

# Alterazioni coagulative nella Malattia di Gaucher

**Dr. Gaetano Giuffrida, Spec. In Ematologia, Dirigente Medico  
1° Livello.**

**Divisione Clinicizzata di Ematologia, Azienda Ospedaliera Emanuele Ferrarotto  
- S. Bambino (Catania).**

## INTRODUZIONE

La malattia di Gaucher è un disordine genetico di tipo autosomico-recessivo secondario a deficit di b-glucocerebrosidasi (glucosyl-ceramidasi), noto enzima indispensabile per la degradazione lisosomiale dei glucocerebrosidi. (1-3). Ne consegue un loro accumulo nei lisosomi delle cellule monocitiche-macrofagiche che assumono così un aspetto caratteristico: le cosiddette cellule di Gaucher. Queste si ritrovano prevalentemente nella milza, nel fegato, nel midollo osseo e talora in altri organi quali: polmoni, reni, cuore, occhi, sistema linfatico e più raramente nel sistema nervoso. (4-6).

La malattia di Gaucher tipo I è la forma più comune e si distingue dalle varianti tipo II e III per l'assenza di sintomi neurologici. (4).

Il quadro clinico è molto eterogeneo ed è caratterizzato da vari gradi di epatosplenomegalia, lesioni scheletriche e pancitopenia, quest'ultima secondaria alla più o meno cospicua splenomegalia che all'infiltrazione midollare di cellule di Gaucher. (1).

In generale i disordini emorragici nei pazienti affetti da malattia di Gaucher sono sempre stati ritenuti legati esclusivamente alla piastrinopenia.

Recentemente, invece sono stati descritti significativi deficit di alcuni fattori plasmatici della coagulazione ed alterazioni funzionali delle piastrine (piastrinopatia) che sicuramente contribuiscono alla diatesi emorragica di tali pazienti. (7-10).

Infatti, in circa il 30-60% dei pazienti con malattia di Gaucher tipo I sono stati riportati, da diversi Autori, deficit delle attività dei fattori XI, XII, VII, X, V, VIII, II, di alcuni inibitori naturali della coagulazione quali la Proteina C coagulativa (PC), la Proteina S (PS), l'Antitrombina III (AT III) ed aumentati livelli di anticorpi anti-cardiolipina (ACA). (8-11-15).

Dal punto di vista del trattamento, l'introduzione nell'ultimo decennio della terapia enzimatica sostitutiva, con Alglucerasi (enzima estratto dalla placenta umana) prima ed Imiglucerasi (enzima di sintesi ottenuto con la tecnica del DNA ricombinante) dopo, ha significativamente cambiato il decorso della malattia di Gaucher. (16-18). Utilizzando l'enzima a diversi dosaggi è possibile, infatti, ridurre o normalizzare l'epato-splenomegalia, la pancitopenia e di determinare un parziale incremento dei fattori plasmatici della coagulazione deficitari. (15-19-22).

Allo scopo, di valutare la presenza di alterazioni coagulative e la loro parziale correlazione dopo terapia enzimatica sostitutiva, abbiamo condotto uno studio su cinque pazienti affetti da malattia di Gaucher tipo I, giunti alla nostra osservazione negli ultimi cinque anni.

## MATERIALI E METODI

### *Pazienti*

Sono stati studiati 5 pazienti (4 maschi e 1 femmina) di età compresa tra 24 e 45 anni (età media 35,5). La diagnosi di malattia di Gaucher tipo I era stata posta in base ai livelli enzimatici di glucocerebrosidasi e all'esame del midollo osseo (presenza di cellule di Gaucher). In accordo con il Severity score Index, i segni clinici erano lievi in tre soggetti, moderati-severi negli altri due rispettivamente. Tre di essi erano stati splenectomizzati. I due pazienti con segni clinici moderati-

severi, sono stati sottoposti a terapia enzimatica sostitutiva con Imiglucerasi (Cerazyme, Genzyme Therapeutics, Mass., USA) al regime di basso dosaggio- e somministrazioni frequenti. (15 U/Kg per mese, due volte la settimana).

### *Metodi*

I parametri coagulativi valutati sono stati:

- Attività Protrombinica (AP) ricavata dall'esecuzione del tempo di protrombina (sec. Quick), utilizzando tromboplastina calcica ottenuta per estrazione da placenta umana. (Instrumentation Laboratory Milano) (I, L,).
- Tempo di Tromboplastina parziale attivato (aPTT) eseguito con reagente sostitutivo tromboplastinico secondo procedura standard (I, L, Milano).
- Determinazione della fibrinogenemia sec. Clauss (I, L, Milano).
- Dosaggio delle attività funzionali dei fattori della coagulazione: FII, V, VII, VIII, IX, XI, XII, XIII, determinato con metodo one-stage coagulativo adoperando plasmi-substrato carenti (I, L, Milano).
- Dosaggio degli inibitori naturali della coagulazione: Proteina C coagulativa (PC), Proteina S (PS), Antitrombina III (AT III), mediante kits forniti dalla I, L, Milano.
- Prova d'incrocio (mixing PTT test) con plasma umano normale e plasma paziente, nel rapporto 1:1.
- Dosaggio anticorpi anti-cardiolipina (ACA) e anti-fosfolipidi (APA, IgG e IgM) dosati con metodica E.L.I.S.A. (IPRA, UK).

Le prove emocoagulative, i dosaggi dei singoli fattori, degli inibitori naturali della coagulazione e degli APA e ACA sono stati eseguiti prima e dopo l'inizio della terapia enzimatica sostitutiva, ogni 6 mesi per 18 mesi in tutti i campioni di plasma depiastrinizzato ottenuti da sangue anticoagulato mediante sodio-citrato (3.8% nel rapporto 9:1, dopo centrifugazione a 3.0000 r.p.m. Per le metodiche coagulative è stato impiegato il coagulometro automatico ACL 3.000 Plus (I, L, Milano).

### **RISULTATI**

Risultati In tutti i pazienti, all'inizio del nostro studio, la funzionalità epatica, il tempo di protrombina ed il fibrinogeno erano normali, mentre il tempo di tromboplastina parziale attivato era significativamente allungato (Tab. I). In tre pazienti (60%) era presente una attività tipo Lupus anticoagulante (LAC) con prova di incrocio a due ore d'incubazione dell'aPTT positiva (ratio positiva quando > 1.2), associata ad un aumento significativo degli anticorpi antifosfolipidi sia di tipo IgM (media 29 + 1.2 U/ml, vn < 15). Uno di tali tre pazienti presentava anche un incremento degli anticorpi anticardiolipina (2.7 U/ml vn < 1,5) e positività per la VDRL. (Tab. II).

In riferimento alle attività funzionali dei singoli fattori plasmatici della coagulazione, il fattore V era ridotto (< 50%) in tutti (100%) i soggetti, mentre i fattori VIII e XI erano diminuiti rispettivamente in tre (60%) e in due (40%) pazienti. Inoltre, un paziente, (20%) presentava anche una riduzione dei fattori II e IX e due (40%) una significativa riduzione dei livelli di Proteina S e di Antitrombina III (Tab. III).

In due pazienti con positività per LAC ed incremento di APA e ACA i segni clinici della malattia di Gaucher erano moderati-severi rispettivamente, quindi sono stati sottoposti a terapia enzimatica sostitutiva.

In essi, dopo 18 mesi di trattamento, abbiamo osservato un significativo aumento dei fattori II, V, VII, IX; XI e della PS.

Tuttavia l'aPTT rimaneva ancora allungato e persisteva l'aumento dei livelli serici di APA e di ACA, così come rimaneva positiva la VDRL. (Tab. 4).

In nessuno, comunque, dei pazienti con positività per LAC ed incremento di APA e ACA i segni clinici della malattia di Gaucher erano moderati-severi rispettivamente, quindi sono stati sottoposti a terapia enzimatica sostitutiva. In essi, dopo 18 mesi di trattamento, abbiamo osservato un significativo aumento dei fattori II, V, VII, IX, XI e della PS. Tuttavia l'aPTT rimaneva ancora allungato e persisteva l'aumento dei livelli sierici di APA e di ACA, così come rimaneva positiva la

VDRL. (Tab. 4). In nessuno comunque, dei tre pazienti con positività per LAC e con incremento di APA e ACA si sono osservate manifestazioni cliniche correlate.

## **CONCLUSIONI**

Conclusioni Questi risultati suggerirebbero che la presenza di auto-anticorpi potrebbe contribuire alle alterazioni coagulative della malattia di Gaucher e riflettere una attivazione del sistema immunitario. Quale sia il vero significato di tali alterazioni coagulative, la positività per LAC e la presenza di APA e ACA nella malattia di Gaucher tipo I resta, comunque, ancora da chiarire. Probabilmente è da correlare al disordine del metabolismo lipidico e quindi secondario all'accumulo di glucocerebrosidi. L'assenza di gravi manifestazioni sia emorragiche che trombotiche può dipendere, a nostro parere, da un equilibrio emostatico tra deficit di fattori coagulativi da un lato e di inibitori della coagulazione dall'altro.