Complicanze ossee nella malattia di Gaucher

Laura Masi¹ · Maria Luisa Brandi²

Accettato: 1 febbraio 2021 / Pubblicato online: 21 giugno 2021
© The Author(s) 2021

Introduzione

La malattia di Gaucher (GD, OMIM #230800) è una malattia da accumulo lisosomiale a trasmissione autosomica recessiva. Nella popolazione generale, la sua incidenza va da circa 1/40.000 a 1/60.000 nascite, che sale a 1/800 negli ebrei Ashkenazi. La GD deriva da un deficit dell'enzima lisosomiale glucocerebrosidasi (o β -glucosidasi acida o GCCase) ed è causata da mutazioni del gene *GBA1* localizzato sul cromosoma 1 (1q21), che codifica l'enzima. Come conseguenza di tale mutazione si verifica una carenza di immagazzinamento del substrato della GCCase nei macrofagi, il glucocerebroside (GlcCer) [1]. Esistono 3 tipi noti di malattia di Gaucher: tipo 1, tipo 2, tipo 3 (letale perinatale e cardiovascolare). La Figura 1 rappresenta schematicamente le caratteristiche dei 3 fenotipi e le co-morbidità che possono insorgere in pazienti con GD [1–3].

Manifestazioni ossee di GD

Ritardo della crescita

La GD sintomatica spesso si accompagna a ritardato la crescita e anche ritardo dello sviluppo puberale. Con l'avvento della terapia enzimatica sostitutiva (ERT) è stato osservato un miglioramento della crescita e della densità minerale ossea (BMD) [4, 5].

Deformità a fiasca di Erlenmeyer

La deformità di Erlenmeyer (EFD) descrive una distinta anomalia dei femori distali o di altre ossa tubulari e, in particolare, della tibia prossimale. Si manifesta prima della pubertà, si sviluppa progressivamente ed è presente nell'80% dei pazienti adulti [2, 5].

Lesioni osteolitiche focali

Sono frequenti nella GD, che può essere combinata con altre patologie localizzate come l'assottigliamento corticale. L'osso ha un aspetto "tarlato" con cortecchia radiologicamente rarefatta e endosteo dentato [2].

Osteonecrosi

È la manifestazione scheletrica più rilevante e invalidante secondaria all'infarto osseo. Le aree più colpite sono la testa del femore, l'omero prossimale e i corpi vertebrali. È una manifestazione irreversibile e provoca collasso articolare e fratture patologiche. Inoltre, nei pazienti con GD le fratture ossee possono anche presentare un'improvvisa comparsa di dolore localizzato, dolorabilità, eritema e gonfiore. Tali episodi acuti di forte dolore osseo sono spesso accompagnati da febbre, aumento dei leucociti e velocità di sedimentazione eritrocitaria accelerata. Questo coinvolgimento osseo focale acuto di GD, chiamato anche "crisi ossea", può provocare osteomielite asettica [2].

Osteoporosi

Un'analisi dei dati del Registro sulla Malattia di Gaucher (ICGG Gaucher Registry) ha dimostrato che una bassa BMD della colonna è associata a un alto rischio di frattura della colonna vertebrale e/o del femore nei pazienti GD1 [2, 5].

✉ L. Masi
laura.masi@aouc.unifi.it

¹ S.O.D. Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi (AOUC), Firenze, Italia

² Donatello Bone Clinic, Sesto Fiorentino, Firenze, Italia

Fig. 1 Fenotipi della malattia di Gaucher

I dati del registro indicano anche che il 55% di tutti i pazienti del registro ha osteopenia [5, 6]. Le fratture da fragilità sono state riportate nel 28% (incidenza cumulativa) di 100 pazienti adulti con GD di età mediana 49 anni (range da 19 a 85 anni).

È possibile che i dati del Registro ICGG rappresentino una sottostima della prevalenza di fratture nei pazienti con GD, poiché le fratture asintomatiche potrebbero non essere state registrate.

Recentemente, un gruppo internazionale di medici di esperti della GD ha affrontato vari aspetti della patologia ossea nella malattia, sottolineando un'eterogeneità nelle manifestazioni cliniche e la necessità della esecuzione di esami strumentali e dell'assunzione di stili di vita quali:

- **RM e DXA:** l'evidenza suggerisce che, sebbene la patologia della malattia del midollo osseo e del tessuto osseo siano eziologicamente collegate, si dovrebbe prendere in considerazione separatamente il monitoraggio mediante Risonanza Magnetica e Densitometria Ossea DXA. RM e DXA forniscono informazioni utili sullo stato attuale della malattia e la probabilità di eventi futuri come infarto, fratture e ulteriori complicanze;
- **stili di vita:** oltre alla terapia farmacologica, è importante porre attenzione allo stile di vita (introito di calcio e vitamina D, idonei esercizi, evitare il fumo e il consumo eccessivo di alcol);
- **BMD:** sono necessari ulteriori studi per comprendere la relazione tra un miglioramento della malattia ossea e un cambiamento nel rischio di eventi ossei. La riduzione del-

la BMD è associata a aumento del rischio di fratture e dobbiamo capire se il miglioramento si traduce in effetto clinico [5].

La gestione della perdita ossea dei pazienti con GD dovrebbe avvenire, quando possibile, all'interno o in stretto collegamento con un centro specializzato nella diagnosi, gestione e terapia delle malattie metaboliche ossee. Un approccio multidisciplinare è importante per comprendere meglio la complessità e la patogenesi del coinvolgimento osseo nella GD. In questo modo, sarà possibile affinare e standardizzare gli approcci diagnostici e terapeutici riguardanti la malattia ossea in GD.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Firenze within the CRUI-CARE Agreement.

Conflitto di interesse Le autrici Laura Masi e Maria Luisa Brandi dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Le autrici di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long

as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F et al (2017) A review of Gaucher Disease: pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int J Mol Sci* 18:441
2. Mikosch P, Hughes D (2010) An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr* 160(23–24):609–662
3. Walton-Bowen K, Mantick N (2000) Gaucher Registry Annual Aggregate Data Report
4. Masi L, Brandi ML (2015) Gaucher disease: the role of the specialist on metabolic bone diseases. *Clin Cases Miner Bone Metab* 12(2):165–169
5. Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N et al (2019) Gaucher Disease in bone: from pathophysiology to practice. *J Bone Miner Res* 34(6):996–1013
6. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P et al (2000) The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 160(18):2835–2843