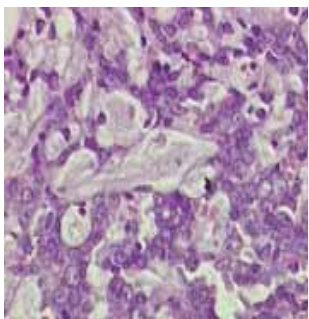


ETA' ALLA DIAGNOSI



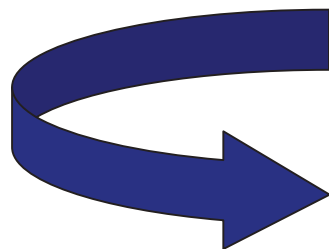
Data from Gaucher Registry 2010

Patients Enrolled	5710
Disease Type*, n (%)	n=5458
Type 1	5005 (92)
Type 2	62 (1)
Type 3	391 (7)
Sex, n (%)	n=5710
Males	2669 (47)
Females	3041 (53)
Age at Diagnosis† (years)	n=5289
Median (25 th , 75 th)	14 (5, 30)
Mean (SD)	20 (18)
Min, Max	<0‡, 91
Age at Diagnosis†, n (%)	n=5289
Prenatal‡ to <10 years	2252 (43)
10 to <20 years	877 (17)
20 to <30 years	807 (15)
30 to <40 years	550 (10)
40 to <50 years	380 (7)
50 to <60 years	224 (4)
60 to <70 years	135 (3)
70 years or more	64 (1)
Treatment Status, n (%)	n=5704
Ever on imiglucerase	4514 (79)
Never on imiglucerase	1190 (21)
Age at First Infusion, (years)	n=4495
Median (25 th , 75 th)	26 (9, 42)
Mean (SD)	27 (20)
Min, Max	0, 87
Age at Last Follow-up, (years)	n=5710
Median (25 th , 75 th)	33 (17, 51)
Mean (SD)	35 (21)
Min, Max	<0‡, 92



DIAGNOSI

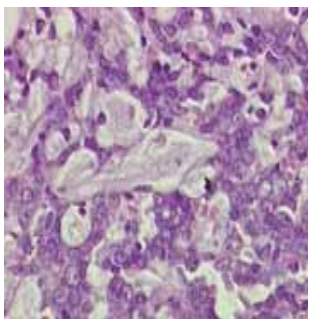
Sospetto diagnostico



dosaggio enzimatico β -glucocerebrosidasi

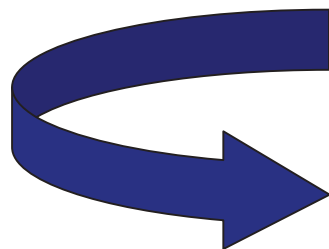
**Misurata sui leucociti, su fibroblasti in coltura
o “test rapido”**

Attività \leq 30 % dell'attività normale.

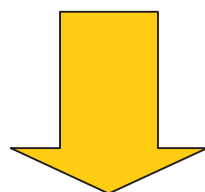


DIAGNOSI

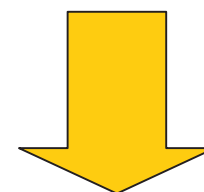
Sospetto diagnostico



Markers biochimici

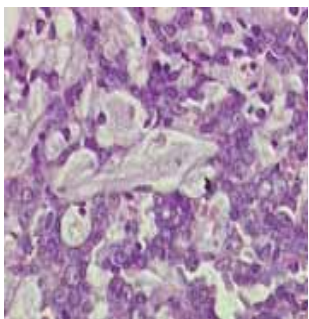


Chitotriosidasi*
(monitoraggio terapeutico)



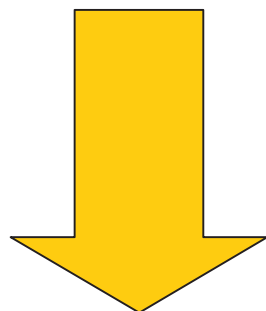
CCL18

* 5-6 % della popolazione con gene mutato

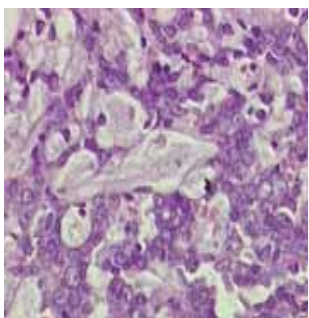


DIAGNOSI

Diagnosi enzimatica



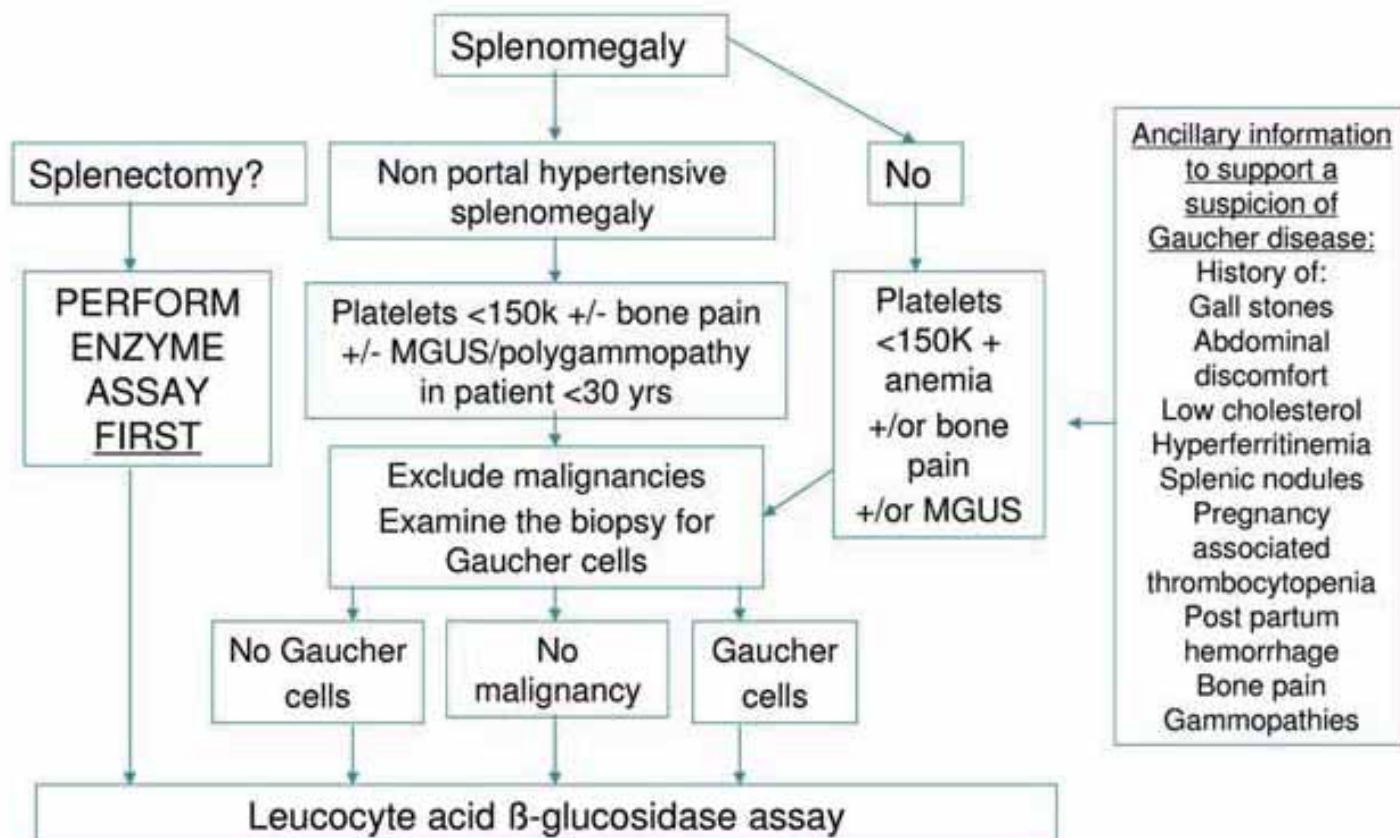
Analisi molecolare
(correlazione genotipo-fenotipo?)



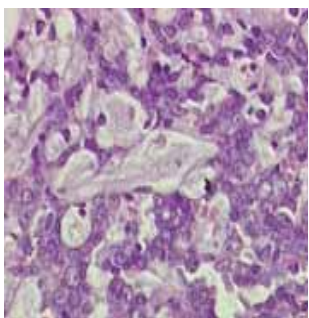
ALGORITMO DIAGNOSTICO

Diagnosis in individuals of non-Ashkenazi Jewish origin

Gaucher disease ~1: 40,000-100,000: Hematologic malignancies ~40:100,000



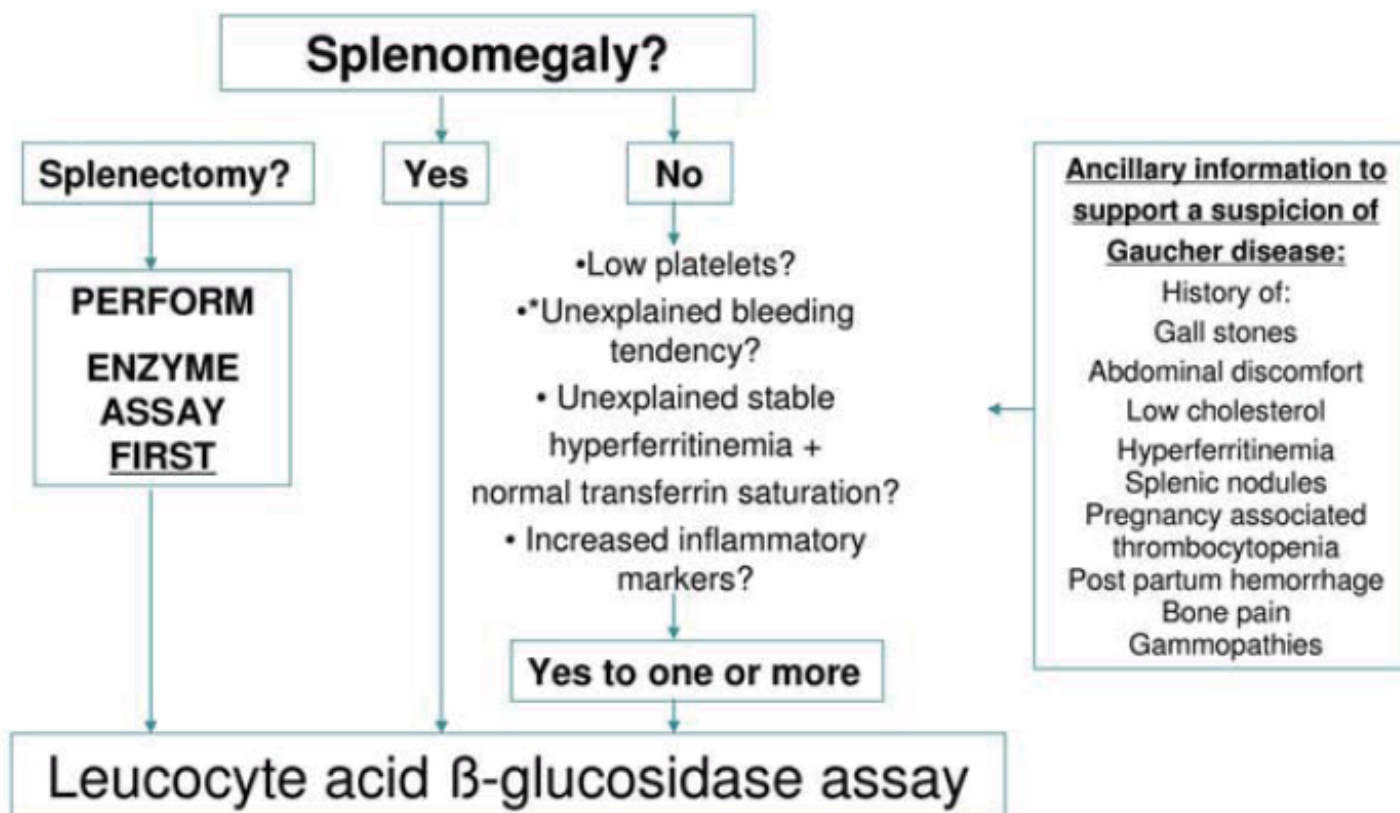
*In patients with bleeding diatheses, coagulopathies such as factor XI deficiency common in Ashkenazim [34] should be excluded.



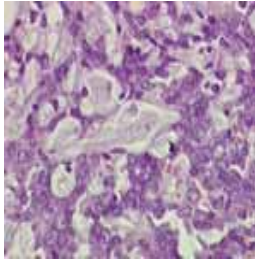
ALGORITMO DIAGNOSTICO

Diagnosis in individuals of Ashkenazi Jewish origin

(Gaucher disease frequency ~1:800; Hematologic malignancies 1: 2,500)



*In patients with bleeding diatheses, coagulopathies such as factor XI deficiency common in Ashkenazim [34] should be excluded.

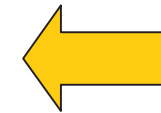


APPROCCIO TERAPEUTICO



Seminars in
HEMATOLOGY

Gaucher Disease Type 1: Revised Recommendations on **Evaluations and Monitoring for Adult Patients**



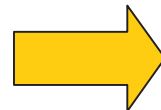
**Stadiazione
di patologia**

Neal J. Weinreb,^a Mario C. Aggio,^b Hans C. Andersson,^c Generoso Andria,^d Joel Charrow,^e
Joe T.R. Clarke,^f Anders Erikson,^g Pilar Giraldo,^h Jack Goldblatt,ⁱ Carla Hollak,^j Hiroyuki Ida,^k
Paige Kaplan,^l Edwin H. Kolodny,^m Pramod Mistry,ⁿ Gregory M. Pastores,^m Ricardo Pires,^o
Ainu Prakesh-Cheng,^p Barry E. Rosenbloom,^q C. Ronald Scott,^r Elisa Sobreira,^s
Anna Tylki-Szymańska,^t Ashok Vellodi,^u Stephan vom Dahl,^v Rebecca S. Wappner,^w
and Ari Zimran^x



Seminars in
HEMATOLOGY

**Terapia e
follow-up**



Therapeutic Goals in the Treatment of Gaucher Disease

Gregory M. Pastores,^a Neal J. Weinreb,^b Hans Aerts,^c Generoso Andria,^d Timothy M. Cox,^e
Manuel Giralt,^f Gregory A. Grabowski,^g Pramod K. Mistry,^h and Anna Tylki-Szymańskaⁱ

STADIAZIONE DI PATOLOGIA

Accertamenti iniziali^{a,b}

Test Ematologici		
TEST PRINCIPALI	TEST ADDIZIONALI ^c	
Emoglobina	AST e/o ALT	Albumina
Conta piastrinica	Fosfatasi alcalina	Immuno-elettroforesi sierica
Marcatori biochimici ^d :	Proteine totali	Ferro
• Chitotriosidasi	Calcio	Capacità legante del Ferro
• ACE	Fosforo	Ferritina
• Fosfatasi acida (totale, non prostatica)	PT	Vitamina B ₁₂
Analisi delle mutazioni	PTT	
Dosaggio anticorpale ^e	Leucociti	
	Bilirubina totale e diretta	
Visceri ^f		
Volume splenico (RMN volumetrica o TAC)		
Volume epatico (RMN volumetrica o TAC)		
Scheletro		
RMN (coronale; sequenze ottenute in T1 e T2) dell'intero femore ^g		
Rx: AP dell'intero femore ^g , laterale della colonna		
DEXA: a livello lombare ed estremità prossimali dei femori		
Età ossea: determinazione nei pazienti di 14 anni o di età inferiore ^h		
Polmone ^b		
ECG, Rx torace, ecocardiogramma doppler (pressione sistolica ventricolare destra) per pazienti di età superiore a 18 anni		
Qualità di vita		
Stato funzionale e generale soggettivo (questionario SF-36)		

Accertamenti di routine^b

	Pazienti non in trattamento con ERT		Pazienti in trattamento con ERT			
	OGI 12 MESI	OGI 12-24 MESI	Obiettivo terapeutico non raggiunto		Obiettivo terapeutico raggiunto	Ad ogni variazione di dosaggio e in presenza di significative complicanze cliniche
	OGI 3 MESI	OGI 12 MESI	OGI 12-24 MESI			
Test Ematologici						
Emoglobina	X		X		X	X
Conta piastrinica	X		X		X	X
Marcatori biochimici ^d :	X		X		X	X
• Chitotriosidasi						
• ACE						
• Fosfatasi acida (totale, non prostatica)						
Visceri ^f						
Volume splenico (RMN volumetrica o TAC)		X	X	X	X	X
Volume epatico (RMN volumetrica o TAC)		X	X	X	X	X
Scheletro						
RMN (coronale; sequenze ottenute in T1 e T2) dell'intero femore ^g		X	X	X	X	X
Rx: AP dell'intero femore ^g , laterale della colonna		X	X	X	X	X
DEXA: a livello lombare ed estremità prossimali dei femori		X	X	X	X	X
Qualità di vita						
Stato funzionale e generale soggettivo (questionario SF-36)	X		X	X	X	X

a. Eseguire una anamnesi completa personale e familiare, includendo possibilmente un albero genealogico.

b. Una visita medica completa deve essere fatta almeno una volta all'anno.

c. Uno o più di questi indicatori biochimici devono essere monitorati almeno ogni 12 mesi, unitamente ad altre valutazioni cliniche dell'attività della malattia e risposta al trattamento. Dei tre indicatori raccomandati, la chitotriosidasi, quando disponibile come procedura validata, è il test più sensibile per evidenziare variazioni nell'attività della malattia; va quindi considerato come accertamento prioritario.

d. Si consiglia di raccogliere e conservare il campione basale e quelli (opzionale) a 3, 6, 9, 12 e 18 mesi dopo l'inizio della terapia enzimatica sostitutiva (ERT) e testarli solo se clinicamente indicato, come nel caso di un evento avverso immunomediato o per una sospetta perdita di efficacia della ERT.

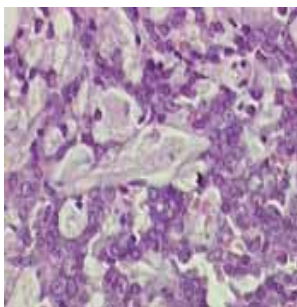
e. Se al di fuori della norma vanno valutati attentamente, tenendo conto dell'età del paziente e del suo stato clinico.

f. Sezioni trasversali contigue di 10 mm di spessore per le diverse regioni di interesse.

g. Finestra ideale: dall'anca fino all'articolazione del ginocchio.

h. Sono raccomandate valutazioni della pressione polmonare ogni 12-24 mesi, in particolare nei pazienti con valori pressori iniziali ai limiti della norma o superiori.

Data from Gaucher Registry



TERAPIE DISPONIBILI



**TERAPIA ENZIMATICA
SOSTITUTIVA (ERT)**



**TERAPIA CON INIBITORI
DEL SUBSTRATO (SRT)**



**TERAPIA DI
SUPPORTO**



TERAPIA PERSONALIZZATA

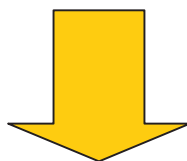




ERT



Imiglucerase (Cerezyme)

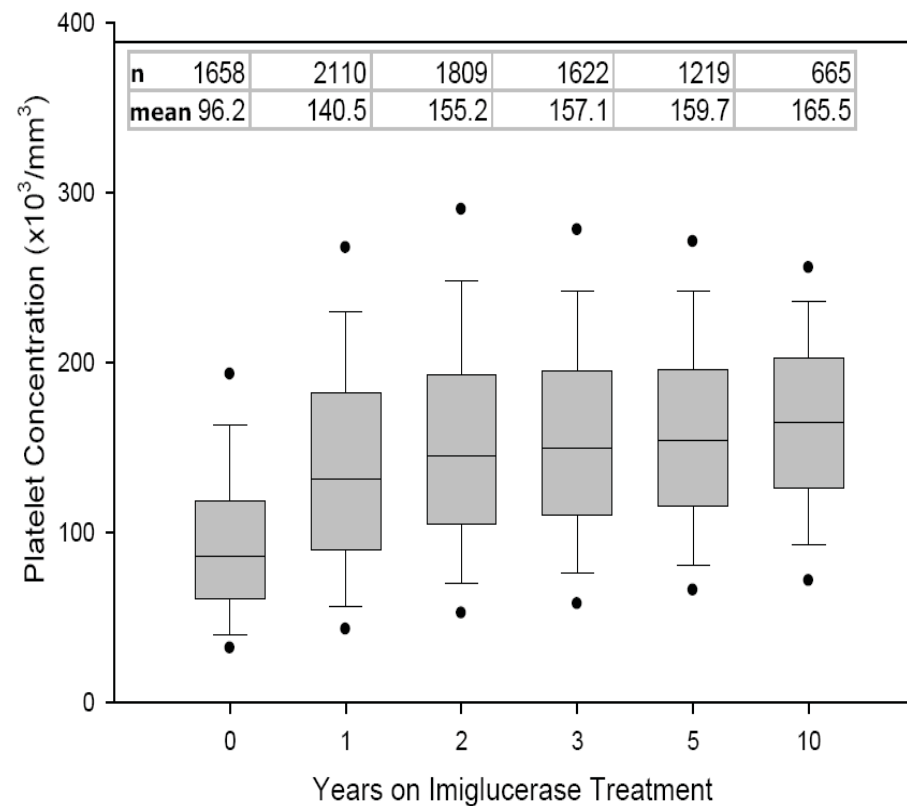
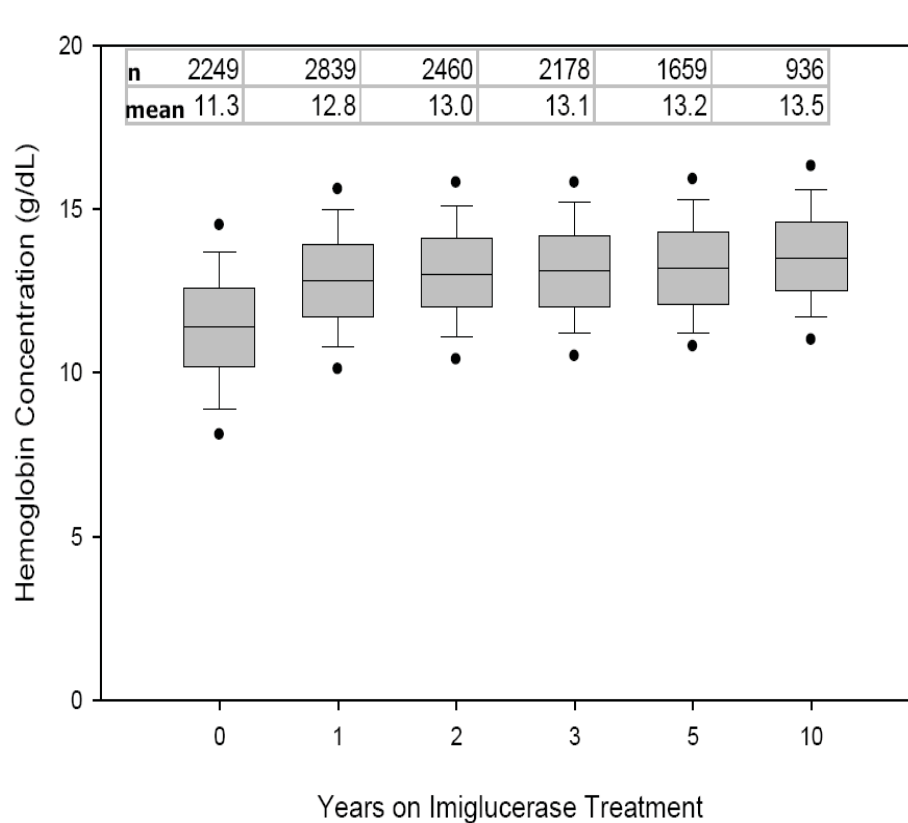


enzima ricombinante

APPROCCIO TERAPEUTICO IN BASE ALLA VALUTAZIONE DEL GRADO DI RISCHIO NEI PAZIENTI GAUCHER	POSOLOGIA PERSONALIZZATA CON ERT
TRATTAMENTO INIZIALE	
Adulti alto rischio e tutti i pazienti pediatrici	60 IU/Kg/bisettimanale
Adulti basso rischio	Da 30 a 45 IU/Kg/bisettimanale
<div style="text-align: center;">↓</div> Raggiungimento obiettivi terapeutici (Tempistica: da 1 a 3 anni) <div style="text-align: center;">↓</div>	
EVENTUALE RIDUZIONE DEL DOSAGGIO	
Adulti alto rischio e tutti i pazienti pediatrici	Decremento del 15-25% (posologia minima raccomandata 30 IU/Kg/bisettimanale)
Adulti basso rischio	Decremento del 25-50% (posologia minima raccomandata 20 IU/Kg/bisettimanale)



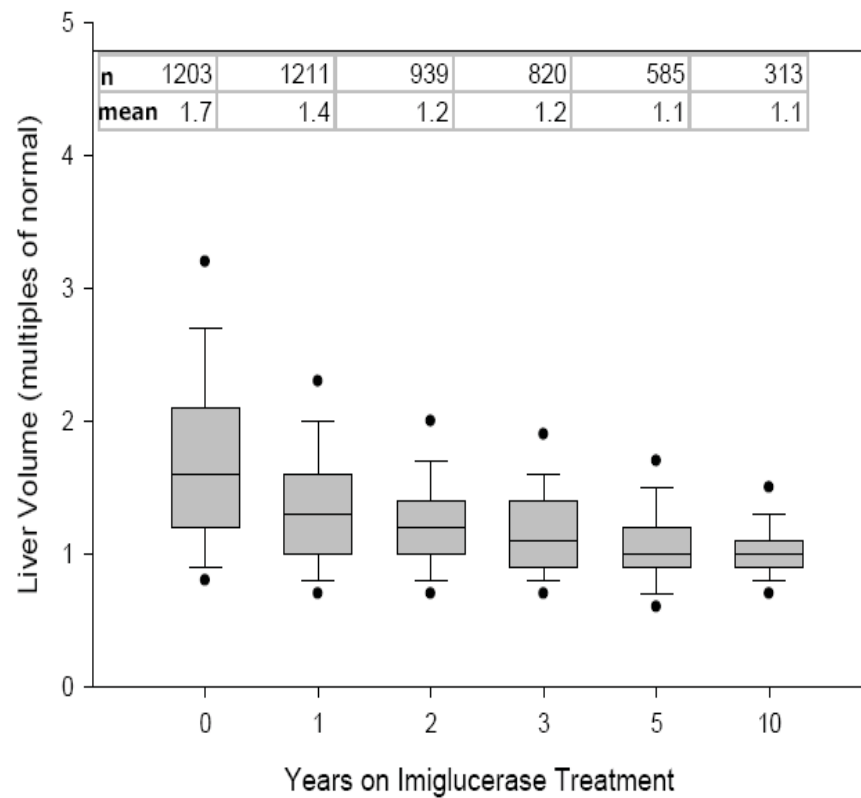
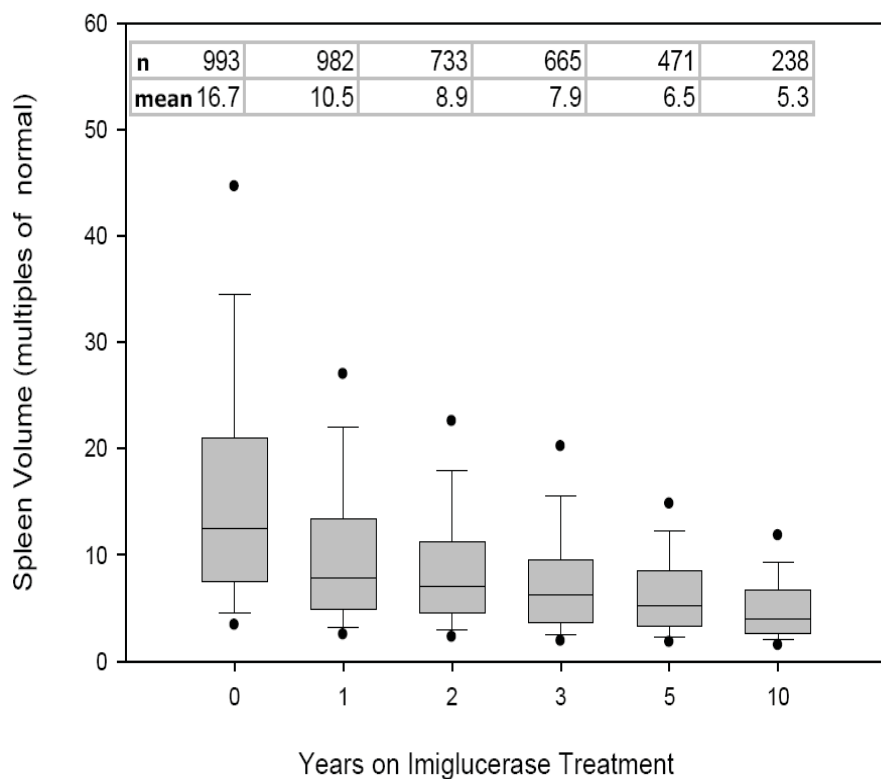
EFFICACIA DELLA ERT



Data from Gaucher Registry 2010



EFFICACIA DELLA ERT

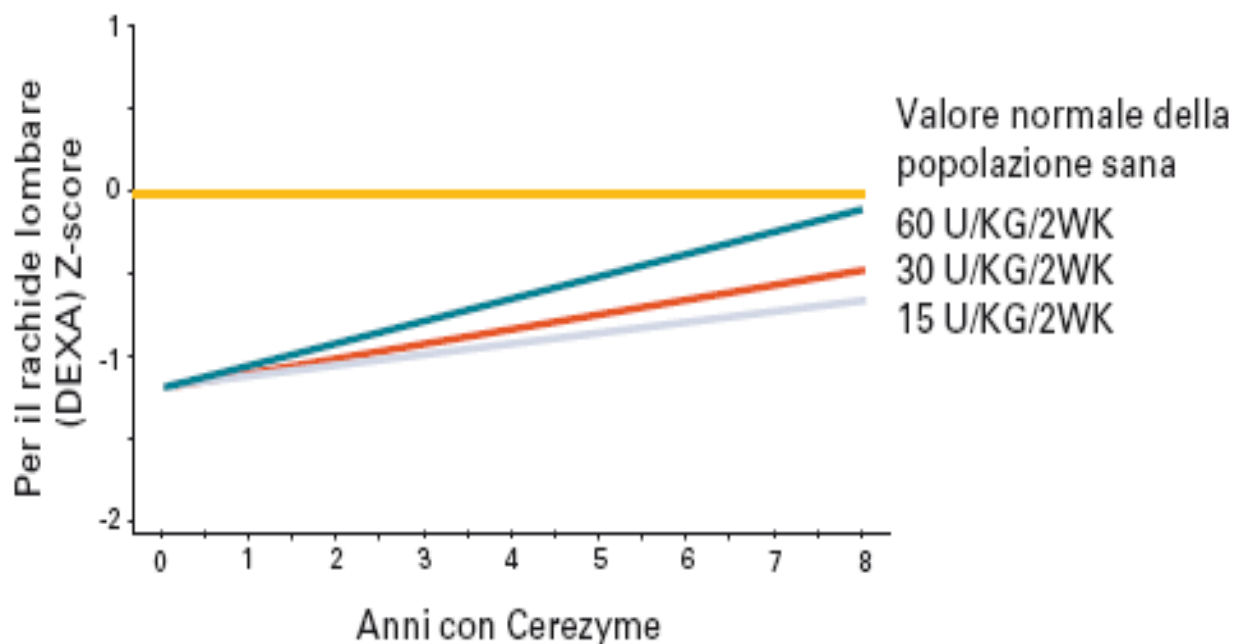


Data from Gaucher Registry 2010



EFFICACIA DELLA ERT

Miglioramento della densità minerale ossea



Adapted from Wenstrup et al., J Bone Miner Res 2007



GOALS TERAPEUTICI

Pazienti	Goal	Tempo
Piastrinopenia		
Tutti i pazienti	Piastrine sufficienti per ridurre le emorragie	1 anno
Pazienti splenectomizzati	Normalizzazione della conta piastrinica	1 anno
Non splenectomizzati	Conta piastrinica ai limiti inferiori di normalità Progressivo aumento ma non normalizzazione	Secondo anno
Piastrinopenia moderata		Secondo anno
Piastrinopenia severa		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"> • Eliminata la dipendenza dalle trasfusioni di sangue • Ridurre l'astenia • Mantenere i miglioramenti dei livelli di Hb 	



GOALS TERAPEUTICI

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



GOALS TERAPEUTICI

Pazienti	Goal	Tempo
Patologia Ossea		
Tutti i pazienti	<ul style="list-style-type: none"> • Ridurre o eliminare il dolore osseo • Prevenire le crisi ossee • Prevenire osteonecrosi il collasso subcondrale dell'articolazione 	1-2 anni
Pazienti pediatrici	<ul style="list-style-type: none"> • Ottenere una crescita ed una maturazione normale e il 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 • Migliorare ulteriormente e normalizzare la densità minerale ossea 	3-5 anni 8 anni



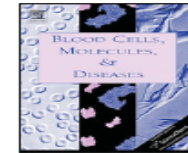
ERT



Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Blood Cells, Molecules, and Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ybcm



Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease

D. Elstein ^{a,*}, G.M. Cohn ^b, N. Wang ^b, M. Djordjevic ^c, C. Brutaru ^d, A. Zimran ^a

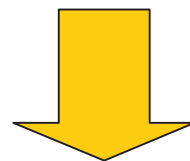
^a Gaucher Clinic, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel

^b Shire Human Genetic Therapies, Cambridge MA USA

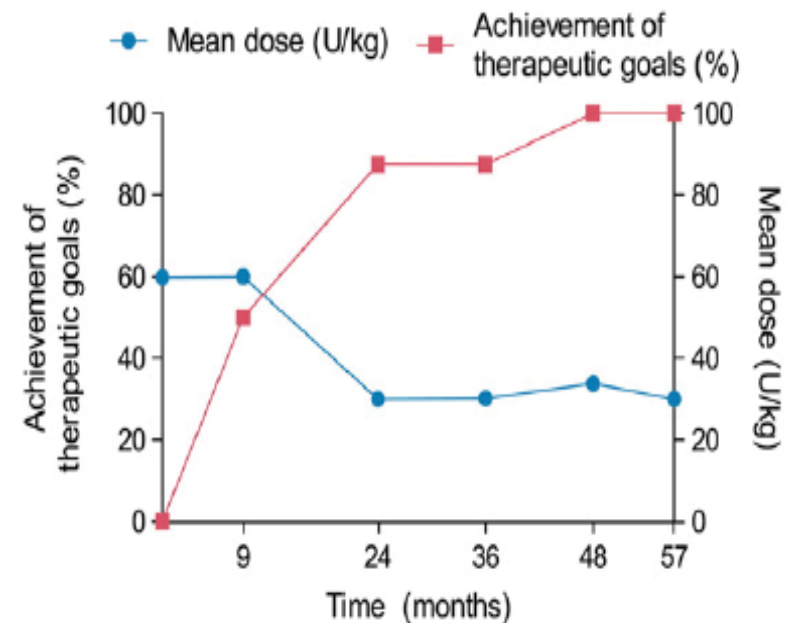
^c Metabolic and Clinical Genetic Department, Mother and Child Health Care Institute, Belgrade, Serbia

^d "Sf. Ioan" Clinical and Emergency Hospital, Bucharest, Romania

Velaglucerase alfa (Vpriv)

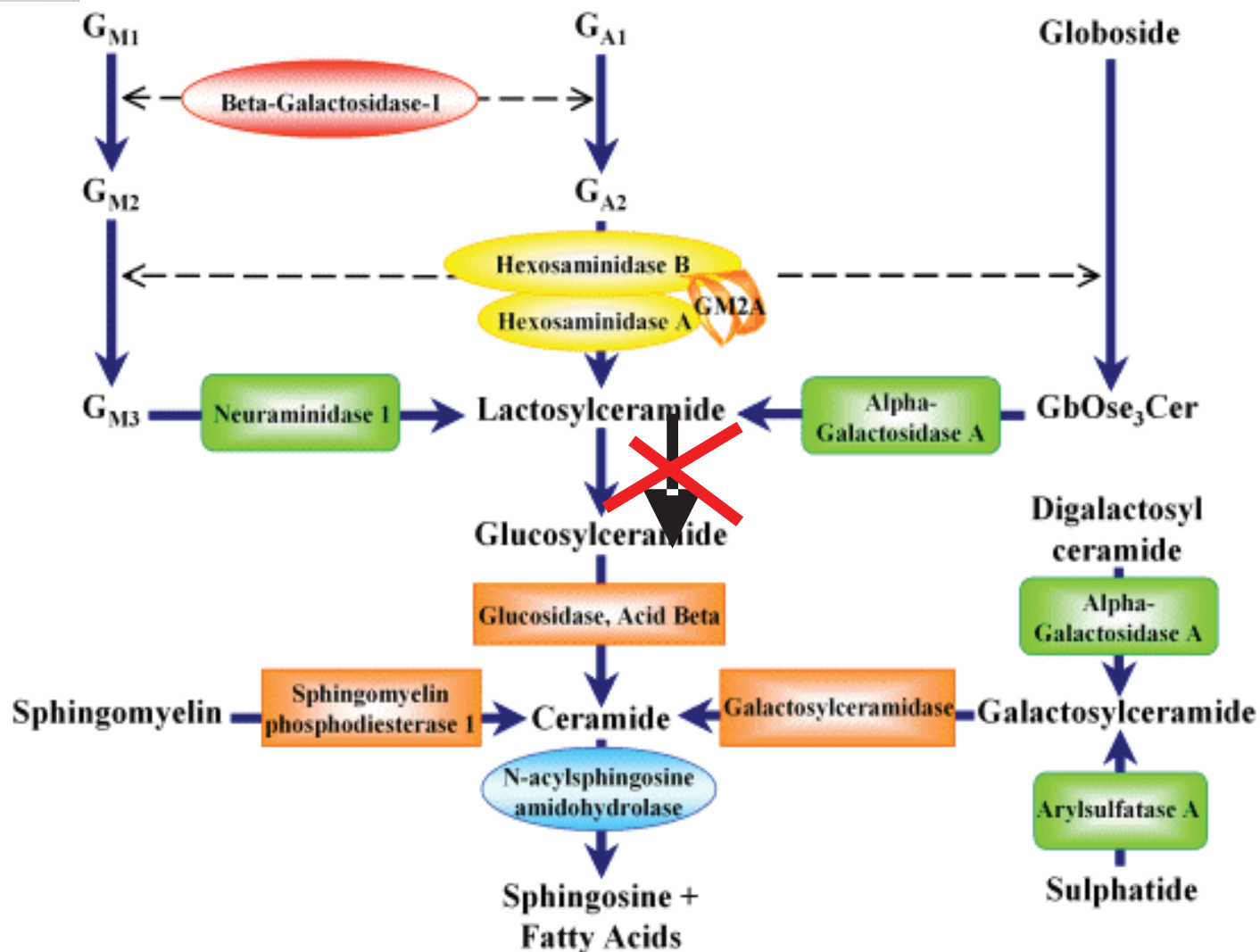


enzima prodotto in colture di fibroblasti umani





TERAPIA INIBITORE DEL SUBSTRATO



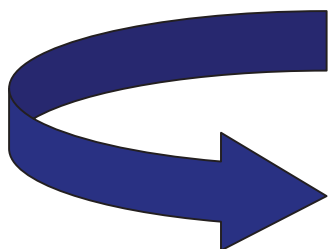


SRT

Miglustat (Zavesca)



inibitore della glicosilceramide sintasi



Dosaggio: 100 mg x 3/die per os

Approvazione EMEA:

**solo per i casi in cui non è possibile effettuare ERT
(intolleranza all'enzima con importanti allergie locali o
sistemiche, mancanza di accessi venosi etc)**



SRT

From bloodjournal.hematologylibrary.org at AD/0/777471/14085650 on April 19, 2011. For personal use only.

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

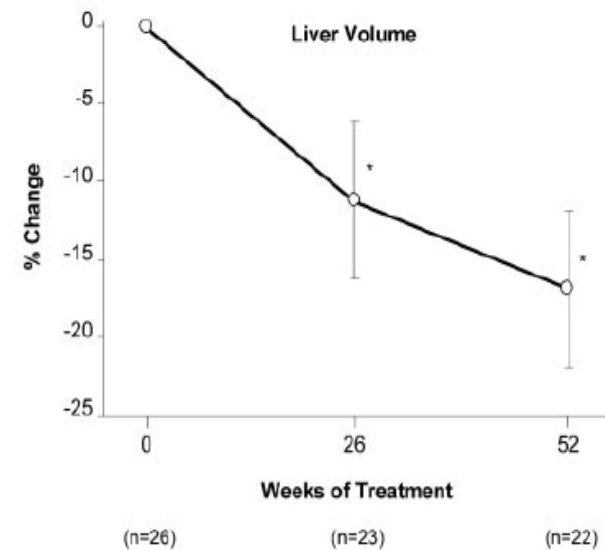
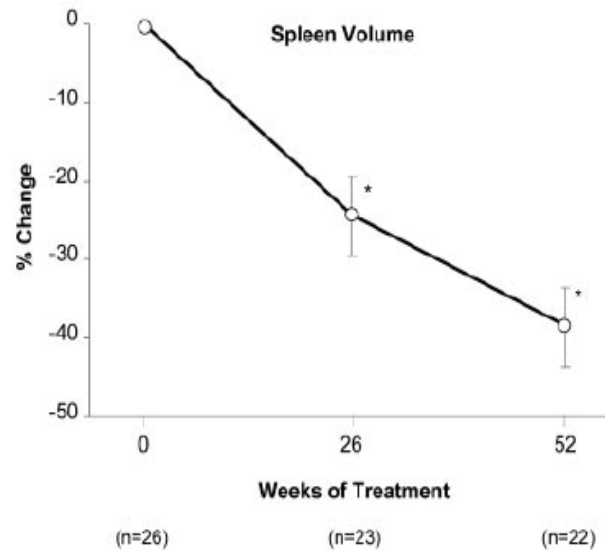
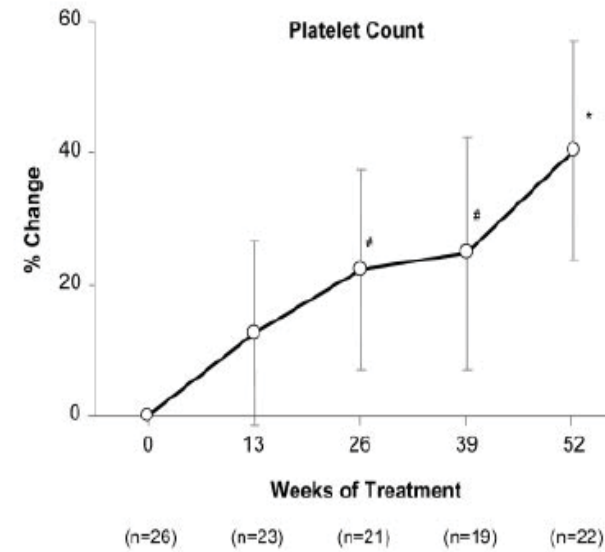
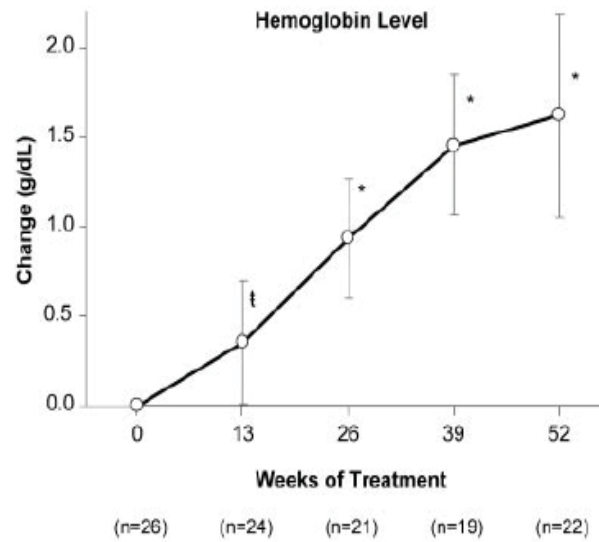
A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1

Elena Lukina,¹ Nora Watman,² Elsa Avila Arreguin,³ Maryam Banikazemi,⁴ Marta Dragosky,⁵ Marcelo Iastrebner,⁵ Hanna Rosenbaum,⁶ Mici Phillips,⁷ Gregory M. Pastores,⁴ Daniel I. Rosenthal,⁸ Mathilde Kaper,⁹ Tejdip Singh,⁹ Ana Cristina Puga,⁹ Peter L. Bonate,⁹ and M. Judith Peterschmitt⁹

¹Hematology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia; ²Hospital Ramos Mejia, Buenos Aires, Argentina; ³Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades, Mexico City, Mexico; ⁴New York University, NY; ⁵Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, Buenos Aires, Argentina; ⁶Rambam Medical Center, Haifa, Israel; ⁷Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel; ⁸Massachusetts General Hospital, Boston; and ⁹Genzyme Corporation, Cambridge, MA



SRT





SRT

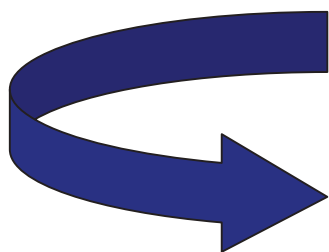
From bloodjournal.hematologylibrary.org at AD/0/777471/14085650 on April 19, 2011. For personal use only.

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

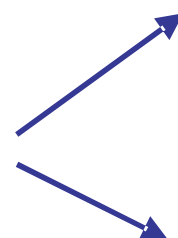
A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1

Elena Lukina,¹ Nora Watman,² Elsa Avila Arreguin,³ Maryam Banikazemi,⁴ Marta Dragosky,⁵ Marcelo Iastrebner,⁵ Hanna Rosenbaum,⁶ Mici Phillips,⁷ Gregory M. Pastores,⁴ Daniel I. Rosenthal,⁸ Mathilde Kaper,⁹ Tejdeep Singh,⁹ Ana Cristina Puga,⁹ Peter L. Bonate,⁹ and M. Judith Peterschmitt⁹

¹Hematology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia; ²Hospital Ramos Mejia, Buenos Aires, Argentina; ³Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades, Mexico City, Mexico; ⁴New York University, NY; ⁵Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, Buenos Aires, Argentina; ⁶Rambam Medical Center, Haifa, Israel; ⁷Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel; ⁸Massachusetts General Hospital, Boston; and ⁹Genzyme Corporation, Cambridge, MA



STUDI DI FASE 3



ENCORE

ENGAGE



TERAPIA DI SUPPORTO

- **Calcio, vitamina D e difosfonati**
- **Terapia delle singole complicanze**

CONCLUSIONI

- La Malattia di Gaucher è una malattia che mette a rischio la vita dei pazienti, progressiva, multisistemica, eterogenea e debilitante
- La Malattia di Gaucher è una malattia trattabile
- Bisogna sospettare la Malattia di Gaucher in presenza delle seguenti manifestazioni:
 - Anemia, piastrinopenia, epatosplenomegalia, dolori ossei, crisi ossee, osteopenia e osteonecrosi

CONCLUSIONI

- La maggioranza dei pazienti con la Malattia di Gaucher si rivolge a un ematologo e la maggior parte di questa verrà gestita da questo specialista
- Un semplice esame enzimatico (test su campione ematico) rende possibile una diagnosi definitiva
- Una diagnosi precoce e l'inizio tempestivo di un trattamento offrono significativi benefici clinici e prevengono o riducono il rischio di complicanze irreversibili, inclusa la malattia ossea

GRANDPARENTS WANT TO KNOW

