



X Gaucher perience

Giornate Ematologiche Gaucher

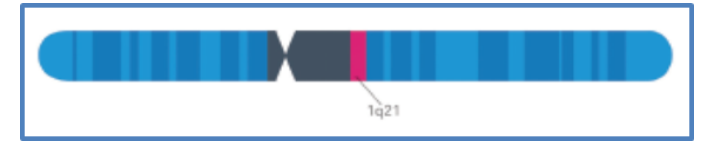
**Malattia di Gaucher:
diagnosi differenziale e algoritmi
diagnostici in ematologia**

Antonio de Vivo - Bologna



La Malattia di Gaucher (GD) è la più comune tra le malattie lisosomiali (LSD)¹

Incidenza: circa 1 su 40.000 - 60.000 nati vivi (1)
(la più frequente tra le malattie lisosomiali)



Mutazione **gene GBA** (1,2) (regione q21 del cromosoma 1)

- Carenza enzima lisosomiale **β-glucocerebrosidasi** (2)
- Accumulo di glucocerebrosidi (glucosilceramide e glucosilsfingosina) nel sistema reticolo-endoteliale (macrofagi);
- sono stati registrati oltre 300 tipi di mutazione per il gene **GBA** (3), (manifestazioni cliniche variano sensibilmente)

1. Grabowski GA. *Lancet* 2008;372:1263-71

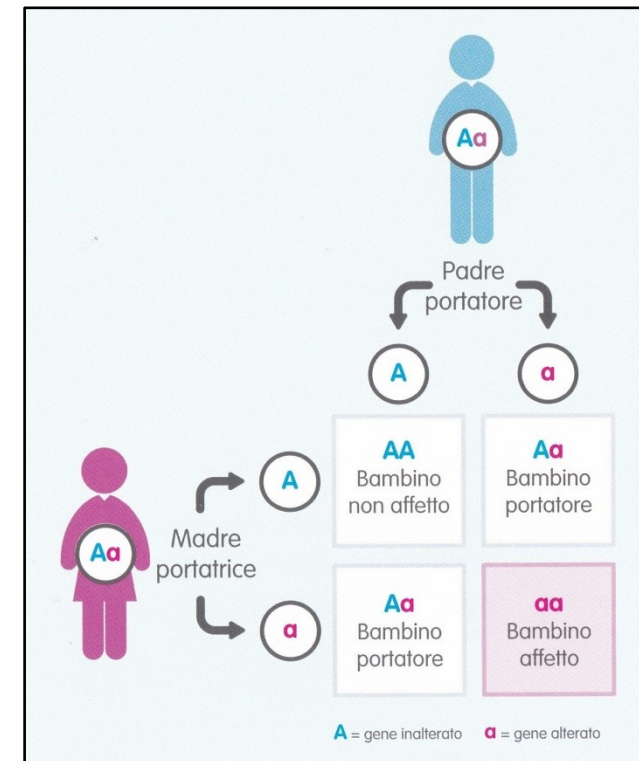
2. Cox TM, *Biologics: Targets and Therapies* 2010; 4:299-313.

3. *J Inher Metab Dis.* 2008; 31: 319-36



La malattia di Gaucher è una condizione ereditaria

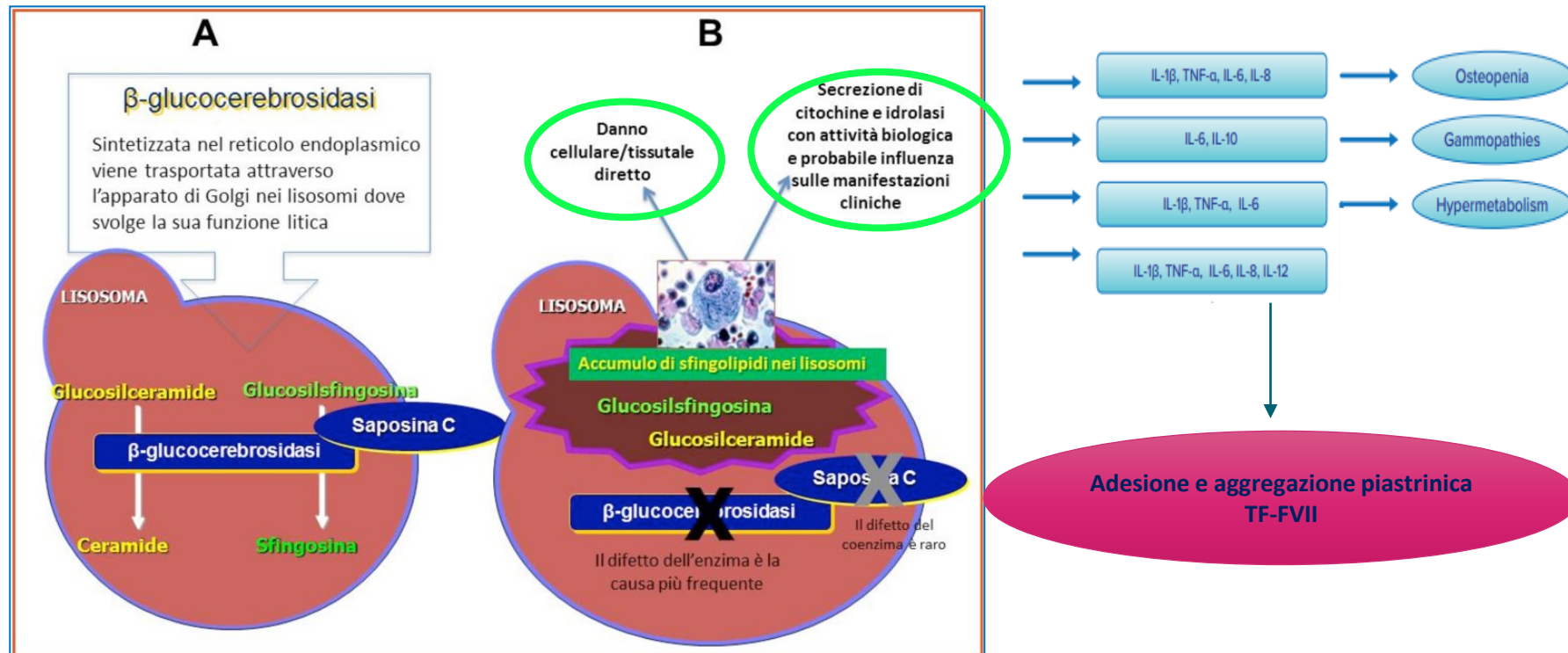
I maschi e le femmine sono ugualmente colpiti dalla malattia di Gaucher a causa della sua natura autosomica recessiva





Fisiopatologia della malattia di Gaucher

La glucocerebrosidasi o β -glucosidasi acida metabolizza nei lisosomi dei macrofagi la glucosilceramide e la glucosilsfingosina, glicolipidi che originano dalle membrane degli eritrociti e dei leucociti degradati

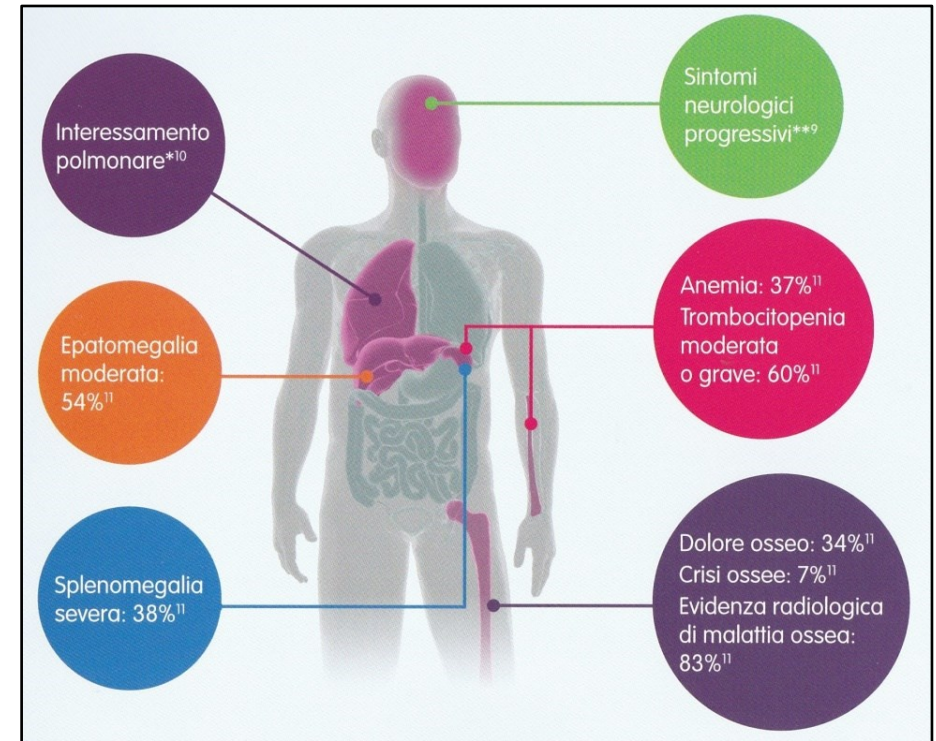




La malattia di Gaucher è caratterizzata da una considerevole variabilità di segni e sintomi

Caratteristiche della malattia di Gaucher sono:

- ✓ La varietà di tessuti e organi affetti
- ✓ L'ampia gamma di caratteristiche cliniche, non tutte presenti all'esordio
- ✓ La variabilità di presentazione e severità





La malattia di Gaucher è una patologia cronica progressiva, associata a ridotta aspettativa di vita

- ✓ La malattia di Gaucher, la più frequente malattia da accumulo lisosomiale, è una malattia a trasmissione ereditaria di tipo autosomico recessivo, causata dalla carenza dell'enzima glucocerebrosidasi
- ✓ Nei pazienti affetti da malattia di Gaucher la carenza enzimatica porta all'accumulo di substrato nei monociti/macrofagi, che si accumulano in grande quantità nel fegato, nella milza e nel midollo osseo alterando la funzione di tali organi fino ad un danno irreversibile
- ✓ La malattia può interessare tutte le età e le popolazioni



Tipologie di Gaucher Disease

Tipo ¹	Compromissione Neurologica ⁴	Esordio ^{2,4}	Sopravvivenza ⁴	Etnia preferenziale ^{2,4}
Tipo 1 (92%)	No (non neuropatico)	Infanzia / adolescenza/ età adulta	Variabile	Ebrei Ashkenazi
Tipo 2 (1%)	Molto severa (neuropatico acuto)	Infanzia	≤2 anni	Panetnica
Tipo 3 (7%)	Severa (neuropatico cronico)	Infanzia / adolescenza	2° - 4° decade	Svedesi Norrbottiani

1. International Collaborative Gaucher Group. *Gaucher Registry Annual Report 2008*; Cambridge, MA: ICGP.

2. Grabowski GA. *Lancet* 2008;372:1263–71.

3. Koprivica VV, et al. *Am J Hum Genet* 2000;66:1777–86.

4. Mankin HJ, et al. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A:748–62.

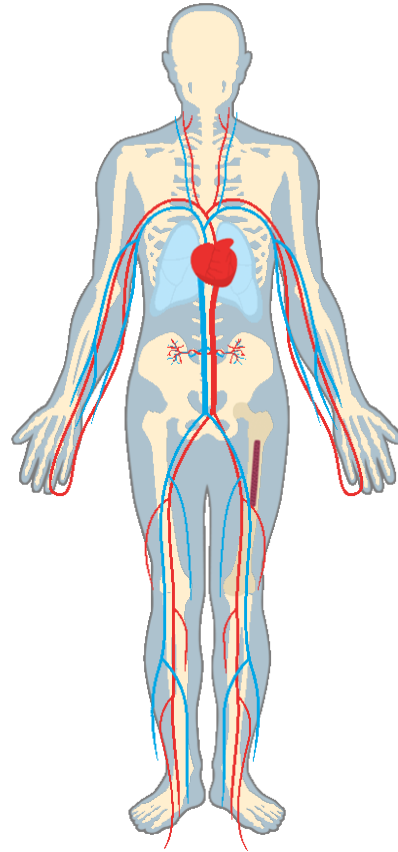


Più comuni manifestazioni cliniche

Anemia (37%)₂
Trombocitopenia
moderata-severa
(60%)₂

Epatomegalia
moderata-severa
(65%)₂

Coinvolgimento renale
e gastrointestinale₁



Coinvolgimento polmonare e cardiaco₁

Splenomegalia moderata-severa (86%)₂

Ridotta BMD moderata-severa (48%)₃

Ritardo nella crescita (37%)₃

Dolore osseo (37%)₃

Crisi ossee (7%)₂

Referti radiologici ossei patologici
(83%)₂

1. Martins AM. The Journal of Pediatrics 2009

2. International Collaborative Gaucher Group. *Gaucher Registry Annual Report 2008*; Cambridge, MA:ICGP.

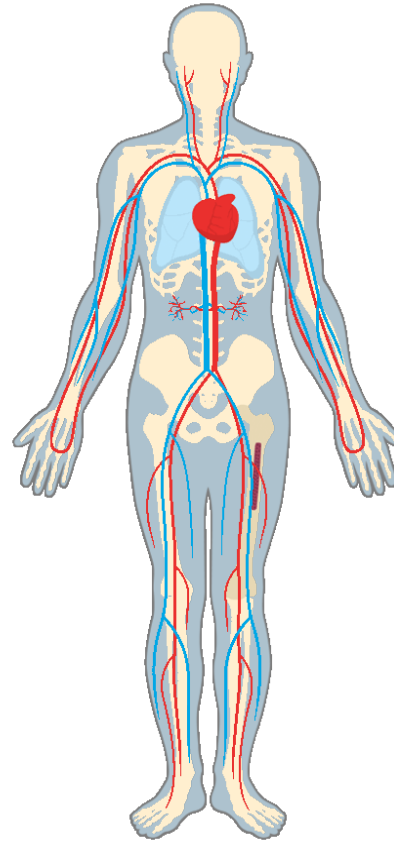
3. International Collaborative Gaucher Group. *Gaucher Registry Annual Report 2010*; Cambridge, MA:ICGP



Più comuni manifestazioni ematologiche

Anemia (37%)

**Trombocitopenia
moderata-severa (60%)**



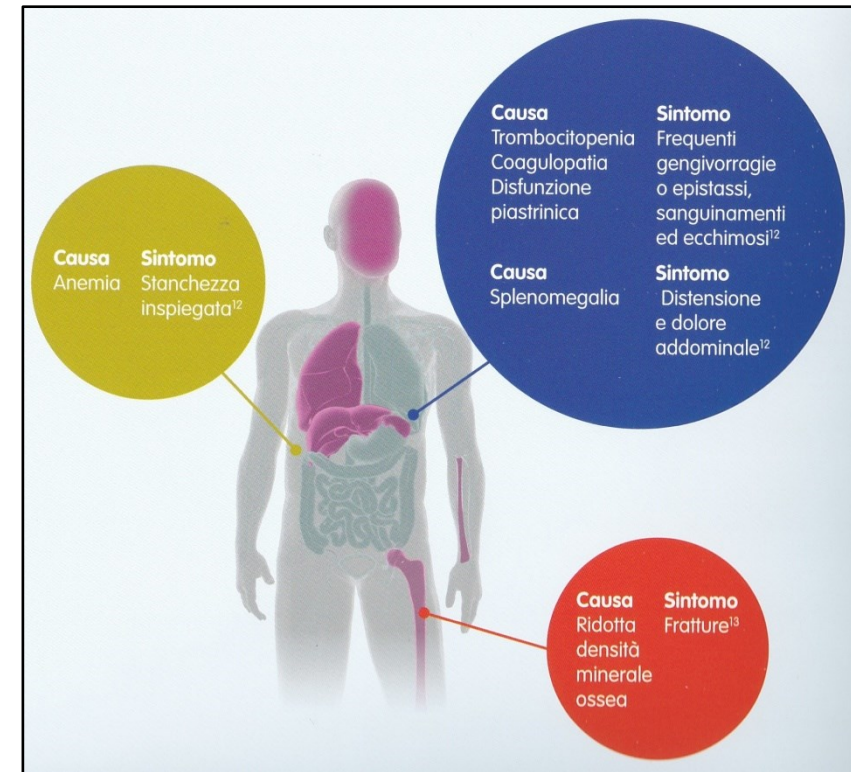
**Splenomegalia
moderata-severa (86%)**



I sintomi iniziali spesso riflettono le manifestazioni ematologiche della malattia

Durante il decorso della malattia sono presenti

- ✓ Elevati livelli di ACE
- ✓ Bassi livelli di colesterolo HDL
- ✓ Elevati livelli di ferritina





Il ritardo diagnostico può causare gravi complicanze

La diagnosi della malattia di Gaucher è spesso ritardata con un ritardo medio da 2 a 6 anni dall'esordio dei sintomi alla diagnosi



1. Mystry PK et al: Ann J Hematol. 2007; 82(8): 697-701

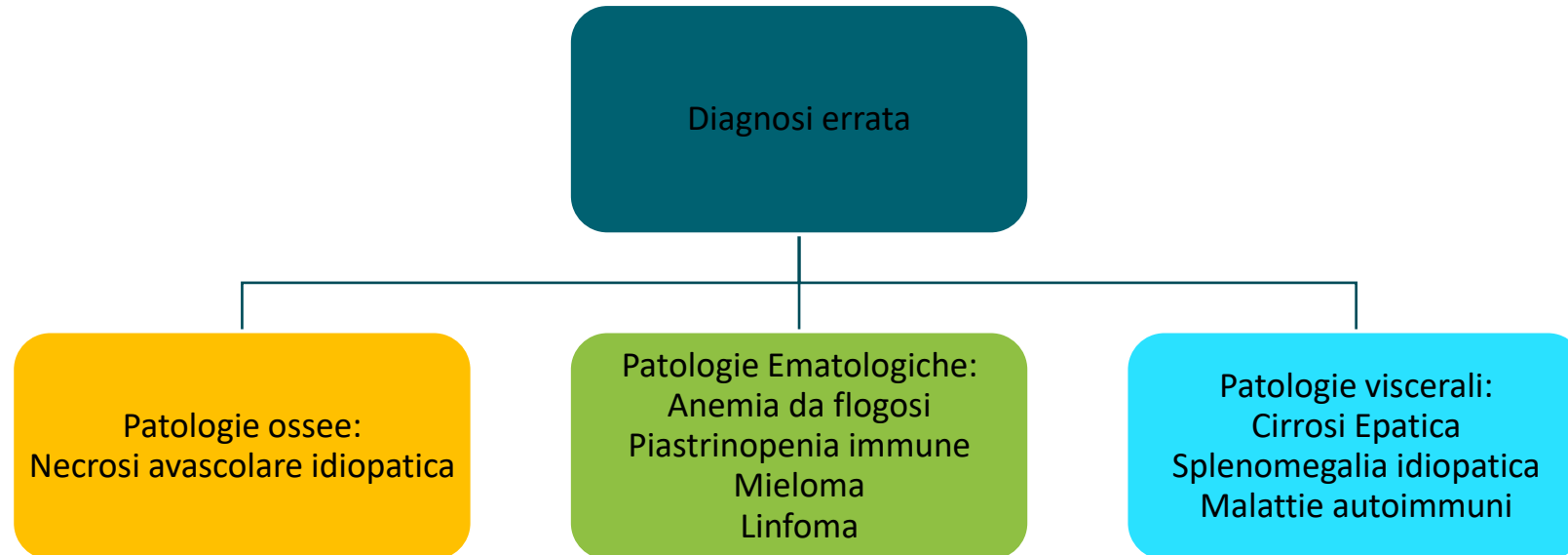
2. Thomas et al: Blood Cells Mol Dis 2013; 50(3): 212-217



La malattia di Gaucher rappresenta una sfida diagnostica

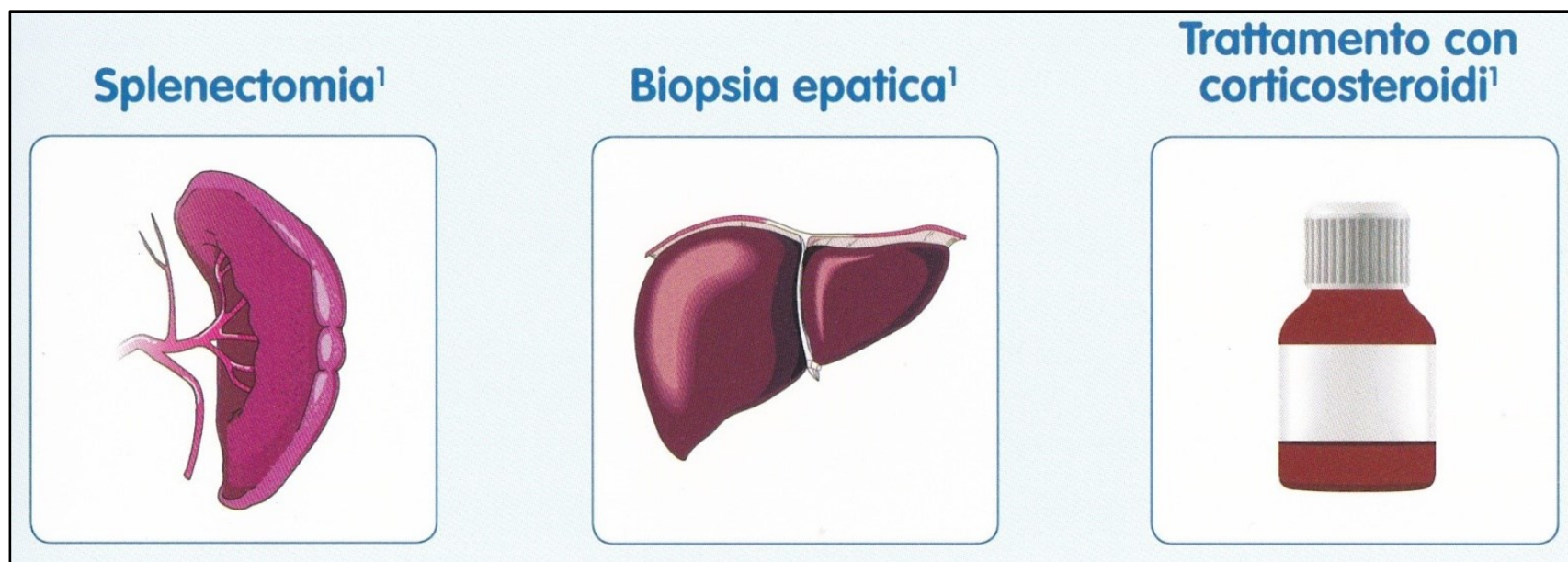
Molti pazienti vanno incontro ad una odissea diagnostica prima che sia formulata la diagnosi

I pazienti possono consultare fino ad otto specialisti differenti per la diagnosi





Una diagnosi errata può condurre all'esecuzione di procedure diagnostiche non necessarie



1. Sidransky et al: Medscape
2. Beutler et al: Mc-Graw Hill; 2001:3635-68



L'importanza della anamnesi

Due terzi dei pazienti con malattia di Gaucher ha manifestazioni cliniche durante l'infanzia¹

- ✓ Splenomegalia moderata o severa (95%) (mediana 20X)
- ✓ Epatomegalia moderata o severa (87%) (mediana 2X)
- ✓ Evidenze radiologiche di danno osseo (81%)
- ✓ Anemia (40%)
- ✓ Trombocitopenia (50%),
- ✓ Ritardo della crescita (34%) o della pubertà (60%)
- ✓ Dolore osseo (27%)
- ✓ Osteopenia e fratture
- ✓ Crisi ossee (9%)



Ematologi e Internisti fondamentali nella diagnosi

- Segni e sintomi della malattia sono spesso comuni a patologie ematologiche primitive:
 - Piastrinopenia
 - Anemia
 - Sindrome emorragica
- Altri segni o sintomi riconducibili a patologia di pertinenza ematologica:
 - Aumento della ferritina
 - Deficit di vitamina B12
 - MGUS
 - Coagulopatia
 - Aumentato rischio di neoplasia ematologica



Ematologi *“cruciali per la diagnosi”*

- ✓ I pazienti hanno più probabilità di essere indirizzati agli Ematologi per una valutazione
- ✓ Gli ematologi sono spesso coinvolti nella diagnosi iniziale e sempre più frequentemente nella terapia dei pazienti con malattia di Gaucher
- ✓ Nella sua storia clinica il 90% dei pazienti con malattia di Gaucher vedrà un ematologo



COMPLICANZE EMATOLOGICHE E VISCERALI ALLA DIAGNOSI

	Italia	Europa
Pazienti arruolati	121	1761
Anemia, n (%)	n=45	n=646
Si	15 (33)	193 (30)
No	30 (67)	453 (70)
Piastrinopenia (piastrine x 10³/mm³) nei solo pazienti non splenectomizzati, n (%)	n=40	n=612
Lieve o Assente (≥ 120)	17 (43)	229 (37)
Moderata (60 to <120)	17 (43)	288 (47)
Severa (<60)	6 (15)	95 (16)
Splenomegalia - Volume Splenico in multipli, n (%)	n=7	n=282
Lieve o Assente (≤ 5)	0 (0)	16 (6)
Moderata (>5 to ≤ 15)	3 (43)	166 (59)
Severa (>15)	4 (57)	100 (35)
Epatomegalia - Volume Epatico in multipli, n (%)	n=7	n=279
Lieve e Assente (≤ 1.25)	0 (0)	109 (39)
Moderata (>1.25 to ≤ 2.5)	5 (71)	135 (48)
Severa (>2.5)	2 (29)	35 (13)



Splenomegalia

- ✓ oltre 5 volte il normale nel 90% dei pazienti non trattati¹
- ✓ fino a 75 volte le dimensioni normali (15-25% del peso corporeo totale del paziente invece dello 0.2% normale)^{1,2}
- ✓ Infarto splenico¹
- ✓ Lesioni nodulari singole o multiple



1 Pastores GM et al. Semin Hematol 2004;**41** 4 Suppl 5):4–14.

2. Connock M, et al. Health Technol Assess 2006;**10**(24):1–136

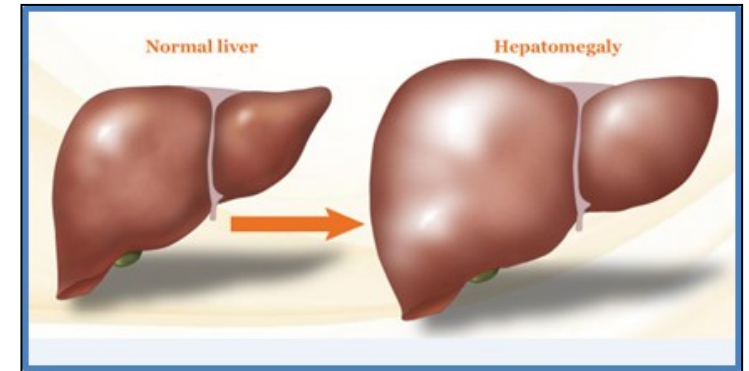
3. Hopkin RJ, Grabowski GA. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill;2008; ch 355.



Organomegalia

Epatomegalia

- 1,25x in 80–90% dei pazienti non trattati², particolarmente comune nei bambini¹
- In casi estremi può arrivare a 4 volte il normale² (cioè 2.5% del peso corporeo)
- Transaminasi elevate in 50% dei pazienti²



1. Pastores GM et al. Semin Hematol 2004;**41** 4 Suppl 5):4–14.

2. Connock M, et al. Health Technol Assess 2006;**10**(24):1–136

3. Hopkin RJ, Grabowski GA. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill;2008; ch 355

4. Zimran A, et al. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71:337–53.c.



La Splenectomia

- ✓ Non necessaria splenectomia
- ✓ Frequentemente i pazienti sono sottoposti a splenectomia con finalità diagnostica e terapeutica. La splenectomia, quando possibile, dovrebbe essere evitata.
- ✓ La splenectomia aumenta il rischio di progressione della malattia
 - ✓ Maggiore aggressività ossea
 - ✓ Rischio di neoplasia
 - ✓ Rischio di ipertensione portale
 - ✓ Rischio di ipertensione polmonare
 - ✓ Infezioni



Manifestazioni ossee

- Dolore osseo¹ (60-70%)⁴
 - Crisi ossee con febbre²
- Osteopenia/Osteoporosi^{1,3} (50%)⁴
- Deformità a forma di fiasca Erlenmeyer¹
 - fallimento del rimodellamento osseo (60%)
 - femore distale e/o tibia prossimale
- Edema locale (Gaucheromas)
- Infarti ossei⁴
- Lesioni litiche^{1,3}
- Osteonecrosi (necrosi vascolare)^{2,3}



**Le estremità
ossee,
normalmente
arrotondate,
subiscono un
appiattimento**

1. Grabowski GA. *Lancet* 2008;372:1263–71.
2. Pastores GM, et al. *Semin Hematol* 2004;41(Suppl 5):4–14
3. Cox TM, *Biologics: Targets and Therapies* 2010:4.
4. Weinreb 2007



Piastrinopenia ed Anemia

✓ Trombocitopenia e manifestazioni emorragiche

- ✓ Severa (Plts $\leq 60\,000/\mu\text{L}$), moderata (Plts $>60\,000/\mu\text{L}$ e $< 120\,000/\mu\text{L}$) o lieve (Plts $>120\,000/\mu\text{L}$ e $< 150\,000/\mu\text{L}$) (2)
- ✓ Anomalie funzione piastrinica e fattori della coagulazione (2)
- ✓ Tendenza al sanguinamento (2)

✓ Anemia

- ✓ Hb ≤ 12 g/dL negli uomini e 11 g/dL nelle donne
- ✓ Eziologia multifattoriale (2)
- ✓ Anomalie morfologiche degli eritrociti (3)
- ✓ Astenia, pallore, dispnea da sforzo (1)

1. Di Rocco Mol Gen Metab 107 (2012) 5211-525
2. Hughes Curr Opin Hematol 2013, 20:41-47
3. Franco M. Blood. 2013 Jan 17;121(3):546-55



Piastrinopenia

Severa (Plts $\leq 60\,000/\mu\text{L}$), moderata (Plts $>60\,000/\mu\text{L}$ e $< 120\,000/\mu\text{L}$) o lieve (Plts $>120\,000/\mu\text{L}$ e $< 150\,000/\mu\text{L}$)

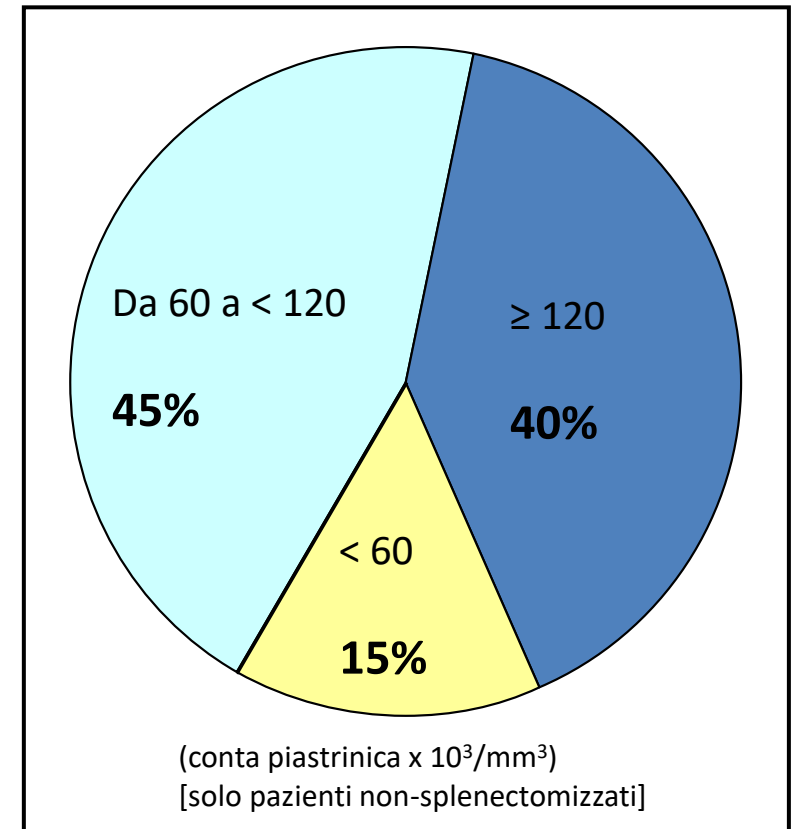
Patogenesi multifattoriale

Da ipersplenismo

Iporigenetica

Immunologica

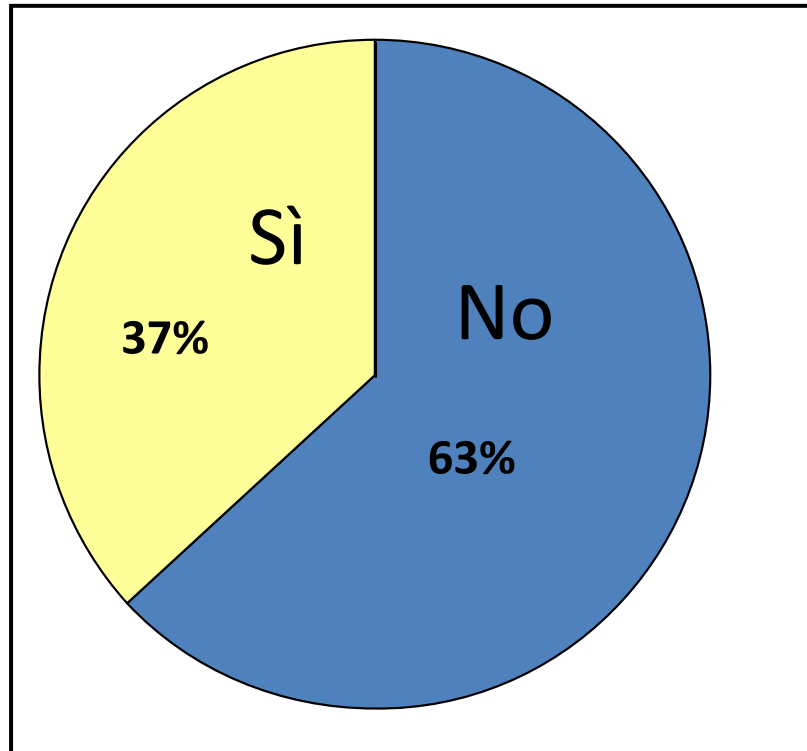
Rara, sesso femminile, presenza di autoanticorpi naturali (anticorpi antifosfolipidi), polispecifici, non necessariamente patogeni nel siero di pazienti Gaucher





Anemia

Hb $\leq$ 12 g/dL nei maschi e $\leq$ 11 g/dL nelle femmine



Patogenesi multifattoriale

Da ipersplenismo

Iporigenerativa

Sideropenica

Da carenza di Vit B12

“Da malattia cronica”

Emolitica autoimmune



Iperferritinemia

- **Presente in circa il 60-80% dei pazienti da 2 a 4 volte il livello di ferritina normale**
- **Diverse spiegazioni sono state proposte**
 - **infiammazione cronica di basso grado e lunga durata**
 - **alterata funzione dei macrofagi con depositi di ferro intracellulari in alcuni di loro**
 - **disregolazione locale dell'asse epcidina-ferroportina**
 - **distribuzione/deposizione locale di ferro (fegato, midollo osseo, gaucheroma in milza)**
 - **eritropoiesi inefficace riducendo sintesi di epcidina**
 - **eritrofagocitosi a causa di alterata deformabilità e adesività**
 - **rilascio di ferritina dalle cellule danneggiate**



Manifestazione emorragiche in GD

- Piastrinopatia da difetto di aggregazione piastrinica conseguenza della interferenza da accumulo del glucocerebroside
- Difetto dei fattori della coagulazione su base genetica
- Difetto dei fattori della coagulazione su base acquisita



Difetti acquisiti dei fattori della coagulazione

Difetti multifattoriali associati, con alterazione di PT e/o aPTT,



**Possibili meccanismi responsabili
dei deficit coagulativi**

- **Ridotta produzione epatica**
- **Aumentata clearance da parte della milza**
- **Adsorbimento da parte del glucocerebroside**
- **Interferenza degli anticorpi antifosfolipidi**
- **Coagulopatia da consumo (stato ipercoagulante cronico)**



La Biopsia Osteomidollare

PRO

Permette di visualizzare le cellule di Gaucher

CONTRO

Sono frequenti i falsi negativi

Diagnosi differenziale con cellule pseudo Gaucher

Rischio legato alla procedura invasiva



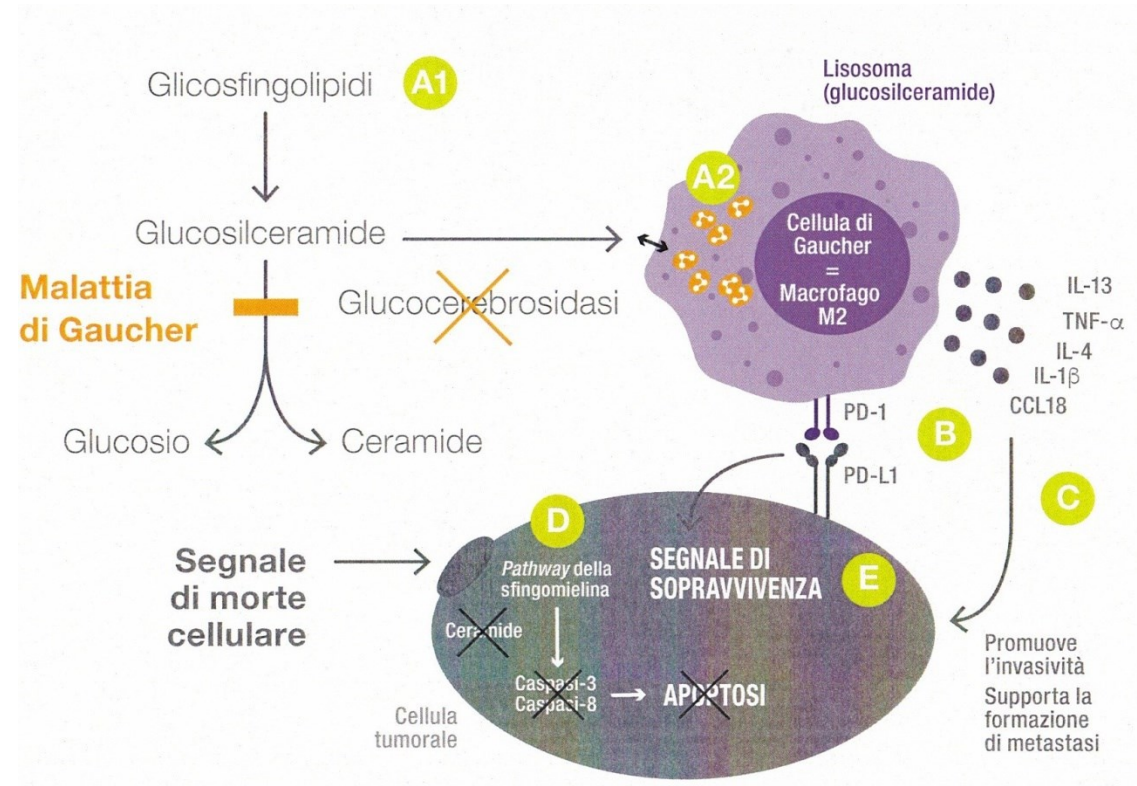
Neoplasie Ematologiche e Malattia di Gaucher

- ✓ Il rischio relativo di neoplasia nella malattia di Gaucher è 3.6 volte
- ✓ Il rischio relativo di neoplasia ematologica nella malattia di Gaucher è 14.7 volte
- ✓ Le più frequenti neoplasie ematologiche sono: Mieloma, Leucemia Linfatica Cronica, Linfoma di Hodgkin e non Hodgkin, Leucemia Acuta Linfoblastica



Meccanismi pro-neoplastici della cellula di Gaucher

- ✓ Cellula di Gaucher = macrofago attivato in via alternativa (M2)
- ✓ Produzione di citochine ed angiogenesi
- ✓ Blocco dei segnali di morte cellulare programmata





Test Diagnostico

Il problema della diagnostica delle malattie rare è dato dalla necessità di “screenare” un gran numero di pazienti per ottenere pochi o nessun caso diagnosticato. Infatti spesso i sintomi e segni di una malattia rara si confondono con quelli di molte malattie più frequenti, rendendo il lavoro di screening lungo e talvolta infruttuoso. Per tale motivo è necessario avere un test di screening iniziale che permetta di valutare molti pazienti con un costo limitato.

Il test di screening deve essere sensibile, sufficientemente specifico, facilmente riproducibile e accessibile a molti laboratori.

Deve essere economico, ovvero consentire di “screenare” molti campioni con costi contenuti.

Deve essere robusto per consentire la manipolazione ed il trasporto a distanza del campione.

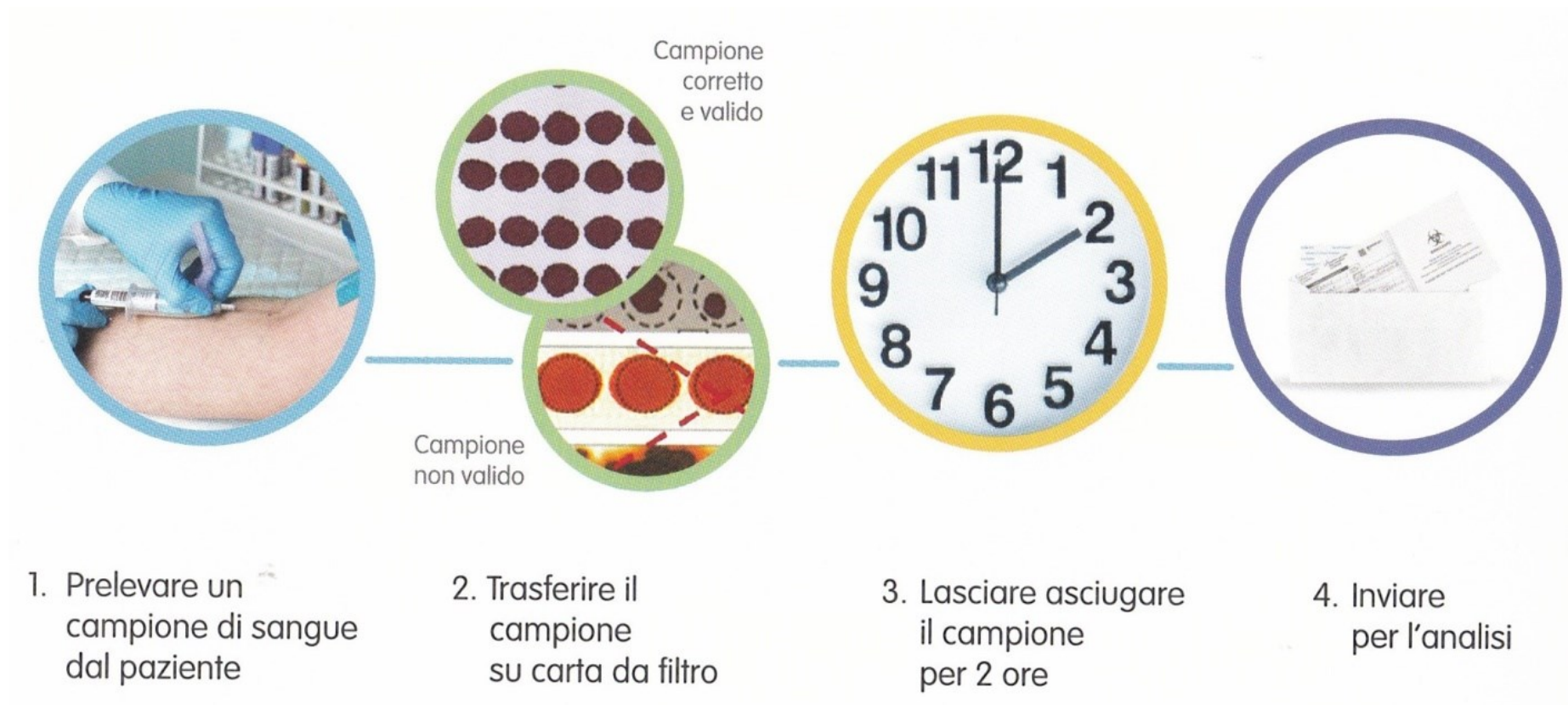


Test su goccia di sangue essiccato (DBS)

Per la malattia di Gaucher esiste un test di screening che può essere eseguito su goccia di sangue essiccato (DBS). Fare un buon DBS non è una procedura complessa, può essere eseguito da molte strutture sanitarie purché vengano rispettate alcune regole elementari.



Test al DBS





Attualità e paradosso

- ✓ 2800 – 3000 prime visite per l'anno 2018
- ✓ 2 nuove diagnosi di EPN (incidenza 1: 1.500.000)
- ✓ 0 nuove diagnosi di Gaucher (incidenza 1: 50.000)
- ✓ Oltre 100 esami citofluorimetrici per EPN
- ✓ 5 test per Gaucher



Ruolo dell'Ematologo

La malattia di Gaucher è rara: ha una incidenza nei giovani e negli adulti di 1 in 50.000-100.000

Raro non è sinonimo di infrequente

Rilevante ruolo diagnostico finalizzato alla epidemiologia della malattia ed al trattamento della stessa se necessario.

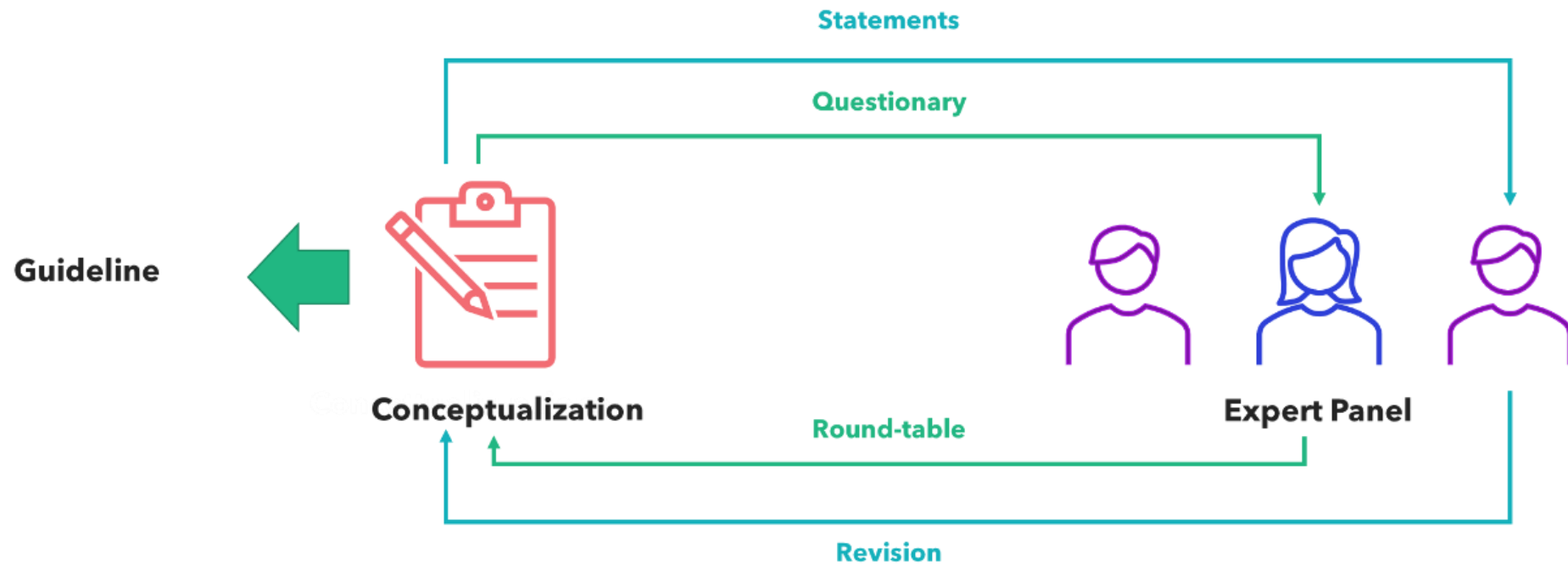


Sapevate che...

- Solo il 20% (1) degli Ematologi include la malattia di Gaucher nella diagnosi differenziale di pazienti con classici sintomi della patologia
- Le diagnosi più probabili comprendono la leucemia, il linfoma o il mieloma multiplo



Expert consensus guideline on diagnosis of Gaucher Disease in adult patients



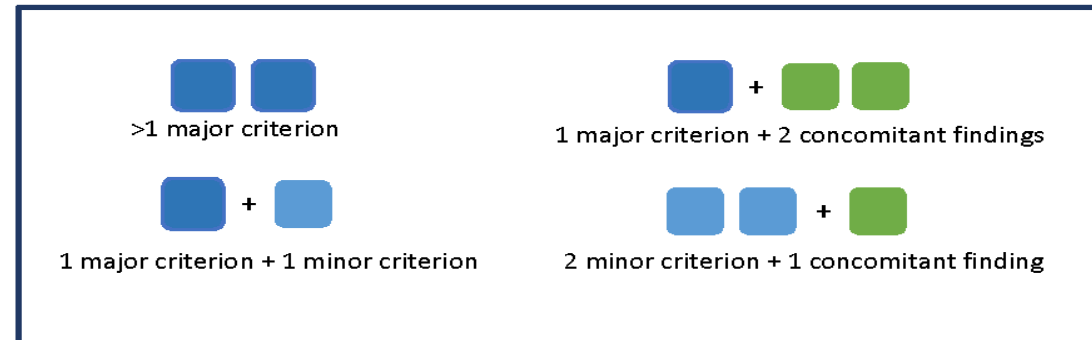
Delphi design



Criteria for Gaucher Disease (GD) testing

- Patients with more than one major criterion.
- Patients with one major criterion and at least one minor criterion or two concomitant findings.
- Patients with at least two minor criteria or and one concomitant finding

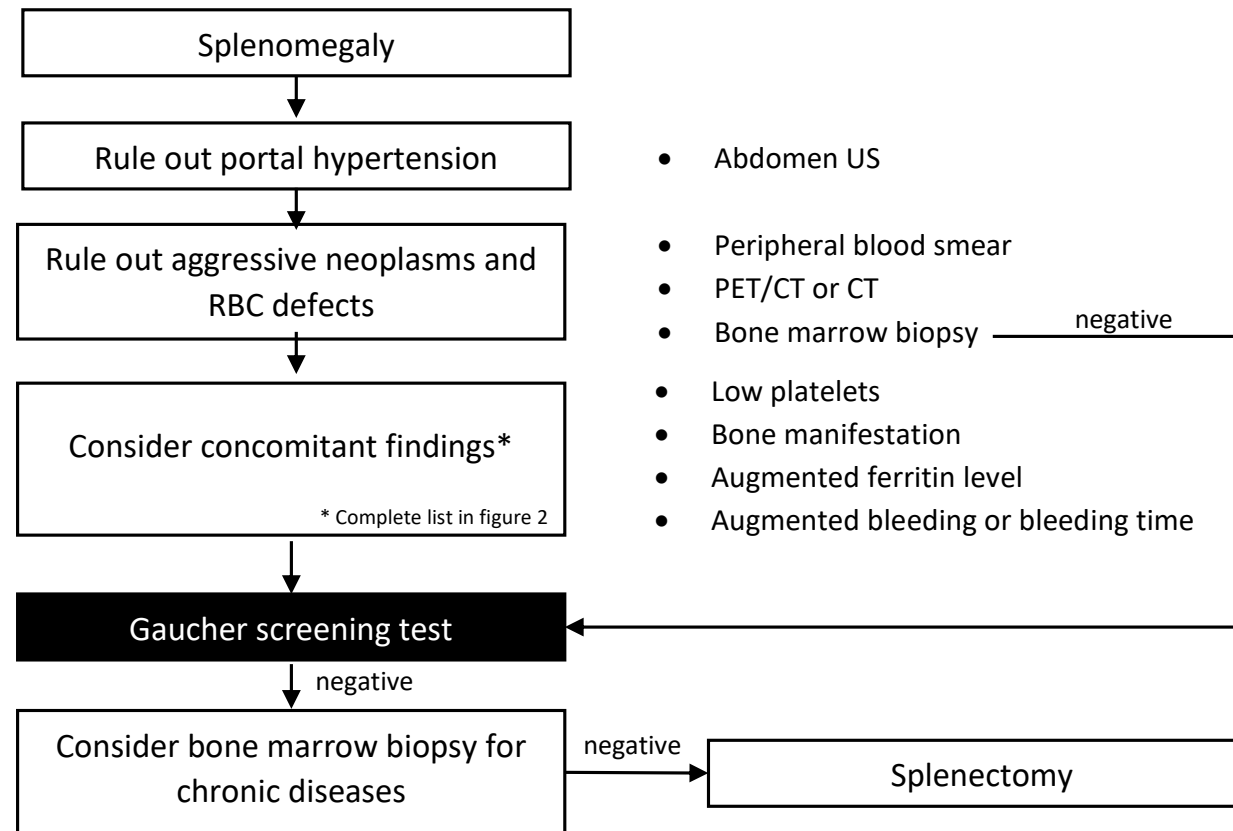
Major criteria	Minor criteria	Concomitant findings	
• Platelets below $100 \times 10^9/L$ • Spleen diameter >15 cm in women and >16cm • Ferritin >800 mg/dL and transferrin saturation <45% • Familiar history of the disease	• Anemia • Weakness or fatigue • Bone lesions • MGUS or Polyclonal Hypergamma-globulinemia • Prolonged bleeding time	• Osteopenia • Constipation • Dyspepsia • Hypersplenism • Coagulation disorders • Ecchymosis • Bone pain • Recurrent infections	• Enlarged liver • Neoplasms • Thrombocytosis • Parkinson or Parkinson-like diseases • Leukopenia



➔ TEST

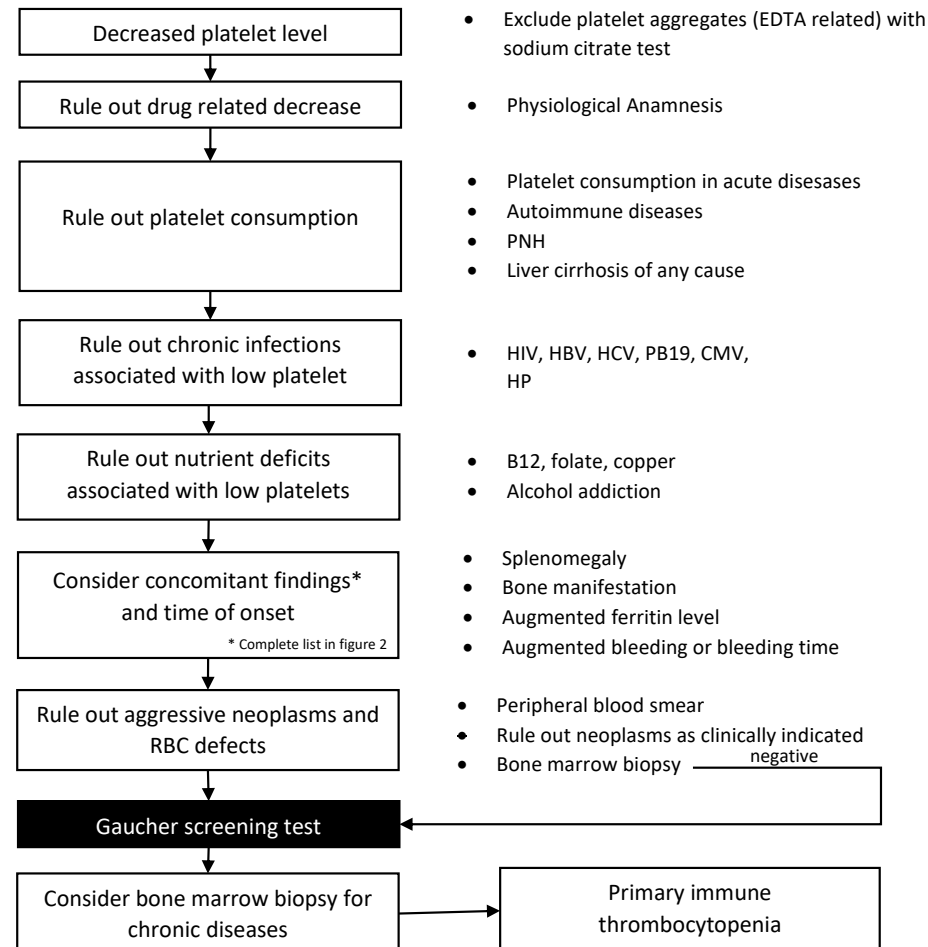


Algorithm for a differential diagnosis in adult patients with enlarged spleen that account for possible GD



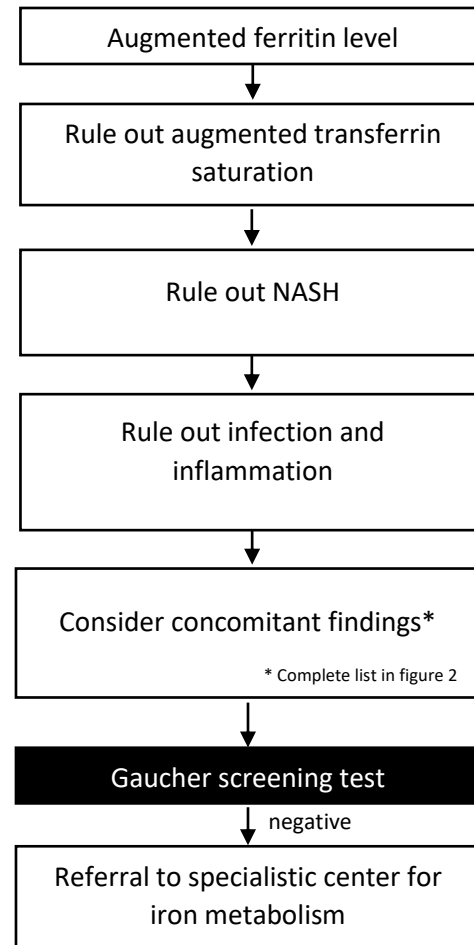


Algorithm for a differential diagnosis in adult patients with low platelets that account for possible GD





Algorithm for a differential diagnosis in adult patients with augmented ferritin levels that account for possible GD

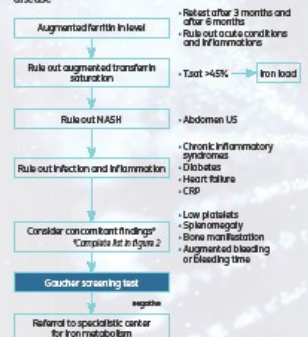


- Retest after 3 months and after 6 months
- rule out acute conditions and inflammations
- T.sat >45% → Iron load

- Abdomen US
- Chronic inflammatory syndromes
- Diabetes
- Heart failure
- Low platelets
- Splenomegaly
- Bone manifestation
- Augmented bleeding or bleeding time

- 1) Lian, S, Cazzaniga, G. Hematologic Abnormalities in Gaucher Disease. Hematol Oncol Clin North Am. 2022 Nov 24;33(5):959-970.
- 2) Hektko, CE, Land, M, Barand, E, Aerts, JM FG, van Oers, N, HJ. Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease are due to low-grade activation and can be partly restored by enzyme replacement therapy. Br J Haematol. 1990;64:107-115.
- 3) Giani, F, Colombo, G, Amendola, A, Scatena, C, Mazzaroni, MG. Platelet function and coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease patients: Effects of enzyme replacement therapy. Euf J. Hematol. Haematol. 2004;4:1893-1897.
- 4) Hrivak, MJ, Anik, D, Elazari, J, Anik, D, Miller, R, Samurco, Z, Niselski, T, Szekely, N. Hematologic abnormalities in treatment-naïve patients with type 1 Gaucher disease. Hematol 2002;3:383-390.
- 5) Kozminski, V, Papp, K, Horvath, T, Puskas, A, Kozsart, T, Takacs, D, Flory, R, V. Szekely, E, Palfi, M. Platelet function defects in patients with Gaucher disease and normal PT and aPTT: implications for evaluation of bleeding challenges. Blood Cells Mol Dis. 2020;100:102271.
- 6) Bollen, BJF, Sawicki, A. Factor XI deficiency in Gaucher disease. An in vitro phenomenon. Arch Intern Med. 1978;138:440-442.
- 7) Bollen, BJF, Reed, S, Sawicki, A. Coagulation disorders in patients with Gaucher disease. Effect of therapy. Am J Haematol. 1986;31:234-238.
- 8) Banna, R, Guffida, G, Musca, R, Campanelli, G, Fumagalli, A. Hematologic abnormalities and hepatic oncogenic activity in patients with Gaucher disease type 1. Internat. Haematol. 2000;23:387-390.
- 9) Dordick, A, Hrivak, J, D'Souza, A, et al. V. Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease children. Pediatr Hematol Oncol. 2006;23:411-417.
- 10) Samurco, Z, Chari, R, Udo, O, Hektko, E, Hektko, A, Legay-Saghai, V, Jousset, R, Hektko, E, Legay, C, Hektko, E. Coagulation Parameters in Adult Patients with Type 1 Gaucher Disease. J Haematol. 2016;13:121-124.
- 11) Hrivak, MJ, Elazari, J, Miller, R, Szekely, N. Acquired von Willebrand syndrome in patients with Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis. 2016;52:205-207.
- 12) Benveniste, D, Jankov, M, Dore, D, Shalita, M, Hektko, E, Palfi, M. Circulating oncogenic activity in patients with Gaucher disease. Acta Haematol. 1994;91:223-228.
- 13) Barand, E, Hektko, E, Reed, S, et al. High incidence of factor XI deficiency in Gaucher disease. Am J Haematol. 1992;40:133.
- 14) Rockaforte, F, Cazzaniga, G, Dini, E. Epidemiological investigation of prevalence of von Willebrand disease. Blood 1987;69:454-456.

Algorithm for a differential diagnosis in adult patients with augmented ferritin levels that account for possible Gaucher disease



Coagulation disorders

Coagulation disorders are also frequently found at diagnosis in Gaucher disease and multiple clotting abnormalities of variable severity have been described. The detection of prolonged prothrombin time (PT) and/or activated partial thromboplastin time (aPTT) must prompt assaying the plasma levels of single coagulation factors. In one of the largest studies including 30 type 1 GD patients, at diagnosis, PT was prolonged in 42% and aPTT in 38% of them. The most common coagulation factor deficiencies are factor V, factor XI, and factor II, but the reduction of all circulating clotting factors has also been reported.

The reduction in clotting factors is due to different pathogenetic mechanisms: liver disease may reduce their synthesis, an enlarged spleen can increase their clearance, and the elevated concentration of circulating glucocerebroside or the presence of antiphospholipid antibodies may interfere with the clotting cascade. Clotting factor defects may also be due to their consumption by an ongoing low-grade intravascular coagulation and fibrinolysis, possibly triggered by cytokines secreted by the Gaucher cells.

Although coagulation defects are a frequent sign at diagnosis, we did not consider it useful to create a diagnostic algorithm from them for the presence of different confounding factors. Acquired defects of clotting factors can have different, also concomitant, etiologies and inherited deficiencies may have a high prevalence in some ethnic groups. Factor XI deficiency has a high prevalence in the Ashkenazi Jewish population, with a heterozygosity as high as 9%, while von Willebrand factor deficiency has a prevalence up to 1% in Caucasian population.



Gaucher disease

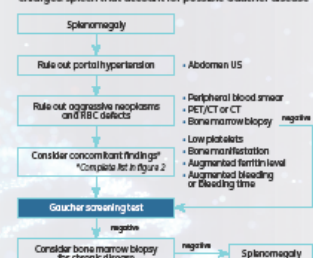
Gaucher disease (GD) is an autosomal recessive, genetic disease that reduces levels of the enzyme glucocerebrosidase in the lysosome. Glucocerebrosidase is a key enzyme in the catabolism of the sphingolipid glucosylceramide, and deficiency of this enzyme results in accumulation of glucosylceramide in macrophages, which then accumulate in the bone marrow, liver, lungs, spleen and brain. At least 200 pathogenic variants of the glucocerebrosidase gene have been identified. Patients with GD may present with a broad range of signs and symptoms, and a continuum of disease severity is observed. The three disease phenotypes (GD types 1-3) are also diverse, ranging from cases that are lethal within a few months from birth, to mild or asymptomatic forms in which symptoms may not appear until as late as the eighth decade of life. Most patients present with the non-neuropathic type 1 form (with a prevalence of 1 in 40 000-60 000 in the general population rising to approximately 1 in 850 among individuals with Ashkenazi Jewish ancestry), and may experience clinical problems, including bone pain, bone fracture, osteoporosis, anemia, thrombocytopenia, reduced growth, thrombocytopenia, bleeding, anemia and hepatosplenomegaly. Neurological complications are rarely seen in type 1 disease but are more common in types 2-3.

Criteria to perform Gaucher screening test

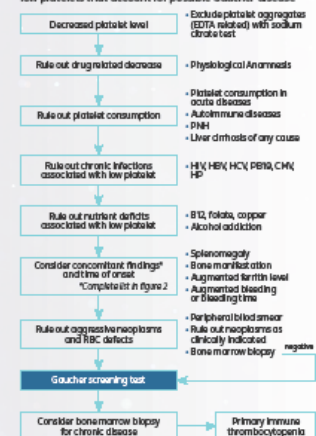
Major criteria	Minor criteria	Concomitant findings
- Platelet below 100,000/μL - Spleen diameter >15 cm in women and >10 cm in men - Ferritin >1000 ng/mL and transferrin saturation >45% - Family history of the disease	- Anemia - Weakness or fatigue - Bone lesions - HQUS or Polydysplasia - Splenomegaly - Bleeding time - Bone pain - Recent infections - Enlarged liver - Neuropathy - Thrombocytosis - Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria - Lactopexia	- Chronic liver disease - Chronic kidney disease - Chronic lung disease - Chronic heart disease - Chronic inflammatory syndromes - Chronic liver disease - Chronic kidney disease - Chronic lung disease - Chronic heart disease - Chronic inflammatory syndromes - Chronic liver disease - Chronic kidney disease - Chronic lung disease - Chronic heart disease - Chronic inflammatory syndromes

TEST

Algorithm for a differential diagnosis in adult patients with enlarged spleen that account for possible Gaucher disease



Algorithm for a differential diagnosis in adult patients with low platelets that account for possible Gaucher disease





Conclusioni

- La diagnosi della Malattia di Gaucher di tipo 1 ancora oggi può rappresentare una vera sfida per i medici non specializzati nella patologia
- Un paziente con malattia di Gaucher su sei ha riportato un ritardo diagnostico di sette anni o più dal primo consulto medico (Mehta et al, 2017)
- Il ritardo diagnostico può comportare **danni irreversibili** in particolare sull'osso e sul fegato, **insorgenza patologie onco-ematologiche**, ritardo di crescita, esecuzione di procedure inappropriate (splenectomia, biopsia epatica) (Mistry P et al, 2007; Mistry P, et al, 2011)
- Diversi screening su popolazioni selezionate sono in corso per ridurre il ritardo diagnostico ed iniziare il trattamento in una fase di malattia ancora reversibile