

Ghid de diagnostic și tratament în Boala Gaucher

Cuprins

I. Definiție, incidență, epidemiologie	3
II. Diagnostic	7
III. Stadializare, scoruri de prognostic	10
IV. Tratament	14
VI. Evaluarea răspunsului la tratament și monitorizare în boala Gaucher	17
VII. Supraviețuirea și speranța de viață	20
VIII. Bibliografie	21

I. Definiție, incidență, epidemiologie

Boala Gaucher (GD) este una dintre cele mai frecvente boli lizozomale și cea mai comună sfingolipidoză. [1,2] Este o boală genetică rară, cu transmitere autozomal recesivă, cu o prevalență la naștere estimată la aproximativ 1:57.000. [3] Afecțiunea este cauzată de mutații ale genei GBA1, care determină deficitul activității enzimei lizozomale glucocerebrozidază (GCase). Ca urmare, glucozilceramida se acumulează în lizozomii macrofagelor, formând așa-numitele „celule Gaucher”, ceea ce duce la o boală multisistemică cu manifestări variate. [1-3]

Până în prezent au fost identificate peste 300 de mutații ale genei GBA1, iar în cazuri extrem de rare boala poate rezulta din deficitul activatorului enzimatic saposina C. Acumularea progresivă de glucosilceramidă afectează în special organele viscerele, măduva osoasă și osul, dar severitatea și spectrul manifestărilor sunt heterogene. [1,2]

Clasic, boala Gaucher este împărțită în trei tipuri clinice:

- Tipul 1 (GD1) – cea mai frecventă formă, reprezentând aproximativ 95% dintre cazuri, caracterizată prin: splenomegalie, hepatomegalie, anemie, trombocitopenie și afectare osoasă. Tradițional considerată non-neuropată, deși pot apărea manifestări neurologice subtile, precum simptome extrapiramidale.
- Tipul 2 (GD2) – forma acut neuronopată, cu deteriorare neurologică rapid progresivă, ducând la deces în primii doi ani de viață.
- Tipul 3 (GD3) – forma subacută sau cronic neuronopată, cu afectare neurologică de severitate intermediară, incluzând încetinirea mișcărilor sacadice orizontale.

În prezent, se consideră că aceste forme reprezintă un continuum fenotipic, de la manifestări ușoare până la forme severe precum hidrops fetal în GD2. GD este o boală panetnică, cu prevalență crescută în anumite populații, precum evreii așkenazi, dar este întâlnită în toate grupurile etnice. [2,3]

1. Fiziopatologie

Boala Gaucher (GD) este cauzată de deficitul enzimei lizozomale glucocerebrozidază (GCase), cunoscută și ca glucosilceramidază sau β -glucozidază acidă. GCase este o glicoproteină responsabilă de degradarea glucocerebrozidei, un component al membranei celulare prezent în numeroase organe.

Funcționarea normală a GCase depinde de mai multe proteine asociate:

- **Saposina C** – prezintă substratul către GCase și activează enzima.
- **LIMP2** – transportă GCase către lizozom.
- **Progranulina** (PGRN) – acționează ca însoțitor, facilitând localizarea lizozomală a GCase prin interacțiunea cu HSP70. [5]

Aceste proteine reprezintă ținte terapeutice emergente, cu potențial în dezvoltarea de terapii inovatoare.

Deficitul enzimatic determină acumularea de glucocerebrozid și alți glicolipizi în lizozomii macrofagelor, unde nivelurile pot crește de 20–100 ori.

Glucosilfingozina (lyso-GL1):

- forma deacilată a glucosilceramidei
- marcat crescută în creier în formele neuronopate → contribuie la neurodegenerare
- foarte crescută în plasmă și țesuturi viscerele în toate tipurile de GD

implicată în:

- gamapatie
- Inflamație
- Neurotoxicitate

nivelul ei se corelează cu:

- severitatea bolii
- tipul de mutație
- răspunsul la tratament [3-5]

Acumularea macrofagelor încărcate lipidic (celule Gaucher) afectează: splina, ficatul, măduva osoasă, osul și alte organe. Totuși, depozitele lipidice propriu-zise reprezintă <2% din masa suplimentară a organelor.

Celulele Gaucher au un fenotip de macrofag alternativ activat, asociat cu inflamație cronică, fibroză și remodelare tisulară. [5]

Procese patologice osoase includ:

- scăderea densității minerale osoase
- infiltrare medulară
- infarcte osoase

Tendința la sângerare în GD1 poate fi datorată:

- trombocitopeniei
- anomaliilor de coagulare

- disfuncție plachetară
- bolii von Willebrand dobândite. [4]

2. Epidemiologie

Distribuția bolii Gaucher este panetnică, dar cu variații importante. În SUA, Europa și Israel, aproximativ 90% dintre pacienți prezintă forma GD1. În populația evreilor așkenazi, frecvența purtătorilor heterozigoți este de 1 la 12 și frecvența genotipurilor asociate bolii este de 1 la 850. O metaanaliză recentă (Wanh Meimei, 2023) a raportat o prevalență globală de 1,5 cazuri la 100.000 de nou-născuți vii, confirmând raritatea bolii la nivel mondial, dar și variabilitatea semnificativă între populații. GD3 prezintă clustere geografice bine documentate în Europa de Nord, Egipt și Asia de Est. [4,5]

3. Incidență

Incidența bolii Gaucher variază considerabil. Incidența în populația generală este estimată la 1 caz la 40.000–60.000 de nașteri și în populația evreilor așkenazi este de 1 la 800 de nașteri, ceea ce face ca boala să nu fie considerată rară în acest grup. [4,5]

4. Clasificări și manifestări clinice

Boala Gaucher (GD) este clasificată în trei tipuri clinice, în funcție de prezența și viteza de progresie a manifestărilor neurologice.

Tipul 1 (GD1) – forma non-neuronopată este cea mai frecventă formă și reprezintă majoritatea cazurilor. Studii recente au arătat că pot exista manifestări neurologice subtile, distincte de cele din GD2 și GD3. [4,5] Variabilitate mare a semnelor, simptomelor și severității, chiar între pacienți cu același genotip. Debutul poate apărea la orice vârstă: de la 12–24 luni până la vârsta adultă. Unii pacienți rămân asimptomatici toată viața. Tot mai mulți sugari sunt diagnosticați prin screening prenatal sau neonatal. [4,5]

Manifestările pot fi: splenomegalia ca cel mai frecvent semn, hepatomegalia, sațietate precoce, dureri abdominale, anemie și trombocitopenie, rareori infarct splenic sau ruptură splenică, fibroza hepatică, dar ciroza și hipertensiunea portală sunt rare. [4,5]

Afectare hematologică și medulară se pot manifesta prin: trombocitopenie care apare adesea înaintea anemiei, leucopenia este rară, iar limfopenia este mai frecventă decât neutropenia. Infiltrarea măduvei osoase contribuie la citopenii. [4,5]

Afectare osoasă apare la 90% dintre pacienți și se poate manifesta ca: durere osoasă cronică, crize osoase dureroase, osteonecroză (femur, tibie, humerus), fracturi patologice, tasări vertebrale, osteopenie/osteoporoză, deformare „Erlenmeyer flask” (în balon Erlenmeyer). Pacienții splenectomizați au afectare osoasă mai severă. [4,5]

Întârzierea creșterii și pubertății este frecventă la copii. Majoritatea recuperează ulterior, mai ales cu tratament precoce. [4,5]

Afectare pulmonară se poate manifesta prin posibilă hipertensiune pulmonară. Sindrom hepatopulmonar este rar, mai ales la pacienți splenectomizați. [4,5]

Afectare neurologică în GD1 pot apărea ca: polineuropatie periferică, compresii radiculare, risc crescut de boală Parkinson. [4,5] Pacienții cu GD1 au risc crescut pentru: limfoame, leucemii și mielom multiplu. Mecanisme posibile: inflamație cronică, acumulare de substrat, variante genetice modificatoare. [4,5]

Alte manifestări care pot să apară: rezistență la insulină, dislipidemie, gaucherome (pseudotumori formate din agregate de celule Gaucher) etc. [4,5]

Tipul 2 (GD2) – forma neuropată acută poate avea debutul în primul an de viață. Afectare viscerală este severă. Manifestări neurologice rapide pot fi: strabism, sacade absente, hipertonus, convulsii, tulburări severe de deglutiție. Forme perinatale sunt: hidrops fetal, ihtioză congenitală. Evoluție este fatală în copilărie, în ciuda intervențiilor. [4,5]

Tipul 3 (GD3) – forma neuropată cronică are debut în copilărie sau adolescență. Progresie neurologică lentă. Se poate manifesta prin: sacade orizontale încetinite, afectare viscerală variabilă, epilepsie mioclonică, tulburări cognitive (în unele subtipuri) [4,5] Există următoarele subtipuri:

- GD3a – demență, ataxie, mioclonii
- GD3b – afectare viscerală și osoasă severă
- GD3c – calcificări cardiovasculare, opacități corneene [5]

5. Sarcina în boala Gaucher

Majoritatea femeilor cu GD au sarcini normale. Sarcina poate exacerba simptomele, în special la pacientele netratate. Riscurile crescute includ: crize osoase peripartum și hemoragie postpartum [1]

II. Diagnostic

O anamneză bine orientată poate ridica suspiciunea chiar înainte de analizele specifice.

Elemente care ridică suspiciunea de GD din anamneză:

- splenomegalie + trombocitopenie + dureri osoase
- anemie + splenomegalie la un adult tânăr
- crize osoase recurente
- istoric familial pozitiv
- MGUS la un pacient tânăr
- hepatosplenomegalie fără cauză clară
- copil cu întârziere de creștere + organomegalie
- adult cu splenomegalie și „diagnostic de anemie hemolitică” neexplicată
- pacient cu „boală reumatologică” dar cu biomarkeri lizozomali crescuți

Manifestările clinice sunt variabile și depind de severitatea infiltrării tisulare, de afectarea viscerală, hematologică, osoasă și, în formele neuronopate, neurologică [7-10]. Pacienții pot prezenta fatigabilitate, stare generală alterată, paloare și scădere a toleranței la efort, reflectând anemia și inflamația cronică asociate bolii [8,9]. Splenomegalia este cea mai frecventă manifestare clinică, adesea masivă, fermă și nedureroasă [7,10]. În cazuri avansate pot apărea dureri prin infarcte splenice. Hepatomegalia este prezentă la majoritatea pacienților, de obicei moderată, cu consistență crescută [7]. Semnele de hipertensiune portală sunt rare, dar pot apărea în forme severe sau netratate [10]. Afectarea osoasă este un determinant major al morbidității în GD1. Durerea cronică sau acută (crize osoase) este frecventă și reflectă infarcte osoase sau osteonecroză [8,11]. Limitarea mobilității, șchiopătatul și dificultățile la mers sunt comune în afectarea femurului, șoldului sau coloanei [11,12]. Ca deformări osoase pot să apară deformare „Erlenmeyer flask” la femurul distal și scolioză sau cifoze secundare afectării vertebrale [11].

Examenul neurologic relevant în GD3 și în GD1 cu risc neurologic: sacade orizontale încetinite și paralizie supranucleară a privirii sunt semne cardinale în GD3 [13]. Se observă hipertonie, distonie, opistotonus (în GD2), ataxie, instabilitate la mers, întârziere în achiziții, regres neurodezvoltativ, disfagie, stridor și tulburări respiratorii centrale [13].

1. Investigații paraclinice

Celulele Gaucher sunt macrofage încărcate cu material lipidic, iar la microscopia electronică, se observă incluziuni membranare cu glucocerebrozid. Profilul lor proteic este specific macrofagelor activate, un fenotip asociat cu inflamație cronică și fibroză. Biopsia nu este necesară pentru diagnostic, deși aceste celule sunt caracteristice bolii. [4]

Trombocitopenia și anemia sunt frecvente. În prezența unei paraproteine, anomaliile hemogramei trebuie interpretate cu prudență și impun diferențierea GD de mielomul multiplu. [4]

Transaminazele pot fi ușor crescute. Enzima de conversie a angiotensinei (ACE) este frecvent crescut. Nivelul de feritina crescut este frecvent, asociată cu hepatomegalie și antecedente de splenectomie. [4]

2. Biomarkeri specifici pentru GD

1. Glucosilsfingozina (lyso-GL1) a devenit principalul biomarker pentru evaluarea progresiei bolii și a răspunsului la tratament.

2. Chitotriozidaza, este enzima secretată de macrofagele încărcate lipidic, iar nivelurile sunt crescute proporțional cu încărcătura bolii.

3. CCL18/PARC este util ca marker alternativ la pacienții cu deficit de chitotriozidază. [4]

Investigațiile imagistice pot sugera diagnosticul de GD și pot evidenția complicațiile acesteia. Deformarea „Erlenmeyer flask” (în formă de balon Erlenmeyer) reprezintă deformarea caracteristică a metafizei femurului distal, cauzată de remodelarea osoasă anormală. Fracturile și leziunile litice sunt mai puțin frecvente în contextul terapiilor moderne. Infiltrarea medulară, infarctul osos și osteonecroza pot fi prezente [4].

3. Principiile generale ale diagnosticului

Diagnosticul de GD se bazează pe combinația dintre:

- activitatea enzimatică scăzută a glucocerebrozidazei (GCase)
- analiza genetică a genei GBA1
- manifestările clinice și paraclinice compatibile

Inițial, diagnosticul era confirmat prin demonstrarea activității enzimaticice reduse în leucocite. În prezent, analiza genetică este metoda preferată pentru: confirmarea diagnosticului, identificarea purtătorilor heterozigoți, depistarea membrilor afectați ai familiei, consiliere genetică și estimarea prognosticului (în anumite situații). Totuși, există limitări precum faptul că unele alele recombinante sunt dificil de detectat prin

secvențiere de nouă generație, iar variantele cu semnificație incertă (VUS) necesită corelare cu activitatea enzimatică. [4]

Confirmarea diagnosticului se face prin demonstrarea activității reduse a GCase în leucocite periferice (metoda standard), iar picăturile de sânge uscate sau dried blood spots (DBS) sunt utile ca test de screening, dar nu suficiente pentru diagnostic. [4] Activitatea enzimatică diferă între tipurile de leucocite (monocite > limfocite > granulocite). [4] Interpretarea activității enzimaticice:

- GD1: activitate reziduală de 10–15% din normal
- GD2/GD3: activitate mult mai scăzută, dar nu pot fi diferențiate între ele doar prin enzimă
- purtători heterozigoți și indivizi sănătoși pot avea valori suprapuse → nu se pot diferenția prin enzimă [4]

Un test ultramicrofluorometric pe DBS a fost dezvoltat și poate facilita screening-ul neonatal și al adulților. [4]

Analiza genetică este metoda preferată pentru confirmarea diagnosticului, identifică mutațiile patogene, permite testarea membrilor familiei, ajută la consilierea genetică și poate orienta prognosticul (ex.: N409S → fără afectare neurologică). [4]

Rolul biopsiei osteomedulare. Diagnosticul poate fi sugerat de prezența celulelor Gaucher în măduva osoasă. [4] Nu este necesară pentru diagnostic și este indicată pentru: excluderea unei malignități hematologice coexistente și evaluarea pacienților cu paraproteinemie sau suspiciune de mielom [4]

Diagnosticul prenatal se poate realiza prin:

- analiza activității enzimaticice în celule fetale obținute prin:
 - biopsie de vilozități coriale
 - amniocenteză
- analiza mutațiilor cunoscute la părinți/proband
- testare genetică preimplantațională (PGT)

Este recomandată combinarea analizei enzimaticice cu analiza mutațiilor pentru acuratețe maximă. [4]

Screeningul neonatal (NBS) pentru GD prin măsurarea activității beta-glucozidazei pe DBS este controversat.

4. Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al bolii Gaucher depinde de manifestările clinice de debut, deoarece multe dintre semnele sale sunt nespecifice și comune altor patologii.

- leucemii și limfoame
- mielom multiplu
- boli inflamatorii și autoimune precum artrita reumatoidă și alte boli inflamatorii sistemice
- alte boli de depozitare lizozomală: boala Niemann–Pick tip A, B (ASMD) și C
- rahitism
- deficit de vitamina C
- deficit de cupru
- boala Paget
- boala falciformă
- boli renale ereditare cu afectare osoasă
- deficitul de saposină C (GD atipică)

III. Stadializare, scoruri de prognostic

Boala Gaucher nu dispune de un sistem de stadializare formală (de tip TNM sau stadii I–IV), însă severitatea și prognosticul sunt evaluate prin scoruri compozite validate, utilizate în studii clinice, registre internaționale și în practica specializată. Aceste scoruri cuantifică afectarea viscerală, hematologică, osoasă și neurologică, permițând:

- evaluarea severității la diagnostic,
- stratificarea pacienților în funcție de burden-ul de boală,
- estimarea riscului de complicații,
- definirea criteriilor de includere în studii clinice,
- monitorizarea longitudinală a răspunsului la tratament.

1. Scoruri de severitate

Principalele instrumente validate sunt: SSI (Zimran), New SSI (Di Rocco), DS3 (Weinreb) și, pentru formele neuronopate, NSS (Davies). Scorurile imagistice (BMB, QCSI) completează evaluarea prognostică, în special pentru afectarea osoasă.

❖ **Severity Scoring Index (SSI)** include 8 domenii, fiecare punctat în funcție de severitate:

- Splenomegalie (0–3)
- Hepatomegalie (0–3)
- Anemie (0–3)
- Trombocitopenie (0–3)
- Afectare osoasă (0–4): durere, crize osoase, osteonecroză, fracturi
- Afectare neurologică (0–3)
- Afectare hepatică clinică (0–3)
- Afectare altor organe (0–3)

Interpretare: 0–10: boală ușoară; 11–20: boală moderată; >20: boală severă

La diagnostic, un scor SSI crescut se corelează cu: risc crescut de complicații osoase, afectare viscerală severă, necesitate precoce de tratament specific.

❖ **New Severity Score Index (NSSI)** include 5 domenii majore:

Visceral

- volum splină, volum ficat
- hipertensiune portală, varice

Hematologic

- hemoglobină
- trombocite
- necesar de transfuzii

Osos

- durere, crize osoase
- osteonecroză
- fracturi
- deformări

- infiltrare medulară RMN

Biomarkeri

- chitotriozidază
- CCL18
- Lyso-Gb1

Răspuns terapeutic (pentru evaluări ulterioare)

Interpretare: 0–10: ușor; 11–20: moderat; >20: sever

La diagnostic, scorul prezice: riscul de complicații osoase, progresia bolii, necesitatea inițierii rapide a tratamentului.

❖ Disease Severity Scoring System (DS3)

- este cel mai utilizat scor modern pentru GD1, validat statistic și folosit în studii clinice și registre internaționale. DS3 este împărțit în **3 domenii majore**, cu ponderi diferite:

Domeniul osos (0–50 puncte)

- durere osoasă
- crize osoase
- osteonecroză
- fracturi
- deformări
- infiltrare medulară RMN (BMB)
- densitate minerală osoasă (DXA)

Domeniul hematologic (0–25 puncte)

- hemoglobină
- trombocite
- necesar de transfuzii
- istoric de sângerare

Domeniul visceral (0–25 puncte)

- volum splină
- volum ficat
- hipertensiune portală
- varice

- ascită
- splenectomie

Interpretare: 0–19,9: boală ușoară; 20–39,9: boală moderată; ≥ 40 : boală severă.

La diagnostic, DS3 prezice: riscul de osteonecroză și fracturi, severitatea afectării viscerale, necesitatea inițierii rapide a ERT și evoluția pe termen lung.

❖ **Scor neurologic (NSS – Davies)** pentru GD2/GD3. Domenii evaluate:

- privire oculomotorie (sacade orizontale încetinite, paralizie supranucleară)
- tonus și postură
- crize epileptice
- dezvoltare neuropsihomotorie
- funcții de trunchi cerebral (disfagie, stridor, apnee)

Scorul inițial ridicat se corelează cu evoluție neurologică severă și prognostic vital rezervat.

2. Scoruri imagistice cu valoare prognostică

❖ **Bone Marrow Burden Score (BMB)** se corelează cu riscul de osteonecroză și fracturi.

❖ **QCSI (Quantitative Chemical Shift Imaging)** măsoară fracția de grăsime medulară.

Deși boala Gaucher nu are un sistem de stadializare formal, scorurile de severitate (SSI, New SSI, DS3, NSS) reprezintă instrumente esențiale pentru evaluarea prognosticului la diagnostic. Ele permit stratificarea pacienților în funcție de burden-ul de boală, identificarea formelor severe, estimarea riscului de complicații și ghidarea deciziilor terapeutice. În contextul studiilor clinice, aceste scoruri sunt indispensabile pentru definirea criteriilor de includere, stratificarea cohortelor și evaluarea răspunsului la tratament.

3. Prognostic

Evoluția bolii Gaucher tip 1 (GD1) este extrem de variabilă. Severitatea poate diferi chiar între frați sau gemeni monoziagoți. Spectrul clinic variază de la forme descoperite întâmplător la adulți vârstnici, până la forme severe cu debut în copilăria mică. [1] Boala poate fi progresivă, dar ritmul progresiei diferă semnificativ între pacienți. Copiii sever afectați pot avea o evoluție rapidă dacă nu sunt tratați. Adulții cu forme ușoare au, de obicei, o evoluție lentă și insidioasă. Orice deteriorare rapidă la un adult necesită evaluare pentru alte cauze.

IV. Tratament

Scopurile principale ale tratamentului în boala Gaucher sunt: eliminarea sau ameliorarea simptomelor, prevenirea complicațiilor ireversibile, îmbunătățirea stării generale de sănătate și a calității vieții, optimizarea creșterii la copii. [18]. Monitorizarea regulată este esențială pentru: evaluarea răspunsului la terapie, ajustarea tratamentului dacă obiectivele nu sunt atinse, menținerea rezultatelor obținute. Frecvența reevaluărilor depinde de severitatea bolii și trebuie individualizată. [18]

În GD1, afectarea viscerală, hematologică, osoasă și alte manifestări sunt evaluate separat, deoarece fiecare componentă are povară de boală diferită și răspuns diferit la tratament. Afectarea osoasă este cea mai invalidantă și cel mai puțin reversibilă sub tratament. Osteonecroza, osteoscleroza și tasările vertebrale sunt ireversibile. Tratamentul precoce poate preveni sau reduce severitatea complicațiilor osoase. Identificarea timpurie este crucială pentru prognostic. [17]

1. Terapia de substituție enzimatică (ERT)

Decizia de a începe terapia de substituție enzimatică (ERT) sau reducere a substratului (SRT) în GD1 se bazează pe povara bolii la evaluarea inițială și progresia semnificativă documentată la monitorizările ulterioare.

Terapii recomandate:

- ERT: imiglucerase, velaglucerase alfa, taliglucerase alfa (ultimul nu este aprobat în UE).
- SRT: eliglustat (doar pentru adulți). [17]

Indicații clare pentru ERT în GD1 la copii simptomatici cu:

- organomegalie,
- anemie,
- malnutriție,
- întârziere de creștere,
- oboseală,
- afectare osoasă.

Indicații clare pentru ERT în GD1 la adulți simptomatici cu:

- anemie,

- trombocite $<60.000/\mu\text{L}$,
- ficat $>2,5\times$ normal,
- splină $>15\times$ normal,
- afectare osoasă clinică sau radiologică.

În GD3, ERT este recomandată pentru manifestările viscerale și poate stabiliza evoluția generală, dar nu oprește progresia neurologică.

În GD2, ERT poate avea efect paliativ asupra organomegaliei, dar nu modifică evoluția neurologică fatală. [17]

Imiglucereză este produsă prin tehnologie ADN recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc. Este o glicoproteină de 497 aminoacizi, modificată pentru a expune reziduuri terminale de manoză → facilitează captarea de către macrofage.

Velaglucereză alfa este produsă în linii celulare umane prin activare genică. Are structură proteică identică cu enzima umană nativă. [17]

Taliglucereză alfa este produsă în celule de morcov modificate genetic iar glicanii paucimanozidici obținuți prin direcționare către vacuolele de depozitare ale plantei. [17]

Tratamentul ERT precoce este esențial pentru prevenirea complicațiilor ireversibile, în special osoase. Identificarea timpurie a bolii (inclusiv prin screening neonatal sau familial) poate îmbunătăți semnificativ prognosticul. [17]

Doza inițială de ERT este stabilită individual, în funcție de: vârsta la diagnostic, organele afectate și severitatea implicării și prezența unor leziuni ireversibile. [17] Dozele inițiale recomandate în GD1 (forma non-neuronopată) sunt de 15–60 U/kg intravenos administrate la fiecare 2 săptămâni, iar în GD3 (forma neuronopată cronică), doza uzuală de inițiere este 60 U/kg la 2 săptămâni. [17]

Dozele de 30–60 U/kg pentru Imiglucereză și Taliglucereză alfa și 60 U/kg pentru Velaglucereză alfa, administrate la 2 săptămâni, s-au dovedit eficiente și sigure în reducerea organomegaliei, ameliorarea infiltrării medulare și îmbunătățirea calității vieții. [17]

ERT este un tratament pe tot parcursul vieții și este, în general, bine tolerată. [17]

Reacții frecvente (legate de perfuzie)

- febră,
- frisoane,
- simptome pseudogripale. [17]

Reacții IgE-mediate (rare)

- prurit,
- eritem,
- urticarie/angioedem,
- dispnee,
- hipotensiune. [17]

Management:

- reducerea vitezei perfuziei,
- antihistaminice ± corticosteroizi. [17]

Anticorpul anti-enzimă apar la 13–15% dintre pacienți dezvoltă IgG anti-ERT.

- majoritatea dispar în 2–3 ani.
- rareori, afectează eficacitatea tratamentului. [17]

Monitorizarea în timpul ERT trebuie să respecte recomandările ICGG:

- hemoglobină, trombocite, biomarkeri,
- ex RMN pentru infiltrare medulară,
- ecografie/RMN pentru organomegalie,
- evaluarea simptomelor și calității vieții. [17]

2. Terapia de reducere a substratului (SRT)

SRT reprezintă o alternativă la terapia de substituție enzimatică (ERT) pentru unii pacienți adulți cu boala Gaucher tip 1 (GD1) și acționează prin reducerea sintezei glucocerebrozidei, substratul care se acumulează din cauza deficitului de GCase. Există două medicamente aprobate: Eliglustat și Miglustat, primul fiind preferat datorită eficacității și profilului de siguranță superior. [17]

Eliglustat este aprobat ca tratament de primă linie pentru adulți cu GD1 în SUA și UE. Este utilizat la pacienții adulți cu GD1, cu condiția să nu fie metabolizatori ultrarapizi CYP2D6 dar nu este aprobat în sarcină (date limitate). [17]

Miglustat este o formă mai veche de SRT, fiind indicat pentru adulți cu boală ușoară–moderată la care ERT este nepotrivită (acces venos dificil, reacții severe la perfuzie). Doza este de 100 mg oral de trei ori pe zi. Pacienții trebuie monitorizați pentru neuropatie. Simptomele gastrointestinale pot fi ameliorate prin dietă sau antidiuretice. [17]

Venglustat este un SRT cu penetrare cerebrală, aflat în studii clinice pentru GD3.

3. Alte opțiuni terapeutice și terapii emergente

Splenectomia este rezervată situațiilor în care alte măsuri nu reușesc să controleze:

- trombocitopenia severă, cu risc major de sângerare,
- durerea abdominală persistentă cauzată de infarcte splenice recurente,
- boala pulmonară restrictivă severă,
- sindromul venei cave inferioare,
- imposibilitatea administrării ERT sau SRT. [17]

Pacienții splenectomizați necesită vaccinare pre- și postprocedura. [17]

Transplantul de celule stem hematopoietice (HCT) este asociat cu morbiditate și mortalitate semnificative și a fost în mare parte înlocuit de ERT și SRT.

HCT poate fi luat în considerare doar în GD3, înainte de debutul manifestărilor neurologice. [17]

Terapia genică reprezintă o direcție terapeutică promițătoare.

✓ **Enzyme Enhancement Therapy (EET)** (terapie de amplificare enzimatică) urmărește creșterea activității enzimei mutante prin: stabilizarea plierii proteice, reducerea degradării enzimei și etc.

VI. Evaluarea răspunsului la tratament și monitorizare în boala Gaucher

Evaluarea răspunsului la tratament și monitorizarea continuă sunt componente esențiale ale managementului bolii Gaucher. Obiectivele sunt:

- documentarea eficacității terapiei specifice (ERT/SRT),
- detectarea precoce a complicațiilor,
- ajustarea dozelor sau schimbarea strategiei terapeutice,
- menținerea obiectivelor terapeutice pe termen lung,
- identificarea pacienților cu răspuns suboptimal sau non-răspuns.

Monitorizarea trebuie individualizată în funcție de severitatea inițială, tipul de tratament, vârstă și comorbidități, dar respectă recomandările minime ale International Collaborative Gaucher Group (ICGG). [6]

Evaluarea răspunsului se bazează pe:

- parametri hematologici
- volumul organelor viscerale (ficat, splină)
- afectarea osoasă (clinic + imagistic)

- biomarkeri specifici
- simptome și calitatea vieții
- complicații asociate
- obiective terapeutice individualizate

Răspunsul trebuie evaluat la: 6 luni de la inițierea tratamentului, la 12 luni, apoi anual sau mai frecvent în funcție de evoluție. [9]

Monitorizarea pacienților pe SRT (eliglustat/miglustat)

Eliglustat:

- ECG (riscul de prelungire QT),
- interacțiuni medicamentoase (CYP2D6/CYP3A),
- funcție hepatică,
- biomarkeri,
- volum organe. [22,23]

Miglustat:

- neuropatie periferică,
- diaree, scădere ponderală,
- tremor,
- funcție renală. [24]

Monitorizarea pacienților cu răspuns suboptimal trebuie evaluați pentru:

- complianță scăzută,
- doză insuficientă,
- anticorpi neutralizanți anti-ERT,
- comorbidități hematologice, hepatice sau osoase,
- progresie independentă de tratament. [25]

Frecvența monitorizării (ICGG)

La inițierea tratamentului

- evaluare completă la baseline.

La 6 luni

- hemoglobină, trombocite, biomarkeri, RMN dacă este necesar.

La 12 luni

- reevaluare completă: clinic, laborator, imagistic.

Ulterior

- **anual** pentru majoritatea parametrilor,
- **la 2 ani** pentru RMN osos,
- **la 1–2 ani** pentru DXA. [8]

Criterii de răspuns terapeutic

Răspuns complet

- normalizarea Hb și trombocitelor,
- reducerea semnificativă a organomegaliei,
- dispariția durerii osoase,
- scăderea biomarkerilor la valori apropiate de normal,
- stabilizarea sau ameliorarea RMN.

Răspuns parțial

- îmbunătățiri semnificative, dar nu complete.

Non-răspuns

- lipsa ameliorării după 6–12 luni,
- agravarea parametrilor,
- creșterea biomarkerilor. [8]

Monitorizarea de rutină este esențială pentru toți pacienții cu boala Gaucher, indiferent dacă primesc sau nu tratament. Frecvența evaluărilor este individualizată în funcție de evoluția clinică, de prezența tratamentului și de răspunsul la terapie.

Pe lângă monitorizarea bolii în sine, sunt recomandate investigații suplimentare pentru depistarea unor condiții asociate, precum:

- deficit de vitamina B12
- deficit de vitamina D
- supraîncărcare cu fier
- boli autoimune

- disfuncție plachetară
- dislipidemie
- malignități hematologice

La adulți, se recomandă anual electroforeza proteinelor serice și lanțuri ușoare serice, având în vedere riscul crescut de mielom multiplu.

Recomandările minime de monitorizare sunt stabilite de **International Collaborative Gaucher Group (ICGG)**. [1]

Pacienții cu GD au risc crescut de MGUS, mielom multiplu și limfoame, ceea ce poate agrava toxicitatea hematologică [9].

VII. Supraviețuirea și speranța de viață

Un studiu din 2008 pe baza datelor din Gaucher Registry a estimat speranța de viață la naștere pentru GD1 la 68 ani. Este foarte probabil ca longevitatea să fie mai bună la pacienții tratați modern. [1]

Screeningul prenatal, preconcepțional și programele pilot de screening neonatal au identificat numeroși copii asimptomatici. Două studii longitudinale au arătat că majoritatea acestor copii nu au necesitat tratament în primul deceniu de viață. [1]

VIII. Bibliografie

1. Hughes D, Sidransky E. Gaucher disease: Initial assessment, monitoring, and prognosis (Internet). UpToDate; 2025 (cited 2026 Jan 25). Available from: <https://www.uptodate.com/contents/gaucher-disease-initial-assessment-monitoring-and-prognosis>
2. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. International journal of molecular sciences (Internet). 2017 Feb 17;18(2):441. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28218669>
3. Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histed T, Vom Dahl S, et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. Blood Cells, Molecules, and Diseases (Internet). 2018 Feb 1 (cited 2022 Nov 1);68:203–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079979616301917>
4. Hughes D. Gaucher disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis (Internet). Kaplan SL, editor. UpToDate. UpToDate; (cited 2026 Jan 25). Available from: <https://www.uptodate.com/contents/gaucher-disease-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
5. Méndez-Cobián DA, Guzmán-Silahua S, García-Hernández D, Conde-Sánchez J, Castañeda-Borrayo Y, Duey KL, et al. An Overview of Gaucher Disease. Diagnostics (Basel, Switzerland) (Internet). 2024;14(24):2840. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39767201/>
6. International Collaborative Gaucher Group (ICGG). Gaucher disease monitoring guidelines. ICGG; updated periodically.
7. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores GM, et al. The Gaucher Registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients. Arch Intern Med. 2000;160(18):2835–43.
8. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase therapy. Am J Hematol. 2002;79(4):287–93.
9. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Grabowski GA, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. Semin Hematol. 2004;41(4 Suppl 5):4–14.
10. Mistry PK, et al. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:64.

11. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CEM, Akkerman EM, Aerts JMFG, et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score. *Radiology*. 2003;229(2):554–61.
12. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Willers R, Scherer A, Häussinger D. Whole-body MRI in Gaucher patients: evaluation of bone marrow involvement. *Eur Radiol*. 2002;12(12):2981–5.
13. Davies EH, Mengel E, Tylki-Szymańska A, et al. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30:768–782.
14. Zimran A, Kay A, Gelbart T, et al. A scoring system for the severity of Gaucher disease. *Eur J Haematol*. 1992;48:81–87.
15. Di Rocco M, Andria G, Deodato F, et al. A new severity score index for phenotypic classification and evaluation of responses to treatment in type I Gaucher disease. *Haematologica*. 2008;93:1211–1218.
16. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, et al. *Genet Med*. 2010;12:44–51. Weinreb NJ, et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:64.
17. Hughes D, Sidransky E. Gaucher disease: Treatment (Internet). www.uptodate.com. UpToDate; 2025 (cited 2026 Jan 28). Available from: <https://www.uptodate.com/contents/gaucher-disease-treatment>
18. Zimran A, Altarescu G, Phillips M, Attias D, Jmoudiak M, Wang N, et al. Phase I/II and extension study of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood*. 2010;115(23):4651–6.
19. Hollak CEM, van Weely S, van Oers MHJ, Aerts JMFG. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity in Gaucher disease: a novel hallmark of pathologically activated macrophages. *J Clin Invest*. 1994;93(3):1288–92.
20. Cox TM, Rosenbloom BE, Barker RA. Gaucher disease and biomarkers: diagnosis and monitoring. *Mol Genet Metab*. 2015;114(2):S2–S8.
21. Dekker N, van Dussen L, Hollak CEM, Overkleeft HS, Scheij S, Ghauharali K, et al. Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response. *Blood*. 2011;118(16):e118–27.
22. Hughes DA, Lukina E, Sidransky E, Mistry PK. Eliglustat: a first-line oral therapy for Gaucher disease type 1. *Lancet*. 2015;385(9985):2355–62.
23. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Banikazemi M, Dragosky M, Iastrebnier M, et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate, an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood*. 2010;116(6):893–9.
24. Cox TM, Aerts JM, Andria G, Beck M, Belmatoug N, Bembi B, et al. The role of miglustat in the treatment of type 1 Gaucher disease: a position statement. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(6):513–26.

25. Weinreb NJ, Barranger J, Packman S, Prakash-Cheng A, Rosenbloom B, Sims K, et al. Recommendations for monitoring patients with Gaucher disease. Genet Med. 2004;6(9):543–9.