



**UMBERTO I**  
POLICLINICO DI ROMA

## **Policlinico "Umberto I"**

### **Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia dei Disturbi da Accumulo dei Lipidi**

**Medico responsabile: Dott. Vincenzo Leuzzi** - tel. 06/44712282 - [vincenzo.leuzzi@uniroma1.it](mailto:vincenzo.leuzzi@uniroma1.it)

Via dei Sabelli, 108 - Roma (Istituto Neuropsichiatria Infantile, piano 1)

**Medico responsabile: Dott.ssa Fiorina Giona** - tel. 06/85795735 - [giona@bce.uniroma1.it](mailto:giona@bce.uniroma1.it)

Via Benevento, 6 - Roma (Ematologia, piano 1)



## **Ospedale Pediatrico Bambino Gesù**

### **Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Malattie Rare Disturbi da Accumulo dei Lipidi**

**Medico responsabile: Dott. Carlo Dionisi Vici** - tel. 06/68592275 - [carlo.dionisivici@opbg.net](mailto:carlo.dionisivici@opbg.net)

Piazza S. Onofrio, 4 - Roma (Padiglione S. Onofrio, piano 1)

## DISTURBI DA ACCUMULO DEI LIPIDI

*(elaborato nel mese di luglio 2013)*

<b>MALATTIA DI GAUCHER</b> .....	3
<b>1. Inquadramento della malattia</b> .....	3
1.1 Definizione.....	3
1.2 Eziopatogenesi, epidemiologia, classificazione .....	3
<b>2. Diagnosi</b> .....	5
2.1 Quadro clinico .....	5
2.2 Storia clinica e prognosi .....	7
2.3 Criteri diagnostici essenziali per un corretto approccio della malattia di Gaucher .....	7
2.4 Diagnosi differenziale .....	10
<b>3. Terapia</b> .....	11
3.1 Opzioni terapeutiche .....	11
3.2 Linee guida per il trattamento .....	12
3.3 Monitoraggio della malattia e dell'efficacia della terapia .....	12
<b>4. Implementazione del PDTA</b> .....	14
4.1 Accesso al percorso .....	14
4.2 Percorso diagnostico-terapeutico .....	15
4.3 Criticità assistenziali .....	15
 <b>MALATTIA DI FABRY</b> .....	16
<b>1. Inquadramento della malattia</b> .....	16
1.1 Definizione ed epidemiologia.....	16
1.2 Eziopatogenesi .....	16
<b>2. Diagnosi</b> .....	16
2.1 Quadro clinico .....	16
2.2 Criteri diagnostici .....	16
<b>3. Terapia</b> .....	17
<b>4. Implementazione del PDTA</b> .....	17
4.1 Accesso al percorso .....	17
4.2 Percorso diagnostico e follow-up .....	17
4.3 Aspetti socio-assistenziali .....	18
 <b>MALATTIA DI NIEMANN PICK-TIPO C</b> .....	19
<b>1. Inquadramento della malattia</b> .....	19
1.1 Definizione ed epidemiologia .....	19
1.2 Eziopatogenesi .....	19
<b>2. Diagnosi</b> .....	19
2.1 Quadro clinico .....	19
2.2 Presentazione clinica per fascia d'età .....	21
2.3 Criteri diagnostici .....	22
<b>3. Terapia</b> .....	23
<b>4. Implementazione del PDTA</b> .....	24
4.1 Accesso al percorso .....	24
4.2 Percorso diagnostico e follow-up .....	24
4.3 Aspetti socio-assistenziali .....	25
 <b>Allegati</b> .....	26
 <b>Bibliografia</b> .....	28

# MALATTIA DI GAUCHER

## 1. Inquadramento della malattia

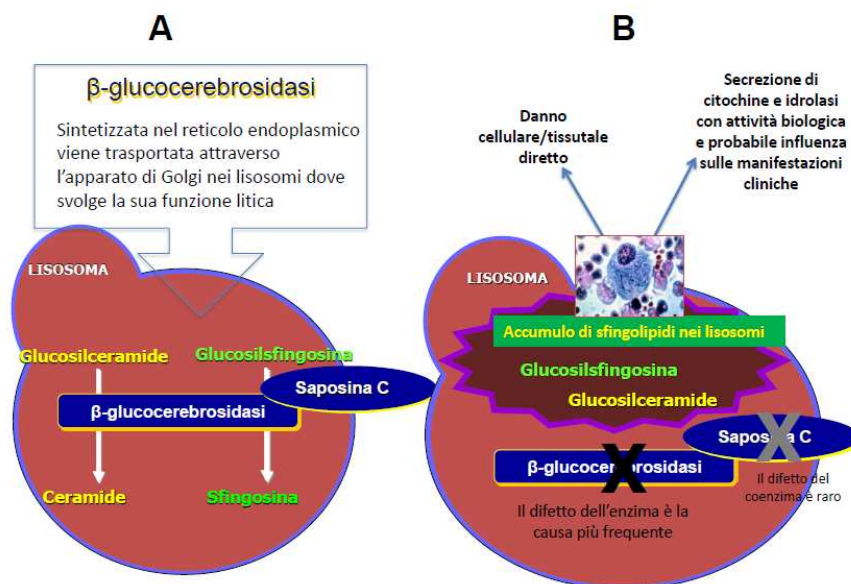
### 1.1 Definizione

La Malattia di Gaucher (MG) è una delle più comuni malattie da accumulo lisosomiale, causata dalla carenza congenita dell'enzima  $\beta$ -glucocerebrosidasi, che determina un accumulo di glucocerebrosidi all'interno dei lisosomi delle cellule del sistema monocito-macrofagico. Di conseguenza, la maggior parte delle manifestazioni cliniche sono dovute all'aumento di volume della milza e/o del fegato e alla compromissione ossea. Sebbene la MG sia un disordine legato alla mutazione di un singolo gene, le manifestazioni cliniche sono estremamente variabili: da forme totalmente asintomatiche (evidenziabili solo con il dosaggio enzimatico e/o l'analisi del DNA) a forme neonatali letali con idrope fetale e ittiosi. Alcune manifestazioni cliniche, quali alcuni sintomi neurologici, le alterazioni del sistema immunitario, l'aumentata incidenza di neoplasie (soprattutto ematologiche), le calcificazioni di valvole cardiache e l'ipertensione polmonare, non sono spiegabili dall'accumulo di per sé.

### 1.2 Eziopatogenesi, epidemiologia, classificazione

La MG è determinata da mutazioni del gene codificante la  $\beta$ -glucocerebrosidasi, trasmesse con modalità autosomica recessiva. Il gene responsabile, localizzato sul braccio corto del cromosoma 1 (1p21), è stato clonato e sequenziato. Finora sono state identificate oltre 300 mutazioni che spiegano in parte l'ampia variabilità del fenotipo. Molte delle mutazioni sono private, altre possono essere sia singole che combinate in un allele complesso; è, quindi, raccomandato sequenziare tutto il gene per una tipizzazione genotipica accurata, che è importante nel definire la prognosi. Le diverse mutazioni causano l'assenza o l'alterato funzionamento dell'enzima  $\beta$ -glucocerebrosidasi lisosomiale acida, responsabile della degradazione di glucosilceramide in glucosio e ceramide, sostanze riutilizzabili dall'organismo. In rari casi, la MG può essere dovuta a deficit di saposina C per alterata funzione del gene attivatore (pro-saposina C), richiesto per l'attivazione biochimica di  $\beta$ -glucocerebrosidasi. Nella Figura 1 viene illustrata l'attività dell'enzima in condizioni normali (A) e nella MG (B). L'accumulo di glucosilceramide nei lisosomi dei macrofagi provoca un aumento di dimensione di queste cellule, che assumono un aspetto particolare e sono definite anche come "cellule di Gaucher".

Figura 1. Meccanismo d'azione della  $\beta$ -glucocerebrosidasi in condizioni normali (A) e nella malattia di Gaucher (B)



La  $\beta$ -glucocerebrosidasi è un enzima ubiquitario nell'organismo, presente nei lisosomi di tutti i tessuti e questo spiega, in parte, la natura multisistemica della malattia.

In base alla sintomatologia clinica, al tempo di comparsa dei sintomi, al coinvolgimento neurologico e alla speranza di vita, si distinguono differenti fenotipi della MG. La forma non neuropatica definisce quello che classicamente veniva

definito **tipo I** ed è contraddistinta da una estrema variabilità sia nell'età di insorgenza che nelle manifestazioni cliniche. Le forme con sintomatologia neurologica vengono classicamente suddivise in due sottotipi, in base al tipo e all'età di comparsa dei sintomi neurologici: il **tipo II** (meglio definibile come "forma neuropatica acuta") caratterizzato da una grave sintomatologia neurologica ad insorgenza entro il 1° anno di vita e rapidamente progressiva; ed il **tipo III** (meglio definibile come "forma neuropatica cronica"), con eterogeneità sia nell'età di insorgenza che nel tipo di sintomi e nell'andamento clinico. Recentemente, nell'ambito della forma neuropatica cronica sono state identificate 2 categorie con caratteristiche cliniche particolari: il **tipo IIIb**, in cui prevalgono i sintomi viscerali rispetto a quelli neurologici (inizialmente descritto in pazienti del nord della Svezia); ed il **tipo IIIc**, una rara variante con compromissione cardiaca, descritta negli arabi palestinesi. Nella Tabella 1 sono sintetizzate le caratteristiche che contraddistinguono i 3 principali tipi.

**Tabella 1.** Varianti cliniche della malattia di Gaucher

	<i>TIPO 1</i>	<i>TIPO 2</i>	<i>TIPO 3</i>
<i>Frequenza</i>	1/40-60.000 (1/850 negli Ebrei Askenaziti)	<1/100.000	<1/50.000-100.000
<i>Comparsa dei sintomi</i>	Qualsiasi età	1° anno di vita (primi 6 mesi)	Infanzia
<i>Sintomatologia neurologica</i>	± (Parkinson)	+++	+ → +++ (progressiva)
<i>Epatosplenomegalia</i>	+ → +++	++	+ → +++
<i>Alterazioni ematologiche</i>	+ → +++	+++	+ → +++
<i>Sintomatologia ossea</i>	- → +++	-	++ → +++
<i>Decorso della malattia</i>	Progressivo	Rapidamente progressivo	Progressivo
<i>Fenotipo/Genotipo</i>	N370S/altri alleli		L444P/L444P

Sebbene le correlazioni genotipo-fenotipo siano indicative ma non assolute, tra le mutazioni più frequenti (N370S, L444P, recNcil e D409H) la mutazione N370S sembra proteggere dal coinvolgimento neurologico; la mutazione L444P è associata ad una malattia più grave (l'omozigosi o l'eterozigosi composta da L444P e D409H sono in genere associate ad un fenotipo neurologico).

La variabilità nell'età di insorgenza e nella gravità dei sintomi, anche nella stessa famiglia, fanno ipotizzare il ruolo di altri fattori, non ancora identificati. Recentemente, è stato attribuito un ruolo causale all'attivazione costitutiva dei macrofagi, con un aumentato rilascio di diverse citochine pro infiammatorie (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-1, IL-2, CD14, GM-CSF) e di chemochine (MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  e CCL18), dimostrato in pazienti affetti da MG. E' stato ipotizzato che l'entità delle reazioni infiammatorie multi-sistemiche è condizionata dalla quantità di citochine e chemochine circolanti che correla con la gravità della sintomatologia clinica.

La prevalenza della MG nella popolazione generale è stimata > 1:40.000; la forma non neuropatica è di gran lunga la più comune nei paesi occidentali (oltre il 90% dei pazienti) mentre in Asia e nei paesi arabi sembra prevalente la forma neuropatica cronica. Pur essendo pan-etnica, la MG, come tutte le patologie autosomiche recessive, può avere alcune predilezioni etniche. In particolare, si osserva una prevalenza della forma di tipo I, dovuta soprattutto alla mutazione N370S (70% dei casi), negli ebrei askenaziti (frequenza di portatori, 1:17; prevalenza della malattia, 1:850).

Negli altri paesi, la mutazione più frequente nella forma di tipo I è la L444P. Sembra che il genotipo N370S/L444P sia il più frequente nelle popolazioni di discendenza europea e determini un quadro clinico più grave rispetto all'omozigosi N370S.

## 2. Diagnosi

In considerazione dell'eterogeneità dell'età di insorgenza (dalla nascita fino all'età avanzata) e della variabilità delle manifestazioni cliniche d'esordio, la diagnosi di MG può coinvolgere diversi specialisti: il neonatologo, il pediatra, il neuropsichiatra infantile, il neurologo, l'ortopedico, l'ematologo e, più raramente, lo psichiatra o il chirurgo.

### 2.1 Quadro clinico

La MG può esordire a qualunque età e, dal punto di vista della sintomatologia clinica, la malattia è caratterizzata da una estrema variabilità, con segni e sintomi suggestivi di patologie diverse, soprattutto quando compaiono in età adulta (Tabella 2). I 3 fenotipi classici della malattia rappresentano in realtà un *continuum* di malattia, dalla forma più lieve non-neuronopatica, che può rimanere asintomatica per anni (il riscontro può avvenire anche in età avanzata) alla forma neuronopatica subacuta fino a forme a esordio neurologico e viscerale molto precoce, entro il 2°-3° mese di vita.

Tabella 2. Sintomi e segni riscontrabili nei pazienti affetti da malattia di Gaucher.

SINTOMI	SEGNI
<b><i>Sempre presenti</i></b>	<b><i>Frequenti</i></b>
Astenia	Splenomegalia (spesso, di notevole entità)
Adinamia	Epatomegalia (di minore entità)
Dolori ossei	Infarti ossei
<b><i>Frequenti</i></b>	Fratture patologiche
Diatesi emorragica muco-cutanea	Necrosi avascolare
Sanguinamenti post-traumatici e/o chirurgici	Osteolisi, osteopenia, osteoporosi
Ipermenorrea, menometrorragia	Anemia
Epistassi, gengivorragia	Piastrinopenia
Ingombro addominale, difficoltà digestive	Leucopenia
Aumentata suscettibilità alle infezioni	Pseudotumori
Necessità di frequenti terapie odontoiatriche	Petecchie, ecchimosi, ematomi
Complicazioni ostetriche	Infarto splenico
<b><i>Rari</i></b>	<b><i>Rari</i></b>
Sintomi oculari: sensazione di corpo estraneo, perdita del visus	Ipertensione polmonare
Dispnea da sforzo	Cirrosi epatica
<b><i>Nei bambini</i></b>	Infiltrazione del corpo vitreo
Ritardo nella crescita	Insufficienza cardiaca e pericardite
<b><i>Sintomi neurologici</i></b>	Glomerulopatie
Opistotono, strabismo, trisma (tipo II)	Colite
Oftalmoplegia sopranucleare, atassia, mioclonie convulsioni, grande male, demenza (tipo III)	

#### **Sintomi viscerali**

I sintomi viscerali, quali ingombro addominale e/o difficoltà digestive, sono dovuti all'aumento di volume soprattutto della milza e, meno frequentemente del fegato. La *splenomegalia* è, nella maggioranza dei casi, il sintomo più frequente e può comparire molto precocemente, nella prima infanzia. In questo caso è spesso accompagnata da anemia, piastrinopenia e leucopenia. Un aumento di volume della milza è riscontrabile in circa il 70% dei pazienti con MG, tuttavia una splenomegalia grave (>15 volte il valore normale) è riscontrabile nel 14% dei pazienti e può presentare zone infartuali con aree di fibrosi parenchimale. In passato, in questi casi, la splenectomia rappresentava l'approccio terapeutico d'elezione. L'*epatomegalia* è meno frequente (30%) ed è, generalmente, successiva all'interessamento della milza. Nella maggior parte dei casi è moderata, solo in una piccola percentuale di pazienti (2%), il fegato può arrivare ad un volume >2.5 volte il valore normale. L'infiltrazione del parenchima epatico da parte delle cellule di Gaucher può comportare alterazione della funzionalità epatica e, se massiccio e persistente, può determinare una fibrosi e, in rari casi, evolvere in cirrosi con conseguente ipertensione portale e sviluppo di varici esofagee.

#### **Segni ematologici**

Una pancitopenia periferica (piastrinopenia e/o anemia e/o leucopenia con neutropenia) di vario grado e alterazioni della coagulazione sono molto comuni e possono aiutare nel monitoraggio dell'andamento della malattia. La *piastrinopenia* (piastrine <150.000/mm<sup>3</sup>) è l'alterazione ematologica più frequente ed è riscontrabile in circa il 60% dei pazienti, ma nel 30% è di entità moderata-severa (<120.000/mm<sup>3</sup>). La sua patogenesi è multifattoriale: la ridotta produzione midollare

per infiltrazione di cellule Gaucher può essere aggravata, infatti da un sequestro splenico nei pazienti con importante splenomegalia. In alcuni casi può avere una genesi immune. Anche l'*anemia*, attualmente riscontrabile in circa il 13% dei pazienti può avere una patogenesi multifattoriale: ridotta produzione di eritrociti per infiltrazione midollare da parte di cellule Gaucher, sequestro splenico, deficit marziale e/o vitaminico. In rari casi può avere una genesi immune. La sintomatologia, caratterizzata da profonda astenia e pallore, può essere molto invalidante per il paziente.

*Manifestazioni emorragiche muco-cutanee* (epistassi, gengivorragia, ipermenorrea, metrorragia) o un *sanguinamento eccessivo* post-traumatico o post-chirurgico possono essere conseguenti sia ad una riduzione e/o alterata funzionalità piastrinica sia ad alterata produzione di fattori della coagulazione (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, vWFAg).

I pazienti con MG possono sviluppare disordini legati a disregolazione dei linfociti B, quali *patologie autoimmuni* (piastrinopenia autoimmune, anemia emolitica autoimmune, ecc.); *ipergammaglobulinemia policlonale*, molto frequente sia nei bambini che negli adulti; *gammopatia monoclonale*, *mieloma multiplo*, *linfomi* e *leucemie*. La patogenesi di questa disregolazione è legata all'accumulo di glucosilceramide nei lisosomi dei macrofagi (cellule chiave dell'immunità innata ed adattiva) che determina una stimolazione antigenica cronica con iperproduzione di diverse citochine pro-infiammatorie, causando una disregolazione immunitaria che coinvolge non solo i linfociti B, ma anche quelli T, i monociti, le cellule NK, le cellule dendritiche e, sembra, anche i neutrofili. Tuttavia, i pazienti con MG non presentano un aumentato rischio di infezioni.

Un aumento dei livelli sierici di ferritina (>300 ng/ml) senza evidenza di accumulo negli organi è di frequente riscontro nei pazienti con MG. E' stato ipotizzato che l'*iperferritinemia* sia una conseguenza dell'accumulo di ferro nelle cellule di Gaucher; il suo significato, così come il suo ruolo come marker di malattia, resta poco chiaro e ancora da definire; tuttavia, è stata osservata una normalizzazione dei livelli dopo un lungo periodo di trattamento. L'*iperferritinemia* elevata (>1000 ng/ml) è meno frequente; in alcuni casi è stata riscontrata un'associazione con l'emocromatosi.

### **Compromissione ossea**

L'osso rappresenta il principale bersaglio della MG e la sua compromissione è la più importante causa di disabilità legata alla malattia, soprattutto negli adulti con la forma non neuropatica. Uno dei sintomi cardine è un dolore osseo (riportato nel 36% dei pazienti) che può essere acuto o cronico, di entità variabile. Nel primo caso, le crisi, definite "ossee", possono essere accompagnate da brividi e febbre (gli esami ematochimici mostrano alterazioni degli indici di infiammazione). Sia l'estensione del coinvolgimento scheletrico che la progressione della malattia ossea variano enormemente da individuo a individuo e, ad oggi, non è emersa alcuna correlazione con una mutazione particolare. Le alterazioni a carico dell'osso sono progressive e vanno dal rimaneggiamento osseo all'osteopenia, osteosclerosi, osteoporosi, osteonecrosi che può causare lesioni litiche, fratture spontanee (non è raro assistere a fratture spontanee anche in assenza di organomegalia o alterazioni della crasi ematica) o cedimenti articolari. Questi ultimi, a loro volta, comportano lo sviluppo di un'osteoartrosi accompagnata da impotenza funzionale, che può essere limitante per lo svolgimento delle normali attività quotidiane. I segmenti ossei più colpiti sono le vertebre, soprattutto lombari, i femori (metafisi, diafisi ed epifisi), le tibie, l'omero, e nelle forme più gravi, anche l'osso mandibolare.

### **Sintomi e segni neurologici**

La presenza di sintomi e segni neurologici caratterizza la forma neuropatica della MG.

Nella forma neuropatica acuta ad insorgenza neonatale (2°-3° mese di vita), i sintomi d'esordio sono rappresentati da difficoltà nell'alimentazione e problemi respiratori con frequenti infezioni; successivamente, compare spasticità, disfagia, stridore e paralisi della muscolatura oculare. Il deterioramento neurologico è rapidamente progressivo; la fase finale è caratterizzata da cachessia, contratture articolari e infezioni (soprattutto respiratorie) resistenti alla terapia e la morte si verifica nei primi 2-3 anni di vita.

Nella forma neuropatica subacuta il coinvolgimento neurologico è meno aggressivo e più lento (può manifestarsi in un arco di tempo che va dalla prima infanzia alla quinta decade di vita) e le manifestazioni cliniche più frequenti, variabili sia come tipo che come entità, sono rappresentate da: aprassia oculomotoria, nistagmo, oftalmoplegia sopranucleare, atassia, spasticità, mioclonie, crisi epilettiche resistenti alla terapia, demenza, ritardo cognitivo (nei bambini) o regressione intellettiva (negli adulti).

L'età di insorgenza di questi sintomi e la loro evoluzione determinano il tipo e il grado di severità della malattia. La presenza di mioclonia, che può spesso progredire in encefalopatia, è associata con una prognosi peggiore. Classicamente, la forma di tipo I non risulta associata ad un coinvolgimento neurologico, ma è ormai evidente una correlazione tra alcune mutazioni del gene della  $\beta$ -glucocerebrosidasi e la comparsa di un parkinsonismo o di una vera e propria malattia di Parkinson. Questa associazione è riportata anche per i portatori sani.

### **Coinvolgimento cardio-polmonare**

Un coinvolgimento polmonare è raro e può manifestarsi con tosse persistente associata o meno ad infezioni broncopneumoniche. L'ipertensione polmonare, che ha un'origine ad oggi sconosciuta e può svilupparsi anche nel corso della terapia enzimatica sostitutiva, è una rarissima complicanza, osservata soprattutto nei pazienti splenectomizzati. Il coinvolgimento cardiaco è rarissimo. Quando presente, si manifesta con coinvolgimento del pericardio e del miocardio con potenziale cardiomiopatia restrittiva.

### **Altre manifestazioni**

Nella MG, sono di frequente riscontro bassi livelli di colesterolo, soprattutto HDL, associati alla presenza di calcoli della colecisti. Meno frequenti sono le alterazioni oculari (riduzione e perdita della vista, sensazione di corpo estraneo) e a carico del cavo orale, soprattutto dei denti.

## **2.2 Storia clinica e prognosi**

Il decorso naturale della MG è caratterizzato dall'insorgenza progressiva di diverse complicanze. Prima dell'avvento della terapia enzimatica sostitutiva (TES) con l'enzima mancante, la forma non neurologica aveva un andamento cronico progressivo e le uniche possibilità terapeutiche erano legate alla cura dei sintomi. In caso di anemia, venivano impiegati il ferro e/o le vitamine e, nei casi gravi, terapia trasfusionale. La sintomatologia dolorosa ossea veniva trattata con analgesici e, in caso di fratture, protesi o fissaggi interni. Nei casi con importante splenomegalia e sintomi da ingombro, la splenectomia totale o parziale era considerata la terapia di scelta. Tuttavia, l'evoluzione della malattia era progressivamente invalidante con compromissione nella speranza di vita, soprattutto per i pazienti con una sintomatologia insorta nell'infanzia o nell'adolescenza. L'andamento della forma non neurologica della MG è cambiato profondamente, a partire dal 1990, con l'introduzione nella pratica clinica della TES con l'enzima mancante ottenuto dalla placenta umana. Per quanto riguarda la forma non neuropatica, il miglioramento della sintomatologia soggettiva (astenia, scarsa concentrazione, facile affaticabilità) inizia poche settimane dopo l'inizio della TES; i parametri ematologici e l'organomegalia (soprattutto splenomegalia) iniziano a migliorare 6 mesi dopo l'inizio e si normalizzano dopo 12-18 mesi di trattamento; mentre le alterazioni ossee iniziano a migliorare solo dopo un più lungo periodo di trattamento (almeno 1 anno) con velocità di risposta dipendente dalla dose e dal tipo di compromissione ossea. Purtroppo, nella forma neuropatica acuta, la TES non ha alcun effetto sulle manifestazioni neurologiche, mentre può essere efficace nel controllare le complicanze viscerali. Neanche farmaci inibitori del substrato, in grado di superare la barriera emato-encefalica, di più recente introduzione nella pratica clinica, riescono a modificare la compromissione neurologica, per cui in questi pazienti la speranza di vita è rimasta invariata.

Nella forma neuropatica cronica, la TES al dosaggio ottimale determina un miglioramento del coinvolgimento extra-neurologico secondo i tempi descritti per la forma di tipo I, per cui nel 2003 l'EMA (European Medicines Agency) ha esteso l'indicazione della TES per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche in questa forma. L'efficacia della TES sull'andamento della compromissione neurologica non è ancora ben definita. Un miglioramento dei sintomi neurologici è stato osservato in alcuni pazienti, in particolare in quelli con omozigosi per le mutazioni L444P e D409H. Pazienti con altre mutazioni presentano, generalmente, una progressiva neuro degenerazione e una encefalopatia mioclonica non rispondente alla TES (il motivo non è chiaro). In questi casi è stata proposta l'associazione della TES con i farmaci inibitori del substrato, ma i risultati finora non hanno soddisfatto le aspettative.

## **2.3 Criteri diagnostici essenziali per un corretto approccio della malattia di Gaucher**

### Sospetto diagnostico

Il sospetto diagnostico richiede l'integrazione di una dettagliata anamnesi personale e familiare, di un accurato esame obiettivo e di un'attenta valutazione dell'esame emocromocitometrico.

L'anamnesi personale deve essere mirata all'identificazione del tempo di insorgenza dell'aumento di volume dell'addome, di una eventuale tendenza emorragica, del rallentamento o del ritardo nella crescita (nei bambini), della comparsa della sintomatologia dolorosa ossea e/o di pregresse fratture e della presenza di sintomi neurologici, compreso un ritardo cognitivo e/o crisi comiziali. Ad integrazione, l'anamnesi familiare deve indagare la presenza di fratelli con una diagnosi di MG, la consanguineità dei genitori, l'origine etnica, familiari con splenomegalia o splenectomizzati o affetti da altre patologie associate alla MG come il morbo di Parkinson e di Alzheimer.

L'esame fisico deve includere una valutazione accurata dello sviluppo fisico, della cute e delle mucose (petecchie ed ecchimosi), dell'apparato muscolo-scheletrico (presenza di deformazioni scheletriche), dell'addome (splenomegalia associata o meno a epatomegalia), di segni neurologici (il nistagmo può essere l'unico presente), del cuore e dei polmoni.

Il riscontro in un bambino di un ritardo cognitivo, accompagnato o meno da crisi miocloniche o crisi convulsive generalizzate "sine causa", deve far sospettare alla MG, anche in assenza di un coinvolgimento viscerale.

#### Dosaggio dell'attività enzimatica della $\beta$ -glucocerebrosidasi

In presenza di un sospetto clinico, è necessario eseguire il dosaggio dell'attività enzimatica della  $\beta$ -glucocerebrosidasi nei leucociti in toto o cellule mononucleate da sangue venoso periferico o sui fibroblasti. La dimostrazione di una ridotta attività enzimatica (< 10% del normale) depone per una diagnosi di MG. Dopo l'introduzione del dosaggio dell'enzima  $\beta$ -glucocerebrosidasi per la diagnosi di MG, il ruolo di indagini più invasive, quali l'agoaspirato midollare e/o la biopsia osteomidollare, è secondario ed è legato al sospetto di una concomitante patologia ematologica. Tuttavia, se vengono evidenziate cellule di Gaucher nel midollo osseo bisogna eseguire, comunque, il dosaggio dell'enzima, dal momento che cellule pseudo-Gaucher possono essere presenti in altre condizioni morbose, quali le malattie mieloproliferative croniche, il mieloma multiplo, le sindromi mielodisplastiche, alcune malattie infettive (la tubercolosi polmonare e la micobatteriosi), la talassemia e la malattia di Nieman-Pick.

#### Analisi molecolare delle mutazioni

Dopo il riscontro di una ridotta attività enzimatica, è indispensabile procedere con l'analisi molecolare delle mutazioni del gene codificante la  $\beta$ -glucocerebrosidasi, per una migliore definizione della malattia. L'esecuzione dello studio del gene della  $\beta$ -glucocerebrosidasi deve essere eseguito in laboratori dedicati da personale esperto, dal momento che la presenza di uno pseudogene omologo che ospita numerose mutazioni può inficiare il risultato. La conoscenza del genotipo può fornire importanti informazioni prognostiche e quindi indirizzare l'approccio terapeutico, può permettere la consulenza genetica nell'ambito dei familiari con l'identificazione di eventuali pazienti affetti asintomatici e/o portatori sani e facilitare la diagnosi dei portatori e la diagnosi prenatale.

#### Indagini ematochimiche, strumentali e specialistiche

Una volta definita la diagnosi, vanno effettuate le indagini ematochimiche, strumentali e specialistiche indispensabili per la definizione degli organi potenzialmente coinvolti e l'entità della loro compromissione (Tabelle 3-4). Nella Tabella 3 sono riassunte le indagini minime indispensabili per una valutazione di base in tutti i pazienti alla diagnosi. L'esame clinico accurato deve comprendere anche la ricerca di eventuali segni iniziali di parkinsonismo (fini tremori). L'esame emocromocitometrico permette di confermare la presenza e l'entità di un'alterazione della crasi ematica. La determinazione del tempo di protrombina (PT) e di quello di tromboplastina parziale attivata (aPTT) è utile sia per i pazienti con sintomatologia emorragica che per quelli asintomatici.

La valutazione dello stato del ferro (sideremia e ferritina) è indispensabile per l'accertamento di una condizione di sideropenia che potrebbe giustificare l'eventuale presenza di un'anemia microcitica. Il riscontro di un'iperferritinemia molto elevata (livelli >1000 ng/ml) deve indirizzare nell'approfondimento diagnostico mirato alla conferma di una concomitante emocromatosi.

**Tabella 3.** Valutazioni indispensabili alla diagnosi in tutti i pazienti con malattia di Gaucher (adulti e bambini).

Accurato esame fisico
Valutazione della curva di crescita (solo nei bambini)
Peso, altezza
Valutazione ematologica <ul style="list-style-type: none"> <li>- Emocromo</li> <li>- Reticolociti</li> <li>- Sideremia e Ferritinemia</li> <li>- PT, PTT, fibrinogeno</li> </ul>
Funzionalità epatica <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilirubina</li> <li>- Transaminasi</li> <li>- <math>\gamma</math>-GT</li> <li>- Fosfatasi alcalina</li> </ul>
Funzionalità renale <ul style="list-style-type: none"> <li>- Azotemia</li> <li>- Creatininemia</li> </ul>
Glicemia
Proteine totali con elettroforesi
Profilo lipidico <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colesterolo totale, HDL, LDL</li> </ul>
Trigliceridi
Valutazione viscerale
Fegato
Milza



Valutazione ossea
Radiografia del torace
Valutazione cardiologica
Visita neurologica

La valutazione delle dimensioni del fegato e della milza deve essere eseguita, preferibilmente, con la risonanza magnetica (RM) e, in caso di impossibilità, con l'ecografia addominale. Le indagini utili per la caratterizzazione di un'eventuale compromissione ossea devono comprendere: la DEXA (colonna e femore) in tutti i pazienti, per la valutazione della densità minerale ossea; la radiografia (Rx) dello scheletro, nei pazienti con sintomatologia dolorosa ossea, per definire il tipo e le sedi delle lesioni; la RM della colonna e del femore nei pazienti asintomatici, in sostituzione della Rx dello scheletro. Nei pazienti con lesioni ossee evidenziate radiologicamente, può essere utile un'integrazione con la RM, per una maggiore definizione della/e lesione/i e per l'utilizzo nei controlli durante la TES (per evitare ai pazienti un'eccessiva esposizione ai raggi). Un'accurata valutazione neurologica deve essere effettuata in tutti i pazienti alla diagnosi. Inoltre, deve essere eseguito un approfondimento neurologico e/o psichiatrico comprensivo di indagini specifiche, di cui quelle minime sono illustrate nella Tabella 4, nei pazienti con sintomi neurologici evidenti; nei bambini con sintomi sistemici gravi con esordio ad un'età <2 anni; nei pazienti diagnosticati a qualsiasi età con genotipo ad alto rischio per compromissione neurologica (L444P/L444P; D409H/ D409H; L444P/ D409H).

**Tabella 4.** Valutazioni alla diagnosi nei pazienti con malattia di Gaucher con coinvolgimento neurologico.

<b>Valutazione clinica</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Esame neurologico accurato da parte di un neurologo, possibilmente esperto nella forma neurologica della malattia di Gaucher</li> <li>– Esame dei movimenti oculari, preferibilmente da un neuro-oculista o da un neurologo. Sarebbe utile eseguire, se disponibile, una misurazione oggettiva, ad esempio l'elettro-oculografia.</li> <li>– Ulteriori indagini neuro-oftalmologiche, ivi compreso l'oftalmoscopia diretta</li> <li>– Valutazione audiometrica (nei bambini piccoli, potenziali evocati)</li> <li>– Valutazione psichiatrica nei pazienti con sintomatologia evidente o dubbia</li> </ul>
<b>Indagini strumentali cerebrali</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– E' da preferire la risonanza magnetica (RM); se non è disponibile, può essere utile tomografia computerizzata (TC).</li> </ul>
<b>Neurofisiologia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Elettroencefalogramma (EEG)</li> </ul>
<b>Valutazione psicometrica</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– La valutazione dello sviluppo intellettivo con test adatti per l'età deve essere effettuata da un neuropsichiatra o uno psicologo specializzato nel settore. Nei casi particolari può essere indicata una valutazione specifica, ad esempio della parola e del linguaggio, della memoria, ecc. Queste valutazioni devono essere adattate alle caratteristiche del singolo bambino.</li> </ul>

Sono, inoltre, raccomandate diverse altre indagini, sintetizzate nella tabella 5, che hanno indicazioni specifiche e/o particolari. In presenza di una diatesi emorragica o sanguinamento eccessivo, con o senza alterazione del numero delle piastrine, è utile lo studio della funzionalità piastrinica e/o la ricerca dell'antigene di von Willebrand (vW Factor). In caso di alterazione del PT e/o del PTT, è raccomandato il dosaggio dei fattori della coagulazione coinvolti. In caso di anamnesi familiare positiva per incidenti cardio-vascolari è indicato, soprattutto nei soggetti adulti, l'esecuzione di uno screening trombotico, dal momento che è stata segnalata una maggiore incidenza di eventi trombotici nei pazienti affetti da questa patologia.

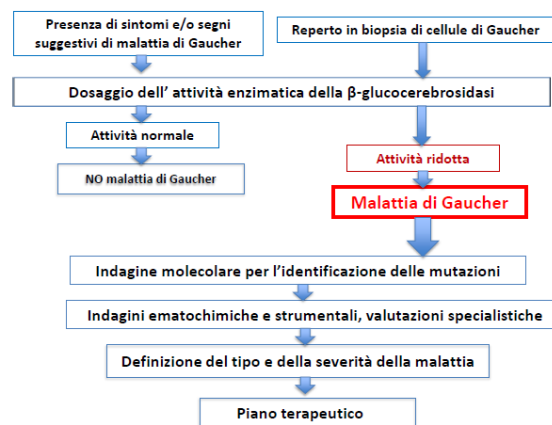
**Tabella 5.** Valutazioni raccomandate alla diagnosi nei pazienti con malattia di Gaucher.

<b>Tipo valutazione</b>	<b>Indicazione</b>
Markers biochimici <ul style="list-style-type: none"> <li>– Chitotriosidasi</li> <li>– TRAP</li> <li>– ACE</li> </ul>	Tutti i pazienti, adulti e bambini, con forme non neuropatiche
Funzionalità piastrinica + vW F	Tutti i pazienti con sintomatologia emorragica
Dosaggio fattori della coagulazione	Pazienti con sintomatologia emorragica e alterazioni del PT e/o PTT
Screening trombotico	Pazienti con forme non neuropatiche, con fattori di rischio per trombosi
Valutazione neuropsichiatrica (bambini) o psichiatrica (adulti)	Nelle forme non neurologiche, in caso di disturbi del comportamento e/o sintomatologia neurologica dubbia
Valutazione pneumologica <ul style="list-style-type: none"> <li>– TC spirale polmonare</li> <li>– Prove di funzionalità respiratoria</li> </ul>	In caso di ipertensione polmonare e quadro radiologico polmonare compromesso
Valutazione ortopedica <ul style="list-style-type: none"> <li>– Presidi adiuvanti</li> <li>– Paratormone, osteocalcina</li> </ul>	In caso di compromissione ossea
Valutazione del dolore	In caso di compromissione ossea
Valutazione della qualità di vita	Nelle forme più gravi

### Marcatori biochimici

In questi ultimi anni, la ricerca di un marker biochimico, indicativo dell'attività macrofagica e, quindi, utile nel monitoraggio della risposta al trattamento, ha portato all'identificazione di diversi parametri, quali: la chitotriosidasi, l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), la fosfatasi acida tartrato resistente (TRAP), la ferritina e la chemochina CCL18. Questi marcatori biochimici, in realtà, sono aspecifici, ma, essendo marcatori dinamici, possono essere utilizzati durante il follow-up per valutare l'andamento della malattia e/o l'efficacia della TES. Il marcatore attualmente più impiegato è la chitotriosidasi, secreta in eccesso dai macrofagi attivati ripieni di lipidi; i livelli sierici, significativamente aumentati (100-400 volte superiore al valore normale) nei pazienti non trattati, si riducono con la TES e quindi rappresentano uno strumento utile per il monitoraggio dell'efficacia del trattamento. La sua utilità come marker di malattia è limitata dal fatto che in una piccola percentuale di pazienti (variabile tra il 6 e il 8%), la chitotriosidasi non è elevata per un'alterazione del gene codificante (in questi casi può essere utile il dosaggio della chemochina CCL18). Resta ancora di difficile comprensione il ruolo della TRAP e dell'ACE nel monitoraggio della MG, tanto che il loro impiego nella pratica clinica è limitato.

Figura 2. Algoritmo diagnostico nella malattia di Gaucher



### Counseling genetico

La definizione molecolare (tipo di mutazione/i presente/i) del soggetto affetto permette di identificare, all'interno del nucleo familiare, eventuali portatori sani e/o membri affetti non sintomatici. Essendo la MG una malattia genetica autosomica recessiva, i genitori di un bambino affetto sono entrambi portatori sani di una mutazione genica in eterozigosi; pertanto il rischio di ricorrenza di malattia è pari al 25% ad ogni gravidanza, indipendentemente dal sesso del nascituro. Nelle coppie a rischio (entrambi genitori portatori sani) è possibile effettuare la diagnosi prenatale con il dosaggio enzimatico o l'analisi molecolare sui villi coriali o sugli amniociti.

## 2.4 Diagnosi differenziale

In un paziente che presenta pancitopenia e splenomegalia, la diagnosi differenziale si pone in primo luogo con malattie oncoematologiche (leucemie, linfomi, mielofibrosi) e infettive (leishmaniosi): il tipo e la durata dei sintomi sono di ausilio nell'orientamento diagnostico. Tra le malattie genetiche, la diagnosi differenziale si pone con la malattia di Nieman-Pick tipo B. La presenza di lesioni ossee con o senza ipergammaglobulinemia può far sospettare un mieloma multiplo e, meno raramente, un'osteomielite; nei casi con associati sintomi neurologici, la diagnosi differenziale si pone con la malattia di Sandhoff o gangliosidosi GM2, in cui può essere presente una necrosi avascolare. Nelle forme neuronopatiche la diagnosi differenziale si pone con la malattia di Nieman-Pick tipo A e C e la gangliosidosi GM1. Sia nel caso di una diagnosi certa sia nel sospetto di MG è utile indirizzare il paziente presso un Centro di Riferimento riconosciuto.

## 3. Terapia

### 3.1 Opzioni terapeutiche

Prima della disponibilità della TES, l'approccio terapeutico nella MG era basato sul trattamento dei sintomi. I presidi terapeutici più frequentemente impiegati erano rappresentati da: vitamine e/o ferro e/o trasfusioni, in caso di anemia; cortisonici, in caso di piastrinopenia con sintomatologia emorragica; protesi o fissaggi interni, in caso di fratture ossee, splenectomia totale o parziale in caso di imponente splenomegalia con sintomi da ingombro e/o con citopenia periferica. L'approvazione per l'uso nella pratica clinica, nel 1991, da parte dell'FDA dell'enzima glucocerebrosidasi, ottenuto dalla placenta umana, purificato e parzialmente deglicosilato, *alglucerasi* (CEREDASE; Genzyme Corp) ha portato ad una vera e propria rivoluzione nella gestione della MG e ha posto le basi per lo sviluppo di TES per altri disordini lisosomiali da accumulo. Tre anni dopo l'approvazione negli USA, nel 1994, l'uso dell'*alglucerasi* veniva approvato in Europa. Le dosi di enzima utilizzate inizialmente erano elevate (60 U/kg ogni due settimane) ma efficaci sia sulla sintomatologia che sugli organi compromessi (eliminazione del fabbisogno trasfusionale, correzione dell'anemia e/o piastrinopenia, riduzione dell'epatosplenomegalia con miglioramento dei segni legati all'ipersplenismo, riduzione del dolore e delle lesioni ossee, diminuzione dei biomarcatori) ed associati ad un profilo di sicurezza affidabile. Le enormi quantità di placenta richieste per soddisfare le richieste e il potenziale rischio infettivo diedero la spinta per la ricerca di altre molecole. L'*imiglucerasi* (CEREZYME, Genzyme Corp) è stato il primo enzima ricombinante (ottenuto da cellule ovariche di criceti cinesi con sostituzione di un singolo aminoacido in posizione 495 nella catena glicoproteica) approvato dalla FDA nel 1994 e in Europa nel 1997 per i pazienti con diagnosi confermata di MG non neuropatica (tipo I) o neuropatica cronica (tipo III) con significative manifestazioni cliniche di malattia. Di fatto, ha sostituito l'*alglucerasi* come TES, avendo dimostrato un'efficacia e una tollerabilità simile.

L'elevato costo della TES e la necessità di un trattamento a vita hanno indotto a utilizzare dosi e tempi di somministrazioni diversi per cercare di identificare un dosaggio minimo e una frequenza di somministrazione ottimali per raggiungere gli obiettivi terapeutici a carico degli organi coinvolti. Grazie a studi collaborativi nell'ambito di un gruppo di studio internazionale, l'EWGGD (European Working Group on Gaucher Disease) e ai dati disponibili su circa 5000 pazienti disponibili in un Registro Internazionale (ICGG), sponsorizzato dalla Genzyme, è stato possibile formulare linee guida diagnostico-terapeutico (indicazione alla TES, dosaggio minimo efficace per le diverse forme). Nei bambini con MG non neuropatica (tipo I), l'inizio della TES dovrebbe essere precoce, anche in quelli asintomatici, per evitare ritardo di crescita e/o alterazioni scheletriche invalidanti e un ritardo nello sviluppo puberale. Nei pazienti adulti con forme non neuropatiche (tipo I), la dose minima ritenuta efficace è dipendente dalla presenza di una compromissione ossea. Un dosaggio di 30 U/Kg/mese in 2 somministrazioni quindicinali è indicato con organomegalia e/o alterazioni della crasi ematica, mentre una dose più elevata (60 U/Kg/mese, in 2 somministrazioni quindicinali) è indicata in presenza di una compromissione ossea. Per quanto riguarda le forme neuropatiche, non essendo l'enzima in grado di superare la barriera emato-encefalica, la TES, ad un dosaggio massimo di 120 U/Kg/mese è indicato per le forme croniche (tipo III) in quanto migliora i sintomi sistemici (deterioramento scheletrico, visceromegalia, alterazioni della crasi ematica); dosaggi più elevati non sono indicati perché non risultati più efficaci.

Nel 2010 è stato approvato sia dall'FDA che dall'EMA l'uso di un nuovo enzima ricombinante, il *velaglucerasi alfa* (VPRIV, Shire), ottenuto mediante tecnica di attivazione genica in una linea cellulare umana, quindi con una sequenza identica a quello naturale (l'*imiglucerasi* ha un aminoacido diverso). E' indicato per la TES a lungo termine nei pazienti affetti da MG di tipo I (non neuropatico). Gli enzimi ricombinanti attualmente disponibili sul mercato, *imiglucerasi* e *velaglucerasi alfa*, essendo ottenuti da cellule di mammiferi, comportano un potenziale rischio di sicurezza ed elevati costi di produzione. Recentemente, nel maggio 2012, è stato approvato dall'FDA per i pazienti con MG di tipo I (non neuropatico) un nuovo enzima ricombinante con la stessa struttura di quello umano, il *taliglucerasi alfa* (ELELYSO, Pfizer-Protalix), ottenuto da cellule vegetali (carota) con una piattaforma di produzione ad alto rendimento con riduzione dei costi di produzione. La TES, purtroppo, presenta dei limiti nell'efficacia clinica legati alle caratteristiche dell'enzima: incapacità di superare la barriera emato-encefalica, somministrazione per via endovenosa per tutta la vita, rischio di reazioni allergiche. Per superare questi inconvenienti, in questi ultimi anni è stata posta l'attenzione sulle piccole molecole, gli inibitori del substrato, somministrabili per via orale, potenzialmente in grado di oltrepassare la barriera encefalica. Il concetto alla base della terapia di riduzione del substrato è l'inibizione della formazione di sfingolipidi che si accumulano nella malattia di Gaucher. Il *miglustat* (ZAVESCA, Actelion) è stata la prima e, finora, l'unica molecola approvata dall'EMA nel 2002 per i pazienti adulti con MG di grado lieve-moderato candidabili per la TES e dalla FDA nel 2003 per i pazienti che per diversi motivi (reazioni di ipersensibilità, scarsa compliance, sviluppo di anticorpi) non possono essere trattati con la TES. La sua attività si esplica attraverso l'inibizione dell'enzima glucosilceramide-sintetasi

riducendo così la formazione di glucosilceramide. La sua formulazione orale supera gli inconvenienti della TES, ma l'elevata incidenza di effetti collaterali soprattutto gastrointestinali (diarrea) ne limita l'uso. Ad oggi, non è stata dimostrata un'efficacia superiore alla TES nelle forme neurologiche (tipo III). Un nuovo inibitore del substrato è in via di registrazione, l'*eligustat tartrato* (Genzyme Corp); purtroppo, analogamente al miglustat, non ha la capacità di oltrepassare la barriera encefalica.

### 3.2 Linee guida per il trattamento.

Le indicazioni per l'inizio della TES nella forma non neuropatica (tipo I) della MG, condivise dalla comunità scientifica sono rappresentate dalla presenza di malattia sintomatica. Per i soggetti adulti con la forma non neuropatica (tipo I) asintomatica non è previsto alcun trattamento.

L'indicazione all'inizio della TES è data dalla presenza di uno o più dei seguenti fattori:

- Diagnosi di malattia in età pediatrica (entro le prime due decadi di vita),
- Citopenia periferica (anemia non secondaria, piastrinopenia non immune, leucopenia),
- Alterazioni ossee, sintomatiche e non, compresa una densità ossea ridotta,
- Splenomegalia ed epatomegalia,
- Ridotta velocità di crescita (bambini),
- Ritardo nello sviluppo puberale,
- Peso <5° percentile,
- Pazienti asintomatici con un genotipo associato a malattia grave (presenza di mutazioni L444P o D409H),
- Forma neuropatica cronica (tipo III) con importante organomegalia.

C'è un'ampia variabilità nella valutazione dei valori di emoglobina (Hb), piastrine e leucociti e dell'entità dell'organomegalia considerati indicativi per l'inizio della TES negli adulti con MG di tipo I (non neurologico) nei diversi paesi.

Presso il Centro di Riferimento del Policlinico "Umberto I", l'indicazione all'inizio della TES segue i criteri stabiliti dal "Gruppo di Studio sugli interventi terapeutici per la malattia di Gaucher" istituito nel 1995 dal Ministero della Sanità (D.M. 11/1/1995): presenza di organomegalia (splenomegalia + epatomegalia) sintomatica (disturbi addominali e/o alterata funzionalità epatica e/o segni di sequestro splenico); Hb <10 g/dl; piastrine <100.000/mmc; leucociti <3000/mmc. Per quanto riguarda le forme neurologiche, è previsto il trattamento, indipendentemente dal tipo e/o dalla sintomatologia viscerale, ad un dosaggio non superiore alle 120 U/Kg/mese.

Le linee guida in uso presso le strutture di riferimento della regione Lazio prevedono un dosaggio della TES differenziato per età e per gravità dei sintomi:

- Bambini con MG tipo I asintomatici: *imiglucerasi (CEREZYME)* o *velaglucerasi alfa (VPRIV)* 30 U/kg/mese (15 U/Kg/ ogni 15 giorni)
- Bambini con MG tipo I sintomatici: *imiglucerasi (CEREZYME)* o *velaglucerasi alfa (VPRIV)* 60 U/kg/mese (30 U/Kg/ ogni 15 giorni)
- Bambini con MG di tipo neurologico: *imiglucerasi (CEREZYME)* 120 U/kg/mese (60 U/Kg/ ogni 15 giorni)
- Adulti con MG tipo I asintomatici: Nessun trattamento
- Adulti con MG tipo I con alterazione della crasi ematica e/o organomegalia senza compromissione ossea: *imiglucerasi (CEREZYME)* o *velaglucerasi alfa (VPRIV)* 30 U/kg/mese (15 U/Kg/ ogni 15 giorni)
- Adulti con MG tipo I compromissione ossea, associata o meno ad alterazione della crasi ematica e/o organomegalia: *imiglucerasi (CEREZYME)* o *velaglucerasi alfa (VPRIV)* 60 U/kg/mese (30 U/Kg/ ogni 15 giorni)
- Adulti con MG tipo III: *imiglucerasi (CEREZYME)* 30-60 U/kg/mese (15-30 U/Kg/ ogni 15 giorni)

### 3.3 Monitoraggio della malattia e dell'efficacia della terapia

In considerazione dell'eterogeneità delle manifestazioni cliniche, delle complicanze e della variabilità individuale nella risposta al trattamento, i pazienti con MG devono essere seguiti per il monitoraggio della malattia presso i Centri di Riferimento istituzionalmente riconosciuti.

Per i pazienti adulti affetti da malattia di Gaucher di tipo non neuropatico, asintomatici, che non necessitano di TES, sono previsti controlli clinici strumentali e di laboratorio presso il centro di riferimento scelto dal paziente.

Per i soggetti in trattamento con TES, la frequenza delle indagini è condizionata dagli organi coinvolti e dal raggiungimento degli obiettivi terapeutici (vedi Tabelle 6, 7).

Gli obiettivi da raggiungere con la TES, generalmente condivisi, sono:

- Riduzione fino a scomparsa dei sintomi sistemici (astenia, facile stancabilità),

- Recupero delle capacità fisiche e della mobilità,
- Prevenzione della disabilità,
- Miglioramento o stabilizzazione della qualità di vita,
- Incremento dell'Hb fino a normalizzazione entro 12-24 mesi,
- Incremento del numero delle piastrine fino a normalizzazione entro 24 mesi,
- Riduzione delle dimensioni della milza del 30-50% entro il primo anno e del 50-60% entro 2-5 anni dall'inizio del trattamento,
- Eliminazione dei sintomi causati dalla splenomegalia (distensione addominale, difficoltà digestive), dei segni dell'ipersplenismo, e dell'insorgenza di nuovi infarti splenici,
- Riduzione dell'epatomegalia fino a normalizzazione o ad un volume 1,5 volte il valore normale,
- Risoluzione del dolore osseo entro 6-12 mesi di trattamento,
- Prevenzione delle crisi delle complicanze ossee,
- Riduzioni delle alterazioni ossee,
- Miglioramento della densità ossea con incremento della mineralizzazione corticale e trabecolare entro 2 anni di trattamento,
- Normale sviluppo fisico e psichico (bambini).

**Tabella 6.** Follow-up dei pazienti con malattia di Gaucher non neuropatica in TES.

	Pazienti in TES che non hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici		Pazienti in TES che hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici	
	Ogni 3-4 mesi	Ogni 12 mesi	Ogni 6-12 mesi	Ogni 12-24 mesi
Esame clinico	X		X	
Valutazione della curva di crescita (bambini)	X		X	
Peso, altezza (bambini)	X		X	
Valutazione del dolore e della qualità di vita	X		X	
Emocromo e coagulazione	X		X	
Valutazione viscerale (indagini strumentali) - Fegato - Milza		X		X
Valutazione ossea (indagini strumentali)		X		X
Markers biochimici		X		X

**Tabella 7.** Follow-up neurologico dei pazienti con malattia di Gaucher con la forma neuropatica.

<b>Esame neurologico accurato</b>	Nei bambini: ogni 3 mesi nel 1° anno, successivamente ogni 6 mesi. Negli adolescenti e negli adulti con malattia stabile: ogni anno
- Esame dei movimenti oculari	Ogni anno
- Valutazione audiometrica	Ogni 2-3 anni
<b>Valutazione psichiatrica nei pazienti con sintomatologia evidente o dubbia</b>	Secondo indicazione clinica
<b>Indagini strumentali cerebrali</b>	Secondo indicazione clinica
<b>Elettroencefalogramma (EEG)</b>	Secondo indicazione clinica
<b>Valutazione psicometrica</b>	Secondo indicazione clinica

## 4. Implementazione del PDTA

### 4.1 Accesso al percorso

Nella Regione Lazio, i Centri di Riferimento per la presa in carico dei pazienti con malattia di Gaucher sono:

- Ematologia Pediatrica della UOC di Ematologia (primario: Prof. Roberto Foà), D.A.I. Ematologia, Oncologia, Anatomia Patologica e Medicina Rigenerativa, Azienda Policlinico Umberto I di Roma: Presidio di Riferimento regionale per la Malattia di Gaucher (Medico responsabile: Dott.ssa Fiorina Giona) (dettaglio contatti in tabella 8)
- Unità Operativa di Patologia Metabolica del Dipartimento di medicina Pediatrica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma: Centro di Riferimento Regionale per i Difetti Congeniti del Metabolismo (Dott. Carlo Dionisi Vici, Dott.ssa Federica Deodato); Contatti: Tel 06-68592225; Fax 06-68592791; Mail: federica.deodato@opbg.net ; carlo.dionisivici@opbg.net (tabella 9)
- Servizio Malattie genetico-metaboliche, Dipartimento di Medicina Sperimentale- Azienda Policlinico Umberto I.

**Tabella 8.** Informazioni utili e contatti del Presidio di Riferimento Policlinico "Umberto I"

Gruppo di Malattia	Malattia afferente al gruppo dei disturbi del metabolismo dei lipidi
Malattia	MALATTIA DI GAUCHER
Popolazione	Adulti e Bambini
Codice esenzione	RCG080
Presidio di Riferimento	Reparto Pediatrico (Ematologia Pediatrica) Sezione di Ematologia, primario prof. Roberto Foà - DAI Ematologia, Oncologia, Anatomia Patologica e Medicina Rigenerativa
Indirizzo	Via Benevento 6 - 1° piano – Accettazione Pediatrica
Medici referenti	Dott.ssa Fiorina Giona (Responsabile) Dott.ssa Giovanna Palumbo
Telefono	06-857951 (centralino) 06-4997735 (dal Lunedì al Venerdì dalle ore 14.00 alle ore 15.30) 06-4997732 (dal Lunedì al Venerdì dalle ore 8.00 alle ore 12.00)
Modalità di contatto	Telefono, e-mail, medico curante, o personalmente (Lunedì-Venerdì dalle 8.30-13.00)
Sito web	www.ematologiasapienza.org www.bce.ematologia.it
e-mail	giona@bce.uniroma1.it; fiorinagiona@gmail.com; palumbo@bce.uniroma1.it
Fax	06-44241984

**Tabella 9.** Informazioni utili e contatti del Presidio di Riferimento OPBG

Gruppo di Malattia	Malattia afferente al gruppo dei disturbi del metabolismo dei lipidi
Malattia	MALATTIA DI GAUCHER
Popolazione	Bambini
Codice esenzione	RCG080
Presidio di Riferimento	Unità Operativa di Patologia Metabolica del Dipartimento di medicina Pediatrica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma
Indirizzo	Piazza S. Onofrio, 4 - Roma (Padiglione S. Onofrio, piano 1)
Medici referenti	Dott. Carlo Dionisi Vici Dott.ssa Federica Deodato
Telefono	06-68592225
Modalità di contatto	Telefono, e-mail, medico curante, o personalmente
Sito web	http://www.ospedalebambinogesu.it/
e-mail	federica.deodato@opbg.net ; carlo.dionisivici@opbg.net
Fax	06-68592791

## 4.2 Percorso diagnostico-terapeutico

Il Centro di Riferimento regionale ha il compito di definire la diagnosi, l'estensione e la gravità della malattia, di decidere il trattamento e l'eventuale dosaggio della TES, di effettuarne il monitoraggio, di garantire l'assistenza medica e burocratica ai pazienti affetti da MG.

Nel processo diagnostico viene utilizzata l'esenzione che definisce il sospetto di patologia rara (Codice esenzione: R99). Il dosaggio enzimatico su sangue venoso periferico o su DBS viene eseguito presso il Laboratorio di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative (Responsabile del Laboratorio: Dott. Enrico Bertini), Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

Per quanto riguarda la diagnostica, il laboratorio di riferimento è il Centro di Diagnostica Genetica e Biochimica delle Malattie Metaboliche dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova (direttore: Dott.ssa Mirella Filocamo). La collaborazione ultradecennale e l'expertise del laboratorio hanno permesso l'identificazione di nuove mutazioni e il miglioramento delle conoscenze di questa malattia nell'ambito della popolazione seguita e indagata.

Dopo la conferma diagnostica della patologia viene rilasciata al paziente la certificazione utile al rilascio della esenzione per patologia da parte dell'ASL di appartenenza (Codice esenzione **RCG080**). Tale codice serve al malato per poter usufruire gratuitamente sia delle prestazioni diagnostiche (esami ematochimici, strumentali e visite specialistiche) su tutto il territorio nazionale che dei farmaci.

La rete di professionisti operanti nelle strutture di riferimento garantisce un approccio multidisciplinare coordinato sia per la diagnosi che per il monitoraggio della malattia, previsto ad intervalli individualizzati.

Confermata la diagnosi di MG, vengono effettuate le indagini indispensabili per la caratterizzazione della malattia (definizione delle diverse forme), il tipo di organi colpiti e l'entità della compromissione in modo da poter definire il piano terapeutico personalizzato per ogni paziente. Per quanto riguarda la somministrazione, la TES può essere effettuata in una struttura ospedaliera della ASL di appartenenza del paziente o, in caso di rifiuto o di scelta del paziente, presso il centro di riferimento regionale. In ogni caso, il piano terapeutico deve comprendere una dettagliata relazione sull'indicazione clinica della terapia, il peso del paziente, il tipo di farmaco con relativa modalità di somministrazione e, infine, la durata del piano di trattamento.

Il Centro di Riferimento ha il compito di effettuare i controlli periodici previsti per la valutazione dell'efficacia della TES e la prescrizione di un piano terapeutico basato sui risultati delle indagini effettuate.

Ad intervalli stabiliti, il Centro di Riferimento rinnova il piano terapeutico personalizzato per il paziente, che deciderà dove continuare ad effettuare il trattamento (se nel centro stesso o nell'azienda ospedaliera/ASL più vicina al proprio domicilio).

Nel caso il paziente decida di eseguire la TES presso il presidio ospedaliero della ASL di appartenenza, all'interno della struttura viene individuato un presidio, definito Centro infusore, che garantisce al paziente le infusioni della TES.

I Centri di Riferimento regionali operano in collaborazione con l'associazione dei pazienti (AIG, Associazione Italiana Gaucher, sito web: <http://www.gaucheritalia.org>)

## 4.3 Criticità assistenziali

Il costo elevato, la modalità di somministrazione (endovenosa) e la durata (tutta la vita) della TES rappresentano delle criticità ad oggi non risolte.

Per quanto riguarda la riduzione del costo elevato della TES disponibile in Italia, sono in corso delle iniziative che raccolgono il sostegno anche dei pazienti.

- Una proposta di terapia domiciliare gratuita, finanziata da privati, per i soggetti in trattamento residenti nella regione Lazio che desiderano essere infusi a domicilio, per ridurre i disagi lavorativi e/o scolastici.
- Il tentativo da parte dell'associazione europea dei pazienti (EGA) di insistere per la registrazione anche in Europa dell' *Ellyso* (*taliglucerasi alfa*), che ha un costo inferiore del 25% rispetto al Cerezyme e al VPRIV. Purtroppo, il CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) non ha concesso l'autorizzazione alla commercializzazione del *taliglucerasi alfa*, per l'esclusività di mercato di durata decennale concesso per il *velaglucerasi alfa* (VPRIV) nel 2010 per la stessa condizione.



## MALATTIA DI FABRY

### 1. Inquadramento della malattia

#### 1.1 Definizione ed epidemiologia

La malattia di Fabry (MF- #MIM 301500) è un disordine a trasmissione X-linked del catabolismo degli sfingolipidi dovuto ad un deficit dell'attività o all'assenza dell'enzima alfa galattosidasi. Questo difetto enzimatico porta all'accumulo in tutti i tessuti di globotriaosilceramide (Gb3) e degli sfingolipidi correlati. L'incidenza annuale della MF è di 1/80.000 nati vivi, ma la prevalenza potrebbe essere sottostimata. Se si considerano le varianti a esordio tardivo, la prevalenza proposta è circa 1/3.000. L'incidenza dei maschi affetti è stimata pari a 1:40.000.

#### 1.2 Eziopatogenesi

Il gene codificante per l'alfa-galattosidasi e mutato nella MF è localizzato sul cromosoma X nel locus Xq22.1. Il deficit di alfa-galattosidasi determina un accumulo di glicosfingolipidi nei vari tessuti dell'organismo. In particolare l'accumulo si realizza nelle cellule endoteliali dei vasi sanguigni determinando un restringimento del lume vascolare con possibile creazione di uno stato in grado di promuovere eventi trombotici e un'ischemia dei distretti a valle con correlata disfunzione degli organi interessati. Pur potendo essere virtualmente interessati tutti gli organi nella MF si ha il prevalente interessamento di rene, cute, cuore, sistema nervoso centrale e periferico.

### 2. Diagnosi

#### 2.1 Quadro clinico

Nei soggetti maschi con forma classica i primi sintomi si manifestano in età infantile e adolescenziale. Il segno tipico d'esordio è la presenza di acroparestesie dolorose. Tali disturbi raggiungono rapidamente notevole intensità per poi regredire totalmente fino alla successiva crisi dolorosa ("crisi di Fabry"). Tuttavia, con l'avanzare della progressione della malattia, tali sintomi tendono a diventare più severi e frequenti. I dolori compaiono di solito nel pomeriggio, possono durare da alcune ore fino a qualche giorno e possono essere associati a febbre, aumento della velocità di sedimentazione degli eritrociti (VES) e anemia. Spesso si è in grado di identificare una relazione causale tra gli episodi dolorosi e alcuni fattori scatenanti: stress, episodi infettivi, sbalzi termici, sforzi fisici. Altri segni tipici sono angiocheratomi cutanei che possono comparire in qualsiasi zona corporea ma più frequentemente nella zona tra ombelico e ginocchio. Tali alterazioni possono essere presenti già nei neonati oppure possono comparire durante l'età infantile e adolescenziale. Con il tempo tendono ad aumentare di numero e di dimensione. Nelle fasi avanzate della malattia si ha tendenza all'interessamento di altri organi, in particolare cuore, rene e sistema cerebro-vascolare. Per quanto riguarda l'apparato cardiovascolare la MF può determinare aritmie, prolasso della valvola mitrale, cardiomiopatia e segni di ischemia miocardica. Il coinvolgimento dei reni può essere evidenziato fin dall'infanzia con proteinuria; l'evoluzione è lenta ma progressiva verso l'insufficienza renale. La lesione oculare tipica della MF è una caratteristica opacità corneale (*cornea verticillata*). Possono inoltre essere presenti alterazioni dei vasi della retina e della congiuntiva. L'acuità visiva in genere non è compromessa, il paziente può, in alcuni casi, lamentare offuscamento visivo o disfunzioni visive di vario grado. L'interessamento cerebrale può comportare un progressivo danno ischemico. La malattia si esprime talvolta anche con ipoidrosi a causa dell'interessamento delle ghiandole sudoripare. È possibile anche il coinvolgimento del sistema uditivo con sintomi quali tinnito e perdita dell'udito. Si possono avere interessamento gastro-intestinale (nausea, vomito, diarrea e dolore addominale) e muscolo-scheletrico (deformità delle articolazioni delle dita, osteoporosi delle vertebre dorsali).

La malattia si manifesta prevalentemente e in modo più grave nei maschi. Le donne con MF possono non avere sintomi, oppure possono presentarli in modo più attenuato rispetto ai maschi. L'80% delle donne con MF presenta la cornea verticillata che può essere di aiuto nell'individuare le portatrici.



## 2.2 Criteri diagnostici

Occorre considerare tale malattia in diagnosi differenziale ogni qualvolta un paziente giovane presenti una storia clinica caratterizzata lesioni cutanee tipiche, acroparestesie, proteinuria accompagnata o meno da alterazioni della funzione renale fino alla necessità della dialisi, ischemia cardiaca, ipertensione e ictus precoce in assenza dei fattori di rischio classici (diabete, ipercolesterolemia e fumo di sigaretta).

Tutti i soggetti con le caratteristiche cliniche sopra illustrate dovrebbero essere sottoposti al dosaggio dell'attività enzimatica dell'alfa-galattosidasi nei leucociti del sangue periferico e nei fibroblasti in coltura. L'iter diagnostico è poi completato dal sequenziamento del gene *GLA* (#MIM 300644).

### **Elenco specialisti da coinvolgere:**

pediatra, neuropsichiatra infantile, neurologo, psicologo, cardiologo, nefrologo, fisioterapista, nutrizionista, oculista, bronco pneumologo, otorinolaringoiatra.

## 3. Terapia

### Terapia enzimatica sostitutiva

Attualmente è disponibile una terapia enzimatica sostitutiva con alfa galattosidasi per la MF. Due formulazioni sono ad oggi in commercio: Fabrazyme® (algalsidasi beta; Genzyme Corp) and Replagal™ (algalsidasi alpha; Shire Genetic Therapies, UK). Entrambi sono stati approvati dall' Agenzia Europea Per La Valutazione dei Prodotti Medici sin dal 2001 mentre il solo Fabrazyme® è ad oggi approvato dalla Food and Drug Administration negli USA.

Replagal™ viene infuso ad una dose di 0,2 mg/Kg in 40 minuti ogni 15 giorni mentre Fabrazyme® viene somministrato alla dose di 1 mg/Kg ogni 14 giorni.

### Terapie sintomatiche

Le terapie sintomatiche per la MF includono:

- fenitoina o carbamazepina per il dolore neuropatico;
- dieta a basso contenuto di sodio e proteine ed antipertensivi in caso di ipertensione arteriosa o insufficienza renale;
- profilassi antibiotica in caso di procedure odontoiatriche;
- antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti orali in pazienti a rischio di eventi ischemici;
- dieta a basso contenuto di grassi ed enzimi pancreatici in soggetti con malassorbimento.

## 4. Implementazione del PDTA

### 4.1 Accesso al percorso

Nella Regione Lazio i centri di riferimento per la diagnosi e la presa in carico clinico-riabilitativa dei pazienti con MF sono:

- la UOD di Neurologia Pediatrica del Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile del Policlinico Umberto I di Roma (responsabile Prof. Vincenzo Leuzzi: [vincenzo.leuzzi@uniroma1.it](mailto:vincenzo.leuzzi@uniroma1.it));
- l'Unità Operativa di Patologia Metabolica del Dipartimento di Medicina Pediatrica dell' Ospedale Pediatrico Bambino Gesù' di Roma (responsabile Dott. Carlo Dionisi-Vici: [carlo@dionisivici@opbg.net](mailto:carlo@dionisivici@opbg.net)).

Per la diagnosi di laboratorio (attività enzimatica, analisi molecolare *GLA*) il riferimento è:

- l'Unità Operativa di Medicina Molecolare dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù' di Roma (responsabile Dott. Enrico Bertini: [psp.laboratori@opbg.net](mailto:psp.laboratori@opbg.net))

### 4.2 Percorso diagnostico e follow-up

Di seguito schematizziamo l'impostazione della valutazione diagnostica alla prima valutazione e durante il follow-up dei soggetti con MF.

Tabella 10.

TIPO DI VALUTAZIONE	CLINICA/INDAGINI DIAGNOSTICHE	TIMING
<b>VALUTAZIONE GENERALE</b>	Valutazione stato generale, qualità della vita (SF36®, Health Survey, EuroQOI o PedsQL®), performance scolastiche o lavorative, depressione, ansia, uso di droghe, crescita somatica. Esame obiettivo completo.	Prima visita e poi ogni 12 mesi
<b>STATO GENERALE</b>	Consulenza genetica Alfa galattosidasi ed indagine genetica molecolare per gene GAL	Ad integrazione della valutazione iniziale
<b>FUNZIONALITA' RENALE</b>	Creatinina sierica, ionogramma, BUN, spot urinario per rapporto proteine/creatinina e albumina/creatinina, Gb3 urinaria (opzionale)	Prima visita, ogni 3 mesi se nefropatia cronica allo stadio 1 o 2 e >1g/die di proteinuria o nefropatia cronica allo stadio 4. Ogni 6 mesi se nefropatia cronica allo stadio 3. Ogni 12 mesi se nefropatia cronica allo stadio 1 o 2 o < 1g/die di proteinuria.*
<b>VALUTAZIONE CARDIOLOGICA</b>	Presenza di palpitazioni o angina? Valutazione pressione arteriosa e ritmo cardiaco	Prima visita e poi ogni 6 mesi
	ECG, Ecocardiogramma 2 D con doppler	Ogni 12 mesi
	ECG holter	In caso di palpitazioni o se presenti aritmie
	Risonanza cardiaca	Ogni anno
	Angiografia coronarica	In caso di segni di angina
<b>VALUTAZIONE NEUROLOGICA</b>	Valutazione presenza acroparestesie, astenia, febbre, intolleranza al caldo o al freddo, segni o sintomi di stroke o TIA	Prima visita e poi ogni 12 mesi
	Esame neurologico, questionari (Brief Pain inventory)	Prima visita e poi ogni 12 mesi
	RM senza contrasto	Alla prima valutazione o in caso di segni di TIA o stroke o nelle femmine per documentare il coinvolgimento cerebrale e poi ogni 3 anni
	Angio RM cerebrale	Per escludere eventi trombotici in atto
	Valutazione presenza di fattori di rischio per strokes (assetto lipidico, omocisteina plasmatica)	Ogni 12-24 mesi
<b>VALUTAZIONE ORL</b>	Valutazione presenza tinnitus, perdita di udito, vertigini, acufeni	Prima valutazione e poi ogni 12 mesi
	Audiometria, Timpanogramma, emissioni otoacustiche	Prima valutazione e poi ogni 12 mesi
<b>VALUTAZIONE OFTALMOLOGICA</b>	Esame oftalmologico generale (lampada a fessura, oftalmoscopia, esame dell'acuità visiva, campo visivo)	Prima valutazione e poi ogni 12-24 mesi
<b>VALUTAZIONE PNEUMOLOGICA</b>	Valutazione presenza di tosse, dispnea, wheezing, intolleranza all'esercizio	Prima valutazione e poi ogni 12 mesi
	Spirometria	In caso di indicazione clinica
<b>VALUTAZIONE GASTROENTEROLOGICA</b>	Valutazione presenza di dolore addominale post-prandiale, diarrea, nausea, vomito, sazietà precoce, scarso accrescimento, eventuale valutazione endoscopica	Prima valutazione e poi ogni 12 mesi
<b>VALUTAZIONE SCHELETRO</b>	DEXA, livelli ematici di 25OH vitamina D	Prima valutazione

\*STADI DI NEFROPATIA CRONICA: 1: GFR > 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; 2: 60<GFR < 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; 3: 30<GFR < 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; 4: 15<GFR < 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; 5: GFR < 15 = mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o end stage renal disease (ESRD) (DIALISI O TRAPIANTO).

### 4.3 Aspetti socio-assistenziali

#### Piano riabilitativo

Se vi è indicazione il centro di riferimento potrà prescrivere il piano terapeutico riabilitativo da portare alla ASL di appartenenza per poter effettuare la fisioterapia in modo continuativo presso una struttura vicina al domicilio, oltre a prescrivere eventuali ausili per la marcia, antidecubito, etc.

#### Vaccinazioni

Nella MF il calendario vaccinale è il medesimo di ogni altro cittadino, senza indicazioni diverse rispetto alle usuali, né particolari controindicazioni; nei casi con importante interessamento neurologico e/o con problematiche respiratorie sono consigliate anche le vaccinazioni facoltative: antipneumococcica, anti-influenzale etc. Le vaccinazioni possono essere effettuate anche in strutture diverse dal Presidio di riferimento.

#### Tutele sociali

- I pazienti con MF possono rientrare nei criteri per l'assegnazione dell'assegno di invalidità totale e dell'indennità di accompagnamento.
- Sulla base della gravità della patologia, potrà altresì essere richiesta la possibilità di usufruire dei diritti previsti dalla legge 104/1992 per il paziente o per suoi i genitori (se paziente minorenni).
- Esenzione da utilizzare nel processo diagnostico: R99
- Esenzione dopo l'accertamento della diagnosi: codice RCG080 da utilizzare per il certificato di malattia rara e per il piano terapeutico annuale. Tale codice serve al malato per avere gratuitamente esami utili nel follow-up clinico, biochimico e strumentale e per i farmaci relativi alla patologia di base elencati nel piano terapeutico di ogni paziente.

### **Associazioni dei pazienti**

Fabry International Network (FIN): <http://www.fabryintnetwork.com>

Fabry Support and Information Group (FSIG): <http://www.fabry.org>

## MALATTIA DI NIEMANN PICK-TIPO C

### 1. Inquadramento della malattia

#### 1.1 Definizione ed epidemiologia

La malattia di Niemann Pick di tipo C (NPC) (MIM #257200 e MIM #601015) è una rara patologia da accumulo lisosomiale dovuta a un deficit nel trasporto intracellulare del colesterolo esogeno (LDL) e nell'immagazzinamento dello stesso con conseguente accumulo intraliosomiale di colesterolo non esterificato. La frequenza stimata della NPC è di 1/120.000 nati. La presentazione clinica della NPC è tipicamente quella di una sindrome neuroviscerale con manifestazioni cliniche estremamente eterogenee in cui coesistono sintomi sistemici, neurologici e/o psichiatrici.

#### 1.2 Eziopatogenesi

La NPC è determinata da mutazioni in due diversi geni, *NPC1*(\*607623) ed *NPC2*(\*607625), trasmesse con modalità autosomica recessiva. La mutazione del gene *NPC1* (18q11, 57Kb, 25 esoni) è descritta nel 95% delle famiglie. Sono state identificate oltre 230 mutazioni, le più frequenti sono: I1061T (20% degli alleli), P1007A (fenotipo "variante"). La mutazione G992W è tipica della forma "*Nova Scotia*" (nota in passato come tipo D). *NPC1* codifica per una glicoproteina di membrana di 1252 aminoacidi con localizzazione lisosomiale, mentre il gene *NPC2* (cromosoma 14q24.3, 13.5 Kb, 5 esoni), mutato nel restante 4-5% dei casi, codifica per una piccola proteina solubile lisosomiale di 132 aminoacidi. Studi su modelli animali sembrano supportare l'ipotesi di una cooperatività tra le proteine NPC1 ed NPC2, attraverso un'attivazione simultanea in tandem o in sequenza, nella regolazione del trafficking intracellulare del colesterolo e di altre molecole a livello del sistema endolisomiale, ma la loro esatta funzione non è ancora stata identificata.

Qualunque sia il gene mutato, il difetto cellulare consiste in un'anomalia del trasporto intracellulare del colesterolo esogeno (LDL), con alterazioni secondarie e conseguente accumulo della sfingomielina, dei glicolipidi, della sfingosina libera e della sfinganina. Il pattern lipidico accumulato differisce tra cellule del sistema nervoso centrale (prevalente accumulo di glicosfingolipidi, in particolare gangliosidi GM2 e GM3) e tessuti periferici (maggiore accumulo di sfingosina libera nel fegato e nella milza rispetto al cervello) e rende ragione dei meccanismi fisiopatologici alla base della proteiforme sintomatologia della NPC.

A tutt'oggi i meccanismi patogenetici che sottendono la malattia e suoi sintomi, in particolare quelli legati alla neurodegenerazione, non sono stati ancora pienamente compresi e non esistono ancora affidabili biomarcatori.

### 2. Diagnosi

#### 2.1 Quadro clinico

Dal punto di vista clinico la malattia è caratterizzata da un coinvolgimento viscerale (ittero ed epato-splenomegalia) ed un interessamento del sistema nervoso centrale con sintomi neurologici progressivi (atassia, distonia, deficit cognitivi, oftalmoplegia, sintomi psichiatrici, etc.). Sulla base dell'età di insorgenza è possibile distinguere una forma neonatale, una forma infantile, una forma giovanile ed una forma adulta. Questa classificazione, tuttavia, è da considerarsi

approssimativa, trattandosi in realtà di un continuum fenotipico che abbraccia un periodo che va da quello pre-perinatale fin oltre i 50 anni, con una considerevole sovrapposizione tra le fasce di età.

### ***Sintomi viscerali***

La forma ad esordio neonatale è caratterizzata nella maggior parte dei casi, da epatosplenomegalia con ittero colestatico prolungato che generalmente regredisce spontaneamente, ma che talvolta evolve rapidamente in grave insufficienza epatica, provocando la morte. Talvolta la malattia può esordire in epoca prenatale manifestandosi alla nascita sotto forma di idrope fetale o ascite. L'epatosplenomegalia può rimanere un sintomo isolato per un periodo di tempo variabile fino alla comparsa dei sintomi neurologici. Nelle forme giovanili l'epatosplenomegalia, se presente, di solito è asintomatica e spesso non viene riconosciuta, sfuggendo all'esame obiettivo ed essendo riconosciuta spesso solo mediante esame ecografico. Nelle forme più tardive l'epato-splenomegalia può non manifestarsi affatto (10-15% dei casi). In rari casi di soggetti adulti è stata osservata splenomegalia isolata. In tutte le forme vi può essere un coinvolgimento respiratorio sotto forma di polmonite interstiziale per l'infiltrazione polmonare con cellule schiumose, per lo più limitata alle forme gravi precoci, e di bronchiti e/o polmoniti ricorrenti che evolvono verso l'insufficienza respiratoria, responsabile dell'exitus della gran parte dei pazienti.

### ***Sintomi neurologici***

L'età di insorgenza di questi sintomi e la loro evoluzione determinano il grado di severità della malattia. Nella forma infantile grave (20% dei casi), i disturbi neurologici si manifestano entro il secondo anno di vita, con ritardo dello sviluppo psicomotorio e ipotonia, seguita da disturbi piramidali. Nelle altre forme i sintomi neurologici caratteristici sono atassia cerebellare e disartria (molto frequenti), cataplessia (20% dei casi), distonia (frequente), oftalmoplegia verticale sopranucleare (quasi costante), epilessia (relativamente frequente) e demenza progressiva che si manifesta tra i 3 e i 15 anni (forme infantili tardive e giovanili, 60-70% dei casi) o successivamente (forma adulta, 10% dei casi, con disturbi psichiatrici più gravi).

Caratteristicamente la malattia evolve con un progressione dei sintomi neurologici e con la comparsa di disfagia prevalentemente per i liquidi. La progressione della disfagia fa sì che per la maggior parte dei pazienti si renda necessario l'utilizzo di prodotti dietetici speciali (polveri addensanti, alimenti addensati etc.) e infine la gastrostomia.

### ***Anomalie oftalmologiche***

Nella NPC non vi è interessamento del pigmento retinico caratteristico di altre malattie da accumulo lisosomiale, in particolare la "macula rosso ciliegia" non è stata associata con la malattia a differenza della malattia di Niemann Pick tipo A e B causata dal deficit di sfingomielinasi. Invece la presenza di movimenti anomali saccadici (MAS) è spesso il primo segno neurologico della NPC. Nella maggior parte dei pazienti il deficit iniziale dei MAS è caratterizzato da un rallentamento delle saccadi seguito da un disturbo della motilità oculare sul piano verticale con incapacità dei pazienti di guardare verso il basso e/o verso l'alto (oftalmoplegia verticale). Successivamente viene coinvolta la motilità dello sguardo sul piano orizzontale (oftalmoplegia orizzontale). La progressione della patologia porta alla completa paralisi sopranucleare dello sguardo con riduzione delle capacità di interpretazione dei segnali visivi e delle interazioni sociali. La paralisi sopranucleare verticale sguardo è riconosciuta come un segno patognomonico di NPC.

Le anomalie dei movimenti saccadici oculari sono comunemente rilevate nel periodo giovanile. Molto spesso tale sintomo sebbene già presente nel periodo tardo-infantile rimane misconosciuto per la difficoltà di riconoscimento in questa fascia di età con un esame non approfondito.

### ***Sintomi neuropsichiatrici***

Le manifestazioni neuropsichiatriche compaiono generalmente a partire dall'età tardo-infantile o giovanile. I pazienti di età tra i 6 e i 15 anni presentano spesso difficoltà a scuola e/o problemi comportamentali mentre nelle forme più tardive la sintomatologia è più eterogenea. Una franca psicosi è presentazione comune nei pazienti con insorgenza tardiva della malattia, e può essere diagnosticata come schizofrenia o altre forme di psicosi quando non sono presenti o non riconosciuti altri sintomi della malattia, come distonie minori, storia di ittero neonatale prolungato, splenomegalia, etc. Altre comuni presentazioni psichiatriche includono agitazione, iperattività, disturbi del sonno, disturbo bipolare o depressione. Anche se questi sintomi sono poco specifici se riscontrati isolatamente, in associazione al declino cognitivo, allucinazioni visive, aggravamento con farmaci neurolettici o catatonie sono più indicativi di un sottostante disordine biologico. Il progressivo declino cognitivo va da sottili alterazioni della funzione esecutiva, che è rilevabile solo da specifici test psicometrici, al ritardo cognitivo severo fino alla demenza.

## 2.2 Presentazione clinica per fascia d'età

Di seguito sono riassunti schematicamente i segni e sintomi clinici prevalenti nelle diverse fasce di età nei soggetti con NPC.

### Soggetti affetti dalla forma perinatale

Presentano caratteristicamente segni precoci di disfunzione epatica che includono:

- Idrope fetale o ascite;
- Ittero colestatico che tende a risolversi spontaneamente tra i 2 e i 4 mesi di vita fino al 90% dei casi;
- epatosplenomegalia;
- insufficienza epatica acuta (10% dei casi, spesso associata, in particolare nei pazienti con mutazioni del gene NPC2, a insufficienza respiratoria acuta spesso fatale con evidenze istologiche di segni di lipoproteinosi alveolare).

### Soggetti affetti dalla forma infantile precoce (2 mesi-2 anni)

In genere tendono a presentare epatosplenomegalia dai primi mesi di vita, che può rimanere come unico segno isolato per diversi anni. Successivamente si evidenziano i primi segni neurologici che includono:

- ritardo delle acquisizioni psicomotorie a partire dagli 8-9 mesi di vita;
- ipotonia centrale;
- perdita delle competenze motorie acquisite o, pur se meno rilevante, regressione mentale;
- spasticità con coinvolgimento del tratto piramidale;
- tremore intenzionale;
- oftalmoplegia verticale sopranucleare (spesso sottodiagnosticata a questa età);
- anomalie dei movimenti oculari saccadici;
- convulsioni (poco comuni a questa età; in genere associati ad una ridotta aspettativa di vita);
- leucodistrofia o atrofia cerebrale evidenziabili con le tecniche di neuroimaging.

### Soggetti affetti dalla forma infantile tardiva (2 anni-6 anni)

Anche in questi soggetti può essere riscontrata un'epatosplenomegalia come unico segno isolato per un periodo che può avere una lunghezza variabile da mesi ad anni. Negli anni successivi possono comparire:

- ritardo del linguaggio;
- andatura atassica che esordisce tra i 3 e i 5 anni di vita;
- oftalmoplegia verticale sopranucleare;
- anomalie dei movimenti oculari saccadici;
- cataplessia;
- perdita di udito;
- graduale peggioramento delle funzioni motorie (fino alla spasticità) e cognitive (fino alla demenza);
- crisi epilettiche (in genere associati ad una ridotta aspettativa di vita);
- disfagia ingravescente;
- disartria.

### Soggetti affetti dalla forma giovanile (6 anni-15 anni)

Anche in questi soggetti può essere riscontrata un'epatosplenomegalia come unico segno isolato per un periodo che può avere una lunghezza variabile. Successivamente si possono osservare:

- oftalmoplegia verticale sopranucleare;
- movimenti oculari saccadici;
- cataplessia gelastica con o senza narcolessia;
- atassia;
- disfagia severa;
- disartria;
- distonia d'azione;
- disturbi dell'apprendimento con difficoltà nella letto-scrittura;
- graduale peggioramento delle funzioni motorie (fino alla spasticità) e cognitive (fino alla demenza);
- crisi epilettiche;
- progressiva scomparsa del linguaggio;

### Soggetti affetti dalla forma adulta (≥15 anni)

Nei pochi casi descritti in letteratura con esordio clinico oltre la seconda o la terza decade di vita la presentazione clinica comprende principalmente:

- frequente assenza di splenomegalia rilevabile clinicamente;

- disturbi psichiatrici (depressione con catatonia, disturbi del comportamento con aggressività o isolamento sociale; psicosi che includono delusioni paranoide, allucinazioni visive o uditive e pensieri interpretativi; disturbo bipolare; disturbo ossessivo-compulsivo);
- oftalmoplegia verticale sopranucleare;
- anomalie dei movimenti oculari saccadici;
- atassia cerebellare;
- disartria;
- disturbi cognitivi;
- disturbi del movimento (dystonia, parkinsonismo, corea);
- disfagia;
- rare crisi epilettiche.

### 2.3 Criteri diagnostici

In considerazione della eterogeneità dell'età di esordio, la diagnosi di NPC può riguardare una popolazione di individui variabile dal neonato all'adulto fino a 60 anni di età, anche se la maggioranza dei soggetti affetti muore tra i 10 e i 25 anni di età. Le principali cause di morte sono rappresentate dall'insufficienza respiratoria acuta che può conseguire all'accumulo di colesterolo all'interno degli pneumociti, alle complicanze infettive correlate o a broncopneumoniti ab ingestis.

L'inquadramento diagnostico dei pazienti con NPC richiede un'adeguata integrazione del quadro sintomatologico (e di conseguenza dei sintomi più comuni della patologia costituiti essenzialmente dall'epatosplenomegalia ad esordio precoce, dall'oftalmoplegia verticale sopranucleare, dalla cataplessia gelastica, dalla disfagia ed, in misura minore, dagli altri sintomi neurologici e psichiatrici sopra ricordati) e dei risultati di specifiche indagini diagnostiche mirate.

È stato introdotto di recente uno specifico *prediction score-system*, denominato *NPC suspicion index*, per individuare i soggetti con maggiore probabilità di essere affetti dalla NPC. L'*NPC suspicion index* è calcolato assegnando specifici punteggi ai principali segni e sintomi viscerali, neurologici e psichiatrici rilevabili nei pazienti esaminati e sommandoli secondo l'impostazione indicata nella figura inserita nell'allegato I. Un paziente con score superiore a 70 dovrebbe essere immediatamente indirizzato verso un centro di riferimento per la NPC per effettuare gli specifici tests diagnostici mentre pazienti con score tra 40 e 69 richiedono uno stretto follow-up e un contatto con un centro di riferimento per la NPC per la discussione del caso. La probabilità di una diagnosi di NPC è bassa in pazienti con score del *NPC suspicion index* inferiore a 40.

#### Analisi di laboratorio di routine

I profili biochimici di routine sono generalmente normali in pazienti con NPC, ma possono essere alterati in quelli con ipersplenismo o malattie epatiche colestatiche. Lieve o moderata trombocitopenia può essere osservata nei pazienti con splenomegalia. Un basso livello di colesterolo HDL è un segno comune ma non universale.

#### Chitotriosidasi plasmatica

La chitotriosidasi plasmatica è un marker di screening di altre malattie da accumulo lisosomiale (ad esempio, la malattia di Gaucher) poco specifico e poco sensibile. È stata considerata un marker di severità della malattia; tuttavia la sua utilità nel monitoraggio della NPC non è stabilita. Può essere utile nello screening dei pazienti per NPC, in particolare nei bambini con epatosplenomegalia isolata, ma è assolutamente aspecifico. La chitotriosidasi plasmatica è generalmente più elevata nei pazienti giovani che negli adulti, tuttavia, circa il 6% della popolazione generale è chitotriosidasi-negativo.

I pazienti con giustificato sospetto di NPC debbono essere indirizzati verso due principali tests diagnostici: il filipin test su fibroblasti posti in coltura dopo specifico prelievo tramite biopsia cutanea e il sequenziamento dei geni NPC1 ed NPC2. (vedi algoritmo diagnostico nell'allegato II).

#### Filipin staining

La diagnosi di NPC si stabilisce in seguito alla evidenziazione di anomalie specifiche nei fibroblasti in coltura attraverso il test del filipin staining, che rappresenta attualmente il test più sensibile e specifico per NPC. I fibroblasti sono coltivati in un mezzo arricchito di LDL. Successivamente le cellule vengono fissate e colorate con Filipin. L'esame microscopico con fluorescenza cellule positive per NPC rivela tipicamente numerose vescicole perinucleari fortemente fluorescenti (piene di colesterolo). Questo modello classico di accumulo si osserva in circa l'85% dei casi (fenotipo biochimico classico). Un minore e variabile livello di accumulo è stato osservato in circa il 15% dei casi, descritti come aventi un fenotipo biochimico variante. L'interpretazione diagnostica è spesso difficile in questi pazienti determinando il rischio di



risultati falsi-positivi o falsi negativi e va affidata a laboratori esperti. Tuttavia l'incubazione di cellule in coltura con LDL in condizioni specifiche in grado di ottimizzare il test Filipin può facilitare l'identificazione di linee cellulari con fenotipo biochimico variante. Il filipin test non può essere utilizzato per identificare i portatori eterozigoti di NPC, poiché può risultare del tutto normale, o mostrare lievi anomalie con cambiamenti simili a quelli osservati in linee cellulari con fenotipo biochimico variante. Per la conferma diagnostica è necessario eseguire due filipin tests consecutivi. L'esecuzione del filipin test richiede personale specializzato ed appositamente formato e può essere effettuato solo in un centro di riferimento per la NPC.

#### Test genetici

L'indagine genetico-molecolare sui geni *NPC1* ed *NPC2* dovrebbe essere realizzata in parallelo con il filipin test. Al momento non c'è accordo sulla possibilità dell'esecuzione dell'indagine genetico-molecolare come esclusivo test diagnostico senza effettuare il filipin test, ma in caso di sintomi fortemente suggestivi di NPC, studi genetici dovrebbero essere effettuati anche con un risultato negativo al Filipin test. L'indagine genetico-molecolare è, inoltre, utile per la diagnosi prenatale, per l'identificazione di eventuali fratelli affetti, per l'identificazione di portatori sani tra i parenti dei pazienti affetti e per l'identificazione di soggetti con *NPC2* eventualmente candidabili al trapianto di midollo osseo. In genere va realizzata prima la ricerca della mutazione *NPC1* p.P1107A o delle mutazioni missense del codone 992 dello stesso gene, mentre il sequenziamento va indirizzato prima sul gene *NPC2* in bambini con età inferiore agli 8-10 mesi, soprattutto se presentano disfunzioni epatiche. Lo studio della segregazione parentale delle eventuali mutazioni riscontrate è sempre consigliato, in particolare per il gene *NPC1* in cui è frequente il riscontro di polimorfismi.

Non esiste una chiara correlazione genotipo fenotipo e purtroppo non vi è neanche una omogeneità clinica nell'ambito dello stesso nucleo familiare potendosi osservare forme precoci severe e forme tardive nei vari membri della famiglia. Pertanto l'individuazione di una certa mutazione in una famiglia non può essere predittiva dell'espressività clinica.

Importanti informazioni utili ad indirizzare il sospetto diagnostico, che potrà essere successivamente confermato tramite il filipin test e l'indagine genetico-molecolare, possono essere ricavate da:

- biopsia midollare (presenza di "foam cells" nelle fasi avanzate della malattia);
- dosaggio degli ossisteroli plasmatici (prodotti di ossidazione del colesterolo che costituiscono un promettente possibile biomarker per un test di screening per la NPC; è in via di messa a punto per l'applicazione clinica).

#### **Elenco specialisti da coinvolgere**

Pediatra, neuropsichiatra infantile, neurologo, psicologo, psichiatra, fisioterapista, nutrizionista, oculista, broncopneumologo.

## 3. Terapia

#### **Terapia specifica**

L'unico farmaco attualmente approvato per il trattamento specifico nella NPC è costituito dal miglustat (N-butildeossinorimicina; Zavesca®, Actelion Pharmaceuticals Ltd). E' un inibitore competitivo della glucosilceramide sintasi (enzima che catalizza il primo step della biosintesi degli sfingolipidi) che attraversa la barriera ematoencefalica ed induce un rallentamento dell'accumulo di glucosilceramide e di sfingosina. Diversi studi hanno evidenziato la sua efficacia nel rallentare la progressione dei sintomi neurologici e psichiatrici della NPC e del relativo decadimento cognitivo.

Nel paziente adulto la posologia raccomandata è pari a 200 mg x3 volte al dì. Al momento della prescrizione il paziente e/o la famiglia va informata della corretta modalità di assunzione del farmaco per limitare gli effetti collaterali (assunzione lontano dai pasti, restrizione di latte e derivati, etc.).

Nel bambino la posologia del miglustat va adattata alla superficie corporea del paziente secondo lo schema riportato in tabella 11.

Tabella 11.

SUPERFICIE CORPOREA (m2)	DOSE RACCOMANDATA
>1,25	200 mg per 3 volte al giorno
>0,88-1,25	200 mg per 2 volte al giorno
>0,73-0,88	100 mg per 3 volte al giorno
>0,47-0,73	100 mg per 2 volte al giorno
≤0,47	100 mg per una volta al giorno

Opportuni adattamenti della posologia possono essere effettuati a seconda delle condizioni cliniche del paziente e della rilevanza sulla qualità della vita dello stesso degli effetti collaterali riconducibili al farmaco. Gli effetti collaterali più

frequenti del miglustat sono rappresentati dalla diarrea (in genere controllabile con farmaci quali la loperamide o tramite dieta povera in disaccaridi) e dalla trombocitopenia (necessario un periodico monitoraggio emocromocitometrico).

### Terapia sintomatica

In tabella 12 sono riportati i principali trattamenti sintomatici disponibili nei pazienti con NPC.

Tabella 12.

SINTOMI	TRATTAMENTI
<b>Crisi epilettiche</b>	Terapia farmacologica antiepilettica mirata sulla base della tipologia degli eventi critici prevalenti e del quadro elettroencefalografico
<b>Cataplessia</b>	Antidepressivi triciclici o psicostimolanti
<b>Distonia e tremori</b>	Anticolinergici, triexifenidil, benzodiazepine, tossina botulinica, GABA mimetici. Nei soggetti con psicosi evitare antipsicotici atipici (possono aggravare la distonia)
<b>Scialorrea</b>	Atropina, iniezioni intraparotidiche/sottomandibolari di tossina botulinica, ioscina o glicopirronio bromide per via trans dermica.
<b>Disturbi del sonno (narcolessia, inversione del sonno, apnee ostruttive durante il sonno)</b>	Melatonina, C-PAP
<b>Disturbi cognitivi</b>	Terapia occupazionale e altre terapie di supporto
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Antipsicotici atipici (evitare in caso di distonia), stabilizzatori dell'umore, SSRI.
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	Terapia della stipsi. Loperamide e/o dieta povera in disaccaridi nella diarrea indotta dal miglustat.
<b>Disturbi respiratori</b>	Broncodilatatori, fisioterapia respiratoria.

## 4. Implementazione del PDTA

### 4.1 Accesso al percorso

Nella Regione Lazio i centri di riferimento per la diagnosi e la presa in carico clinico-riabilitativa dei pazienti con NPC sono:

- la UOD di Neurologia Pediatrica del Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile del Policlinico Umberto I di Roma (responsabile Prof. Vincenzo Leuzzi: [vincenzo.leuzzi@uniroma1.it](mailto:vincenzo.leuzzi@uniroma1.it));
- l'Unità Operativa di Patologia Metabolica del Dipartimento di Medicina Pediatrica dell' Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma (responsabile Dott. Carlo Dionisi-Vici: [carlo@dionisivici@opbg.net](mailto:carlo@dionisivici@opbg.net)).

Per la diagnosi di laboratorio (filipin test, analisi molecolare *NPC1* e *NPC2*) il riferimento è:

- l'Unità Operativa di Medicina Molecolare dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, Dott.ssa Rosalba Carrozzo (responsabile Dott. Enrico Bertini: [psp.laboratori@opbg.net](mailto:psp.laboratori@opbg.net))

### 4.2 Percorso diagnostico e follow-up

Il follow-up clinico-strumentale dei pazienti con NPC deve prevedere i seguenti steps:

- a) Controllo clinico con esame obiettivo generale completo (che includa la rilevazione dei parametri auxologici) ogni 6-12 mesi;
- b) Valutazione neurologica completa ogni 6-12 mesi che includa:
  - Valutazione della motilità oculare secondo un protocollo standardizzato ([www.NPC-SI.com/symptoms/neurological](http://www.NPC-SI.com/symptoms/neurological) per riferimento);



- Valutazione della funzione deglutitoria tramite osservazione diretta del pasto e/o video fluoroscopia ogni 12 mesi;
  - Valutazione della deambulazione con associata ripresa video ogni 6-12 mesi (che includa anche un 10-meter walk test o il calcolo dell'Hauser standard ambulation index);
  - Monitoraggio delle funzioni cognitive ogni 12 mesi tramite tests standardizzati (MMSE, ACE, NUCOGe FAB);
  - Monitoraggio annuale della progressione della compromissione delle diverse funzioni neurologiche tramite specifiche NPC disability scales (scala di Iturriaga e successive versioni modificate);
- c) Monitoraggio epilettologico ad ogni visita di controllo con valutazione della semeiologia delle crisi epilettiche e controllo elettroencefalografico;
- d) Monitoraggio neuropsichiatrico che includa l'esecuzione del BPRS o dell'NPI;
- e) Monitoraggio annuale del coinvolgimento epatosplenico tramite ecografia dell'addome;
- f) Monitoraggio neuroradiologico annuale che includa RM standard (che evidenzia una progressiva atrofia cerebrale e cerebellare) con spettroscopia (i rapporti NAA/creatina e colina creatina possono costituire indici di progressione della malattia) e DTI (progressione delle alterazioni della sostanza bianca in corrispondenza della progressione della malattia).
- g) Valutazione della qualità della vita dei pazienti (eventuale utilizzo dei questionari CHQPF50 per i bambini ed SF36 per gli adulti)

### 4.3 Aspetti socio-assistenziali

#### Piano riabilitativo

Se vi è indicazione il centro di riferimento potrà prescrivere il piano terapeutico riabilitativo da portare alla ASL di appartenenza per poter effettuare la fisioterapia in modo continuativo presso una struttura vicina al domicilio, oltre a prescrivere eventuali ausili per la marcia, antidecubito, etc.

#### Vaccinazioni

Nelle NPC il calendario vaccinale è il medesimo di ogni altro cittadino, senza indicazioni diverse rispetto alle usuali, né particolari controindicazioni; nei casi con importante interessamento neurologico e/o con problematiche respiratorie sono consigliate anche le vaccinazioni facoltative: antipneumococcica, anti-influenzale etc. Le vaccinazioni possono essere effettuate anche in strutture diverse dal Presidio di riferimento.

#### Interventi chirurgici

In casi selezionati il paziente affetto da NPC può avere necessità di ricorrere ad interventi chirurgici quali il posizionamento di gastrostomia in caso di disfagia persistente e/o di tracheostomia in caso di insufficienza respiratoria.

#### Tutele sociali

- Vista la natura neurodegenerativa della malattia i pazienti con NPC possono rientrare nei criteri per l'assegnazione dell' assegno di invalidità totale e dell'indennità di accompagnamento.
- Sulla base della gravità della patologia, potrà altresì essere richiesta la possibilità di usufruire dei diritti previsti dalla legge 104/1992 per il paziente o per suoi i genitori (se paziente minorenni).
- Esenzione da utilizzare nel processo diagnostico: R99
- Esenzione dopo l'accertamento della diagnosi: codice RCG080 da utilizzare per il certificato di malattia rara e per il piano terapeutico annuale. Tale codice serve al malato per avere gratuitamente esami utili nel follow-up clinico, biochimico e strumentale e per i farmaci relativi alla patologia di base elencati nel piano terapeutico di ogni paziente.
- -Apparecchiature/presidi/ausili (per la deambulazione, antidecubito, carrozzine, etc) per i pazienti con grave interessamento neurologico
- Fornitura gratuita prodotti dietetici per la disfagia
- In caso digastrostomia: prescrizione e fornitura di alimenti per nutrizione enterale
- In caso di tracheotomia e/o necessità di supporto ventilatorio: prescrizione di tutte le apparecchiature necessarie (CPAP domiciliare o altra ventilazione non invasiva).

#### **Associazione dei pazienti**

Associazione Italiana Niemann-Pick Onlus: <http://www.niemannpick.org/>.

## Allegato I

	Viscerale	Neurologica	Psichiatrica
Molto forte 40 punti/item		<ul style="list-style-type: none"> <li>Paralisi sopranucleare dello sguardo verticale</li> <li>Cataplessia gelastica</li> </ul>	
Forte 20 punti/item	<ul style="list-style-type: none"> <li>Colestasi o ittero neonatale inspiegato prolungato</li> <li>Splenomegalia isolata inspiegata (pregressa ± attuale) con o senza epatomegalia</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Declino cognitivo presenile o demenza</li> </ul>
Moderato 10 punti/item		<ul style="list-style-type: none"> <li>Atassia, goffaggine o cadute frequenti</li> <li>Disartria e/o disfagia</li> <li>Distonia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sintomi psicotici</li> </ul>
Debole 5 punti/item		<ul style="list-style-type: none"> <li>Spasticità acquisita e progressiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sintomi psichiatrici resistenti al trattamento</li> <li>Altri disturbi psichiatrici</li> </ul>
Accessorio 1 punto/item	<ul style="list-style-type: none"> <li>Idrope fetale</li> <li>Fratelli con ascite fetale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ipotonia</li> <li>Ritardo nelle tappe principali di sviluppo</li> <li>Crisi convulsive (parziali o generalizzate)</li> <li>Mioclono</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comportamento dirompente o aggressivo nell'adolescenza e nell'infanzia</li> </ul>

**Combinazione delle categorie**  
 40 punti / cat. visc. e psich.  
 40 punti / cat. visc. e neurol.  
 20 punti / cat. neurol. e psich.

+  Categoria viscerale e psichiatrica +  Categoria viscerale e neurologica +  Categoria neurologica e psichiatrica

**Anamnesi familiare**  
 40 punti / 1° grado  
 10 punti / 2° grado

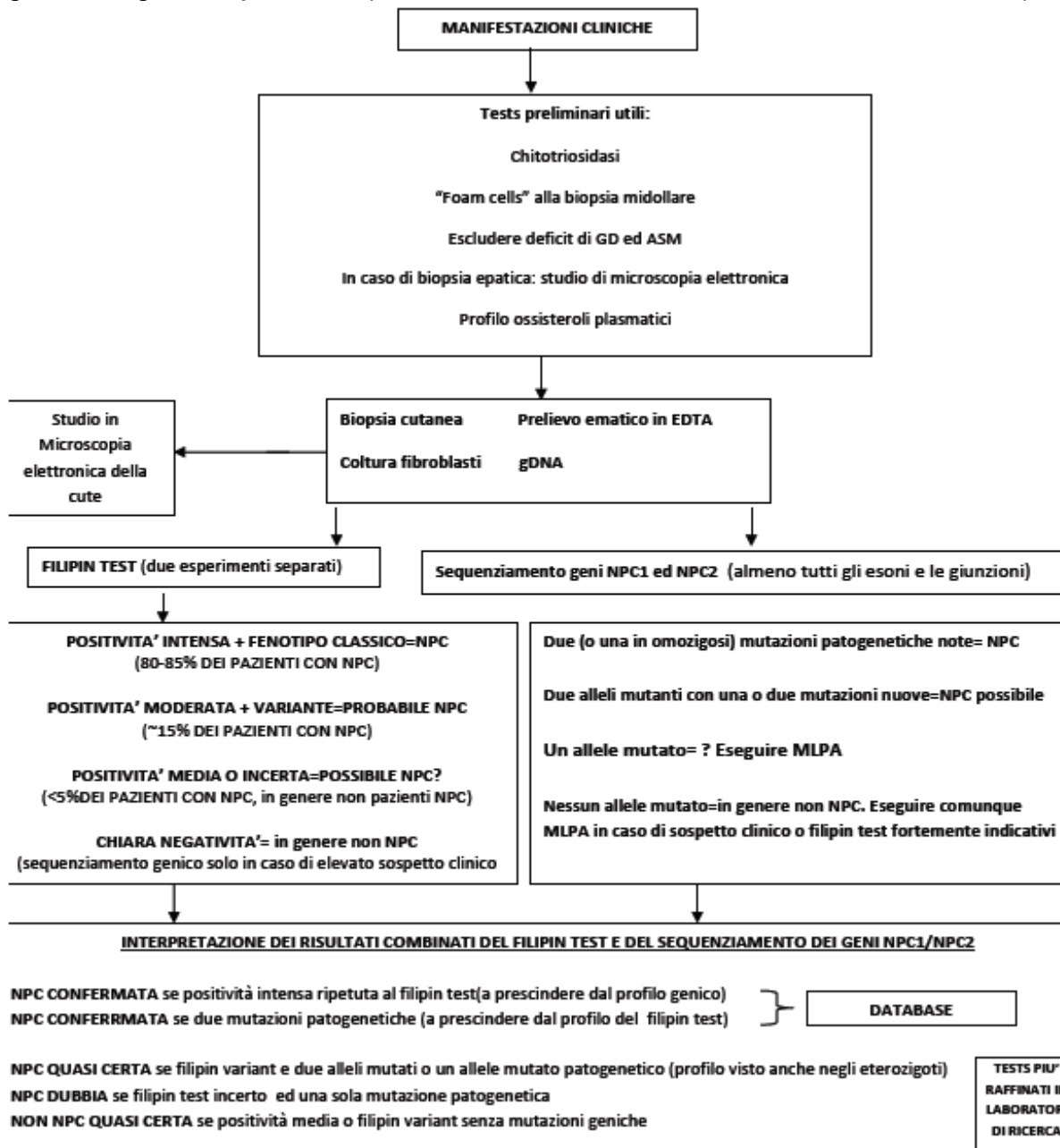
+  Genitore o fratello con NP-C +  Cugino con NP-C

**Punteggio di predizione** =  **Somma dei punteggi**

**Schema del NPC-suspicion index. La combinazione dei sintomi neurologici, psichiatrici e viscerali e la familiarità permettono di determinare il prediction score per la diagnosi di NPC (Wijburg et al, Neurology 2012)**

## Allegato II

### Algoritmo diagnostico per la NPC (modificato da Patterson et al, Molecular Genet Metab 2012)



## Bibliografia

### MALATTIA DI GAUCHER

1. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood*. 2011 Aug 11;118(6):1463-71. Epub 2011 Jun 13. Review
2. Niederau C. *Gaucher disease. 2nd Edition – Bremen: UNI-MED, 2009*
3. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Ozsan H, Mach Pascual S, Rosenbaum H, Helena Solano M, Spigelman Z, Villarrubia J, Watman NP, Massenkeil G. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol*. 2011 Jan;86(1):110-5.
4. Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, Mengel E, Erikson A, Schiffmann R; European Working Group on Gaucher Disease. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inher Metab Dis*. 2009 Oct;32(5):660-4. Epub 2009 Aug 5.
5. *Gaucher Registry (ICGG). Annual Report 2009.*
6. Filocamo M, Mazzotti R, Stroppiano M, Seri M, Giona F, Parenti G, Regis S, Corsolini F, Zoboli S, Gatti R. Analysis of the glucocerebrosidase gene and mutation profile in 144 Italian gaucher patients. *Hum Mutat*. 2002 Sep;20(3):234-5.
7. Filocamo M, Bonuccelli G, Mazzotti R, Giona F, Gatti R. Identification of a novel recombinant allele in three unrelated Italian Gaucher patients: implications for prognosis and genetic counseling. *Blood Cells Mol Dis*. 2000 Aug;26(4):307-11.
8. Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, Martins AM, Nasco I, Rohrbach M, Steinbach L, Cohen IJ. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr*. 2012 Jul 8. [Epub ahead of print]
9. Giona F, Palumbo G, Amendola A, Santoro C, Mazzuconi MG. Platelet function and coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease patients: effects of enzyme replacement therapy (ERT). *J Thromb Haemost*. 2006 Aug;4(8):1831-3.
10. Schiffmann R, FitzGibbon EJ, Harris C, DeVile C, Davies EH, Abel L, van Schaik IN, Benko WS, Timmons M, Ries M, and Vellodi A. Randomized, Controlled Trial of Miglustat in Gaucher's Disease Type 3. *Ann Neurol*. 2008 November ; 64(5): 514–522. doi:10.1002/ana.21491.

### MALATTIA DI FABRY

11. Germain DP *Fabry disease Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010; 5:30.
12. Toyooka K. *Fabry disease. Curr Opin Neurol*. 2011;24(5):463-8.
13. Linthorst GE, Germain DP, Hollak CE, Hughes D, Rolfs A, Wanner C, Mehta A; European Medicines Agency. Expert opinion on temporary treatment recommendations for Fabry disease during the shortage of enzyme replacement therapy (ERT). *Mol Genet Metab*. 2011;102(1):99-102.
14. El Dib RP, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;(5):CD006663. doi:10.1002/14651858.CD006663.pub2.
15. Weidemann F, Niemann M, Sommer C, Beer M, Breunig F, Wanner C. Interdisciplinary approach towards female patients with Fabry disease. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(4):455-62.
16. Viana-Baptista M. *Stroke and Fabry disease. J Neurol*. 2012;259(6):1019-28.
17. Wraith JE, Tylki-Szymanska A, Guffon N, Lien YH, Tsimaratos M, Vellodi A,
18. Germain DP: Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr* 2008, 152:563-570.
19. Waldek S, Germain DP, Wanner C, Warnock DG: Enzyme replacement therapy for Fabry's disease. *Lancet* 2010, 375:1523.

## MALATTIA DI NIEMANN PICK TIPO C

20. Chien YH, Peng SF, Yang CC, et al. Long-term efficacy of miglustat in paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. *J Inherit Metab Dis*. 2012. [Epub ahead of print]
21. Fecarotta S, Amitrano M, Romano A, et al The videofluoroscopic swallowing study shows a sustained improvement of dysphagia in children with Niemann-Pick disease typeC after therapy with miglustat. *Am J Med Genet A*. 2011; 155A:540-7.
22. C. Iturriaga, M. Pineda, E.M. Fernandez-Valero, M.T. Vanier, M.J. Coll, Niemann– Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale, *J. Neurol. Sci*. 2006; 249: 1–6.
23. Madra M, Sturley SL. Niemann-Picktype C pathogenesis and treatment: from statins to sugars. *Clin Lipidol*. 2010; 5: 387-395.
24. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, Sedel F, Vanier MT, Wijburg F; on behalf of the NP-C Guidelines Working Group. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease typeC: An update. *Mol Genet Metab*. 2012. [Epub ahead of print]
25. Patterson MC, Vecchio D, Jacklin E et al. Long-term miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C. *J Child Neurol* 2010; 25:300-305 Pérez-Poyato MS, Pineda M. New agents and approaches to treatment in
26. Niemann-Pick type C disease. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011; 12:897-901 Pineda M, Wraith JE, Mengel E et al. Miglustat in patients with Niemann-Pick disease type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab* 2009; 98:243-249
27. Rosenbaum AI, Maxfield FR. Niemann-Pick type C disease: molecular mechanisms and potential therapeutic approaches. *J Neurochem* 2011; 116:789-95.
28. Vanier MT. Niemann-Pick disease typeC. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 J; 5:16.
29. Wijburg FA, Sedel F, Pineda M, et al Development of a Suspicion Index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Neurology*. 2012; 78:1560-7.