

Il coinvolgimento neurologico e la malattia di Gaucher

Fiorina Giona

DIPARTIMENTO
DI BIOTECNOLOGIE CELLULARI
ED EMATOLOGIA



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA



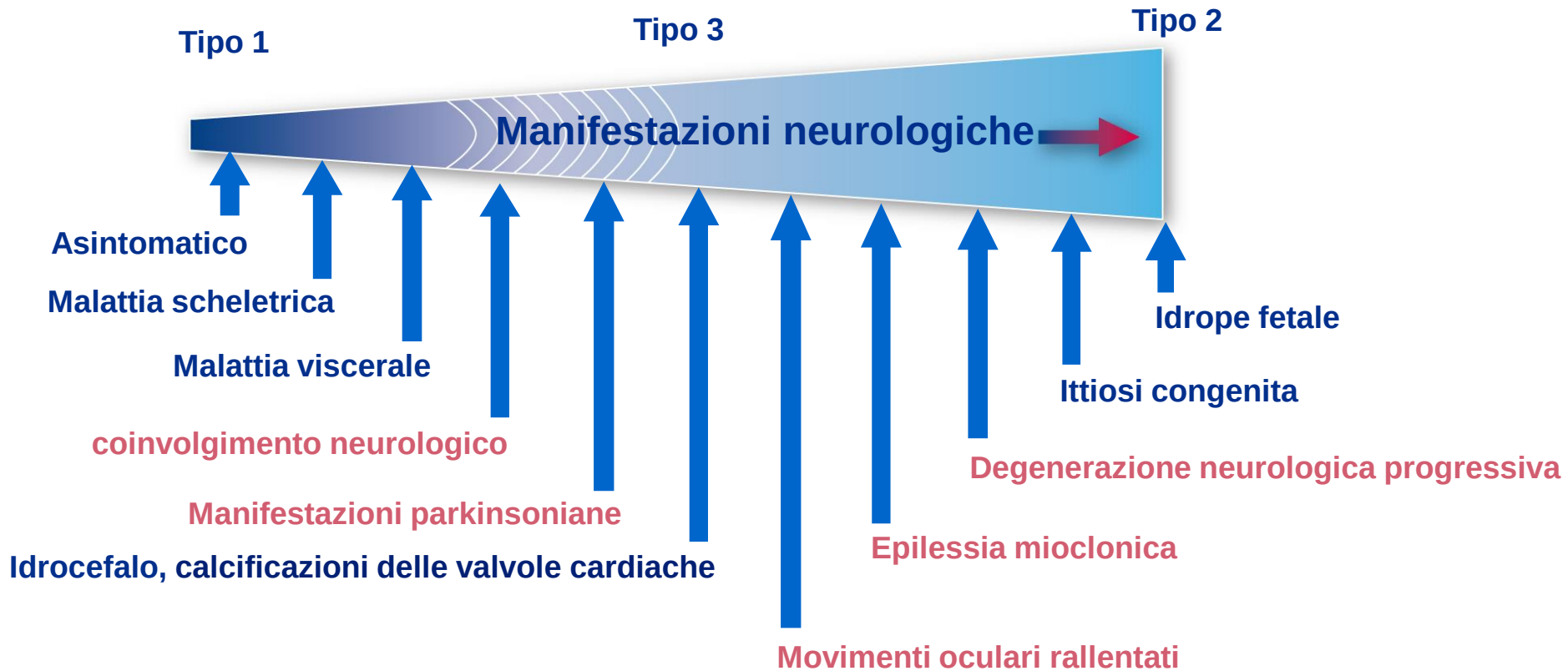
SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



ASSOCIAZIONE ITALIANA GAUCHER – Onlus

Firenze, 7 ottobre 2017

MALATTIA DI GAUCHER



MALATTIA DI GAUCHER

Manifestazioni neurologiche

I sintomi neurologici possono essere isolati e/o sfumati → diagnosi ritardata (adolescenza, età adulta)

Alterazioni uditive, rilevate con i potenziali evocati

Movimenti oculari saccadici (=movimenti volontari, rapidi degli occhi) ed altre anomalie oculari (**nistagmo=movimento involontario oscillatorio, ritmico degli occhi**)

Mioclonie (=contrazioni o rilassamenti bruschi e fulminei involontari di una o più masse muscolari) e **crisi convulsive**

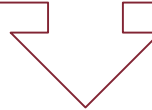
Degenerazione neurologica progressiva

Parkinsonismo

MALATTIA DI GAUCHER

Manifestazioni neurologiche

MOVIMENTI OCULARI SACCADICI ED ATRE ANOMALIE OCULARI (NISTAGMO)



✓ Possono essere fisiologici

✓ Possono essere associati a diverse condizioni morbose:

- Nistagmo patologico congenito infantile (spesso ereditario)
 - Distrofia retinica ereditaria (gruppo di 8 malattie)
 - Glaucoma bilaterale ereditario
 - Tumore cerebrale o delle vie ottiche
 - Patologie oculari
 - Patologie a carico del sistema nervoso centrale



MALATTIA DI GAUCHER

Nella malattia di Gaucher, questi movimenti fanno parte, generalmente, di un quadro neurologico più complesso

MALATTIA DI GAUCHER

Manifestazioni neurologiche

MIOCLONIE O SPASMI

(=contrazioni o rilassamenti bruschi e fulminei involontari di una o più masse muscolari)

- Fanno parte dei disturbi del movimento, insieme a:
 - TREMORI
 - BRADICINESIA (difficoltà e rallentamento nel movimento)
 - COREOATETOSI (movimenti involontari del viso, collo e tronco)
 - TICS
 - DISTONIE (posture involontarie mantenute nel tempo)
 - SINCINESIE (movimenti involontari di un arto contemporaneamente al movimento volontario dell'arto controlaterale)
 - ABASIA (disturbo dell'andatura, consistente nell'impossibilità o in una grande difficoltà a camminare).

MALATTIA DI GAUCHER

Manifestazioni neurologiche

MIOCLONIE

➤ **Fisiologiche** (singhiozzo, mioclonie ipniche)

➤ **Patologiche**

- Traumi
- Infezioni virali cerebrali
 - Ictus ischemico
 - Tumori cerebrali
 - Malattia di Parkinson
 - Malattia di Alzheimer
- Malattie neurologiche congenite (Corea di Huntington, malattia del I motoneurone)
- Malattie e disordini metabolici congeniti (**Malattia di Gaucher**) o acquisiti
 - Farmaci (oppiacei, ansiolitici, tranquillanti)

MALATTIA DI GAUCHER

Manifestazioni neurologiche

Associazione tra malattia di Gaucher e malattia di Parkinson

- **Pazienti con malattia di Gaucher tipo 1 → sviluppo di sintomi parkinsoniani**
- **Pazienti con malattia di Parkinson → mutazioni del gene codificante la glucocerebrosidasi → la presenza di mutazioni è un nuovo fattore di rischio per la malattia di Parkinson (anche in eterozigosi)**

MALATTIA DI GAUCHER

Manifestazioni neurologiche

Correlazione genotipo-fenotipo (indicativa, ma non assoluta)

- *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).*



MALATTIA DI GAUCHER

Manifestazioni neurologiche

TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA

Nessun enzima ricombinante passa la barriera

INIBITORI DEL SUBSTRATO

Miglustat

**Piccola molecola in grado di oltrepassare la barriera ematoencefalica
Il suo impiego è associato a comparsa di effetti collaterali come tremori e
neuropatia periferica in pazienti con la forma di tipo 1 (Hollak CE, 2009)**

NON HA INDICAZIONE NELLA FORMA NEUROLOGICA

Eliglustat

Piccola molecola che non oltrepassa la barriera ematoencefalica

MALATTIA DI GAUCHER NEUROLOGICA

PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

Objective: Gaucher disease (GD) is a lysosomal storage disease characterized by a deficiency of glucocerebrosidase. Although enzyme-replacement and substrate-reduction therapies are available, their efficacies in treating the neurological manifestations of GD are negligible. Pharmacological chaperone therapy is hypothesized to offer a new strategy for treating the neurological manifestations of this disease. Specifically, ambroxol, a commonly used expectorant, has been proposed as a candidate pharmacological chaperone. The purpose of this study was to evaluate the safety, tolerability, and neurological efficacy of ambroxol in patients with neuronopathic GD. **Methods:** This open-label pilot study included five patients who received high-dose oral ambroxol in combination with enzyme replacement therapy. Safety was assessed by adverse event query, physical examination, electrocardiography, laboratory studies, and drug concentration. Biochemical efficacy was assessed through evidence of glucocerebrosidase activity in the lymphocytes and glucosylsphingosine levels in the cerebrospinal fluid. Neurological efficacy was evaluated using the Unified Myoclonus Rating Scale, Gross Motor Function Measure, Functional Independence Measure, seizure frequency, pupillary light reflex, horizontal saccadic latency, and electrophysiologic studies. **Results:** High-dose oral ambroxol had good safety and tolerability, significantly increased lymphocyte glucocerebrosidase activity, permeated the blood-brain barrier, and decreased glucosylsphingosine levels in the cerebrospinal fluid. Myoclonus, seizures, and pupillary light reflex dysfunction markedly improved in all patients. Relief from myoclonus led to impressive recovery of gross motor function in two patients, allowing them to walk again. **Interpretation:** Pharmacological chaperone therapy with high-dose oral ambroxol shows promise in treating neuronopathic GD, necessitating further clinical trials.

ANNALS
of Clinical and Translational Neurology



Open Access

RESEARCH ARTICLE

Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study

Aya Narita¹, Kentarou Shirai¹, Shinji Itamura¹, Atsue Matsuda¹, Akiko Ishihara², Kumi Matsushita², Chisako Fukuda³, Norika Kubota⁴, Rumiko Takayama⁵, Hideo Shigematsu⁵, Anri Hayashi⁶, Tomohiro Kumada⁶, Kotaro Yuge⁷, Yoriko Watanabe⁷, Saori Kosugi⁸, Hiroshi Nishida⁸, Yukiko Kimura⁸, Yusuke Endo⁹, Katsumi Higaki¹⁰, Eiji Nanba¹⁰, Yoko Nishimura¹, Akiko Tamasaki¹, Masami Togawa¹, Yoshiaki Saito¹, Yoshihiro Maegaki¹, Kousaku Ohno¹ & Yoshiyuki Suzuki¹¹

**AMBROXOL (Fluibron, Mucosolvan)
25 mg/Kg/die (dose massima 1300 mg)
+ Terapia Enzimatica sostitutiva**

5 pazienti (F213I, N188S, G193W, R120W, G202R)

**Miglioramento delle mioclonie, crisi
convulsive e movimenti oculari in tutti
i pazienti**

**Ripresa della normale funzione
motoria in 2 pazienti**

MALATTIA DI GAUCHER

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE

- **I sintomi neurologici possono essere isolati e/o sfumati → diagnosi ritardata (adolescenza, età adulta)**
- **I sintomi neurologici sono legati alla malattia di Gaucher oppure possono essere manifestazioni di altre patologie**

MALATTIA DI GAUCHER

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE

PROGETTO→STUDIO NEUROLOGICO

Valutazione neurologica molto accurata

EEG

RMN

Tests psicometrici



**UNA GRANDE PARTE DI QUELLO CHE I MEDICI SANNO È
INSEGNATO LORO DAI MALATI**
MARCEL PROUST