

# **Caso Clínico:**

## **Varón joven con lesión osteolítica en el fémur y esplenomegalia.**

**Sara Domingo Roa**  
**MIR 5º Año H. Torrecárdenas (Almería)**

# Caso Clínico

- Varón de 48 años, ingresado en Traumatología desde Urgencias, para estudio y tratamiento de una posible **tumoración ósea en el fémur** izquierdo.
- Interconsulta previa a Hematología, por **sospecha de mieloma múltiple**, que creen poco probable, aunque recomiendan seguimiento en su consulta.
- Se solicita interconsulta a Medicina Interna.

# Antecedentes personales

- **Trombopenia leve** desde hace años, estudiada en Hematología, sin diagnóstico definido ni tratamiento. No manifestaciones hemorrágicas.
- No FRCV. Hábitos tóxicos: no tabaquismo. No abuso de alcohol.
- **Necrosis avascular de la cadera derecha** hacía varios años.
- IQ: **prótesis de cadera derecha por fractura cuello fémur postraumática** en 1.994. Recambio de la prótesis en 2.012 por desplazamiento.
- Hernia inguinal derecha intervenida en 2.013. Isquemia del teste derecho secundaria.
- Vida previa: vida activa. Trabaja en sección de mantenimiento del Ayuntamiento.
- No alergias medicamentosas.
- Tratamiento habitual: alendronato semanal, vitamina D y calcio.

# Semiología actual

- Estudio ambulatorio en Mutua por **dolor a nivel de la cadera izquierda.**
- Se le realizó TAC y RM, objetivándose una **lesión osteolítica en fémur proximal izquierdo**, por lo que derivan para estudio.
- El paciente sólo refiere dolor en reposo y de carácter mecánico en el muslo/cadera izquierda, de dos meses de evolución.
- Buen estado general. No s. constitucional asociado.

# Exploración física

- TA 125/85 mmHg, FC 65 lpm, Tª 36.5 °C.
- Estado general conservado. Eupneico en reposo. Bien hidratado y perfundido, normocoloreado.
- ACR: Sin hallazgos significativos.
- Abdomen: **Esplenomegalia** de al menos 15 cm, bajo el reborde costal. No hepatomegalia.
- **No se objetivan adenopatías** en territorios accesibles.
- Extremidades: **Dolor a la palpación a nivel del trocánter mayor izquierdo.**
- Exploración neurológica sin hallazgos significativos.
- **Pinguéculas en ambas conjuntivas oculares.**
- Atrofia testicular derecha.

# Exploraciones complementarias

- Hemograma: **Hb 12.6 g/dL**, **Hto 36 %**, VCM 89 fL, HCM 31 pg. Leucocitos 4.600 (Neutrofilos 73 %, Linfocitos 21 %), **plaquetas 102.000/mm**.
- VSG: 29 mm/h.
- Bioquímica: Glucosa 114 mg/dL, urea 42.4 mg/dL, creatinina 0.84 mg/dL, Ácido Úrico 6.60 mg/dL, **BbT 2.92 mg/dL**, **BbD 1.03 mg/dL**, GPT 36 U/L, **LDH 323 U/L**, **GGT 153 U/L**, FA 123 U/L, Calcio 9.39 mg/dL, Na 141 mE/L, K 3.38 mE/L, PCR 0.07 mg/dL.
- E. anemias: vitB12: 477 pg/mL, ácido fólico 15.5 ng/mL. **Ferritina 1.335 ng/mL**.
- Cuantificación de Igs: IgM: 388 mg/dl; IgA: 291 mg/dl; IgG: 1571 mg/dl. Cadenas Kappa y Lambda en orina normales. B2 microglobulina: 3.72 mg/L
- Coagulación: AP 67.55 %, INR 1.21 ,TTPA 33.74 sg, fibrinógeno 352.8 mg/dL.
- Serología VHB, VHC y VIH negativas.
- RX TÓRAX y ECG: Sin hallazgos significativos.

# Exploraciones complementarias

- **TAC DE PELVIS Y SACROILÍACAS** (Clín. Mediterráneo).
  - Imagen quística con adelgazamiento de la cortical, de aproximadamente 34x121 mm de longitud en relación con quiste unicameral en diáfisis de fémur izquierdo.
- **RM DE CADERA IZQUIERDA** (Centro Diagnóstico Almería).
  - Artefacto metálico en relación con **prótesis coxofemoral** derecha.
  - **Lesión de ocupación de espacio** a nivel de la diáfisis proximal del fémur izquierdo, con **adelgazamiento y expansión de la cortical** , con **reacción perióstica** y **edema de los tejidos blandos** adyacentes, de **8 x 3 cm** de tamaño, de **borde bien definido**, que estaría relacionado con **lesión neoplásica ósea**. Resto de exploración normal.

# Exploraciones complementarias

- **TAC TÓRACO-ABDOMINAL:**

- No se aprecian adenopatías en mediastino, nódulos pulmonares ni otro hallazgo a destacar.
- En cabeza humeral/diáfisis del **húmero izquierdo** se aprecia disminución de trabéculas que sugiere **lesión lítica similar a la de fémur izquierdo**.
- Hemangioma vertebral.
- Hígado de tamaño normal.
- **Gran esplenomegalia de 25 cm de eje mayor, con lesiones hipodensas en su interior**, la mayor de unos 3 cm en polo superior.
- Resto sin hallazgos.
  
- ID: **Gran esplenomegalia con lesiones nodulares. Probable lesión lítica en húmero izquierdo, similar a la existente en fémur izquierdo.**



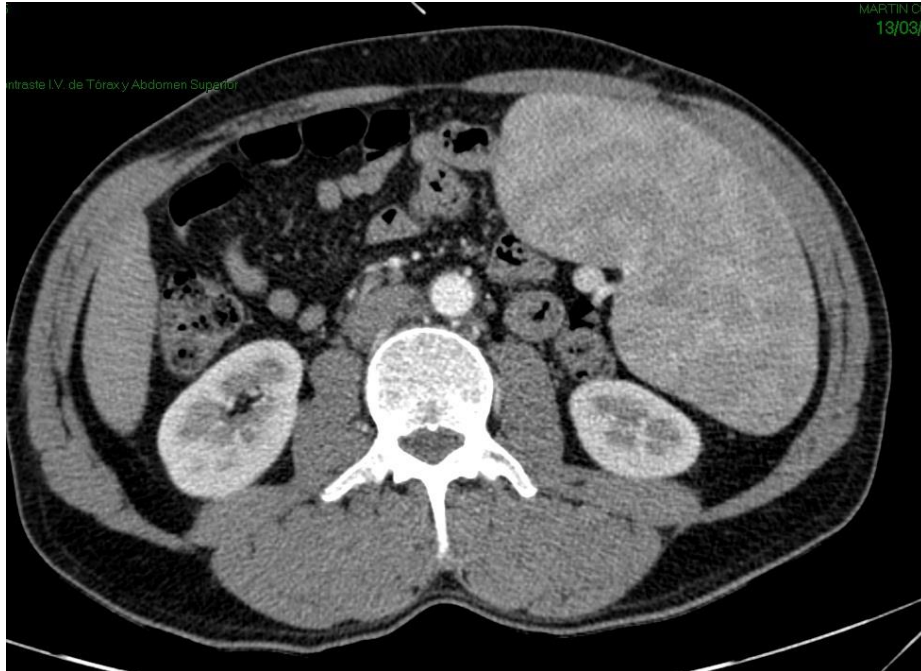
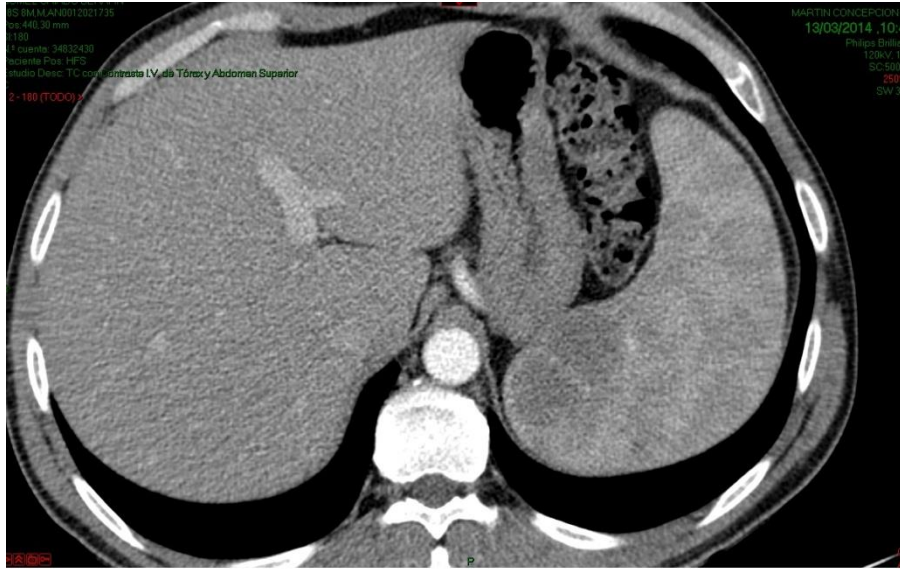
# Exploraciones complementarias

- **GA de Esqueleto Selectiva (Tc99m.Difosfonato).**
  - Vascularización discretamente aumentada **en región interna y proximal del fémur izquierdo.**
  - En fase tardía ósea: **aumento de captación en el tercio proximal que afecta a cortical interna, en forma de "sacabocados".**
  - Llama especialmente la atención un **aumento de captación en el tercio proximal de ambas tibias y en el tercio distal de ambos fémures**, aunque más acusado en el derecho, en cuyo seno se aprecian **lesiones hipocaptantes de morfología redondeada que dan el aspecto de infartos óseos.**



(D)



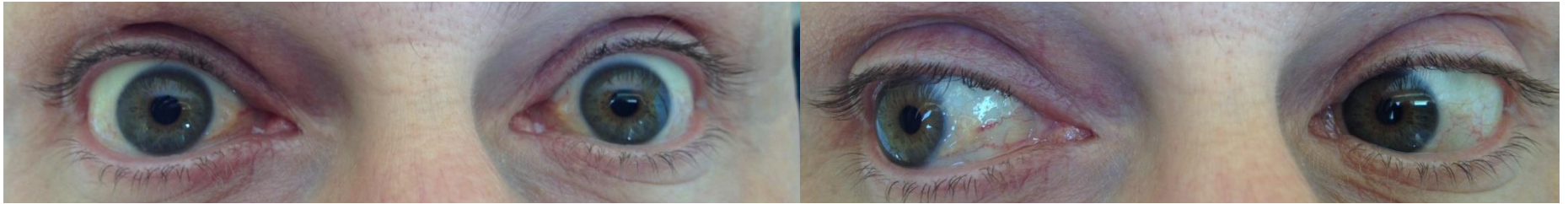




**Anterior**



**Posterior**















# DIAGNÓSTICO

- Varón de 48 años.
- Necrosis aséptica cadera derecha.
- Prótesis cadera derecha “postraumática”.
- Esplenomegalia gigante sin adenopatías ni síntomas B.
- Pancitopenia leve secundaria.
- Buen estado general; sólo dolor local.
- Enfermedad ósea generalizada:
  - **Lesiones osteolíticas** (fémur, húmero): adelgazamiento y expansión de la cortical, con reacción perióstica y edema de los tejidos blandos adyacentes.
  - **Infartos óseos**: fémur distal y tibia proximal.
  - Alteraciones de la remodelación ósea: **fémur en “matraz de Erlenmeyer”**.

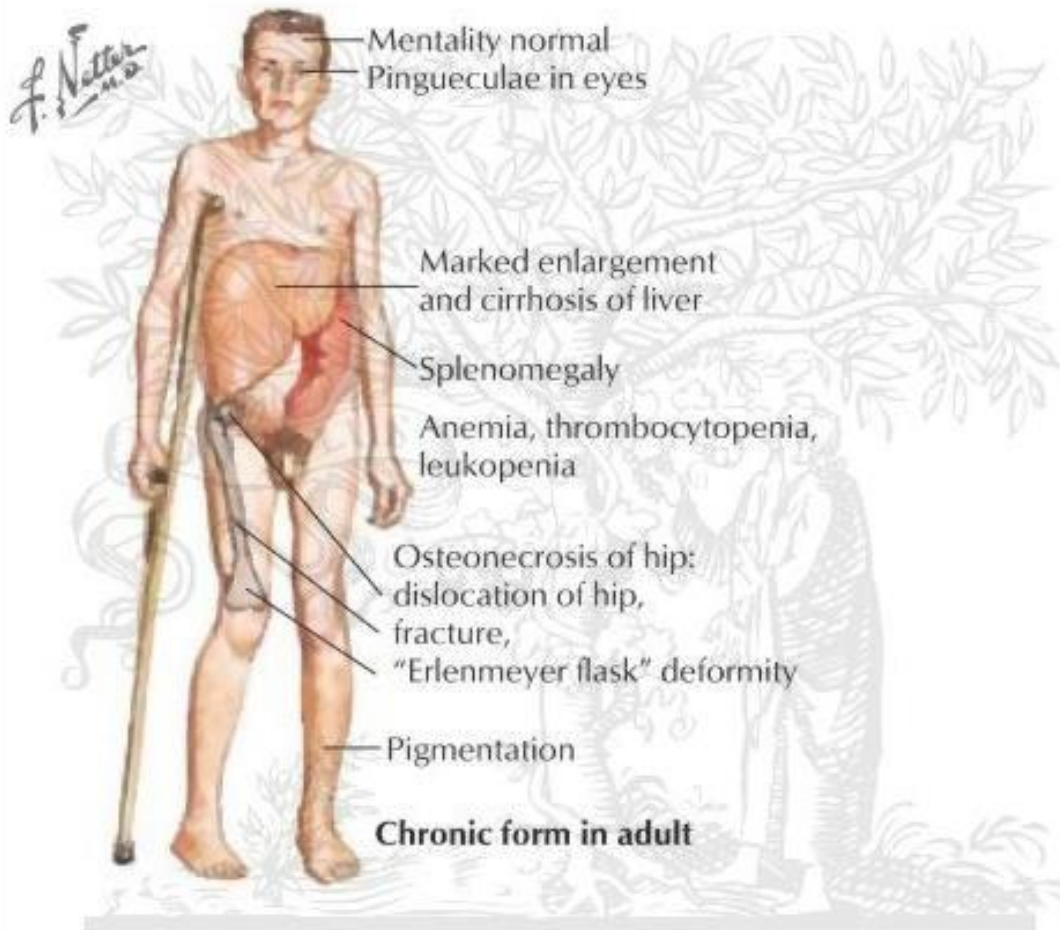
# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- S. linfoproliferativo.
- Mieloma múltiple.
- Tricoleucemia.
- Metástasis de neoplasia sólida.
- Artritis reumatoide
- Enf. de depósito: E. de Niemann-Pick
- Enf. óseas: E. de Paget, osteomalacia, drepanocitosis, déficit de vitamina C ó de cobre.

- La Enfermedad de Gaucher recibe su nombre en honor del médico francés Philippe Charles Ernest Gaucher, que realizó por primera vez la descripción del trastorno en el año 1882, tras observar a un paciente que presentaba aumento del tamaño del hígado y bazo.



Finalizó sus estudios de medicina en 1882, siendo aun estudiante, durante la preparación de su tesis doctoral, realizó la autopsia de una paciente de 32 años que había fallecido tras presentar un aumento considerable del tamaño de su [bazo](#), publicando la tesis doctoral con el título *De l'épithélioma primitif de la rate. Hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie* (hipertrofia [idiopática](#) del bazo sin leucemia). De la descripción de este caso, se individualizó la enfermedad de Gaucher como entidad específica, aunque hasta mucho después no se entendió el origen bioquímico del trastorno y se incluyó dentro de las [enfermedades por depósito lisosomal](#).



ELSEVIER



**Figura 1.- RX Simple de fémur.  
Deformidad y adelgazamiento cortical en matraz de Enlenmeyer.**



**Figura 2.- RX Simple de fémur proximal. Desmineralización con reabsorción endóstica.**

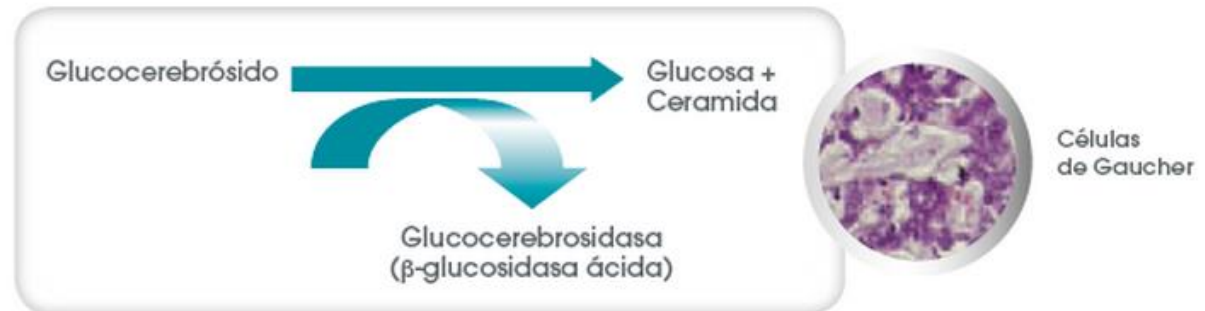




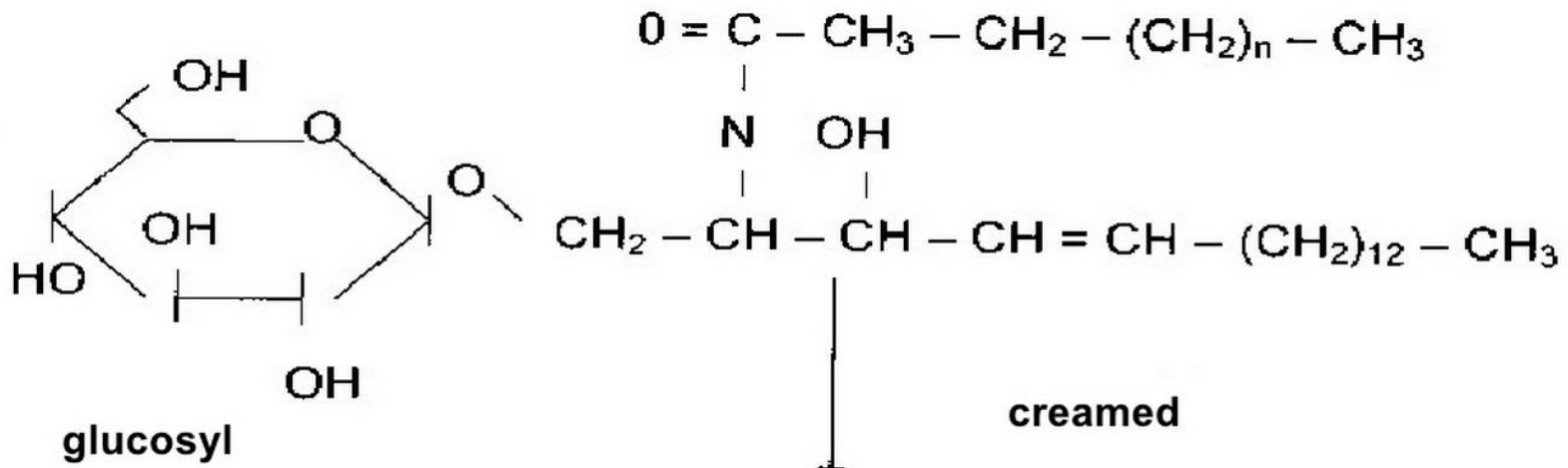
# Enfermedad de Gaucher

## Enfermedad de depósito liposomal

Déficit enzimático

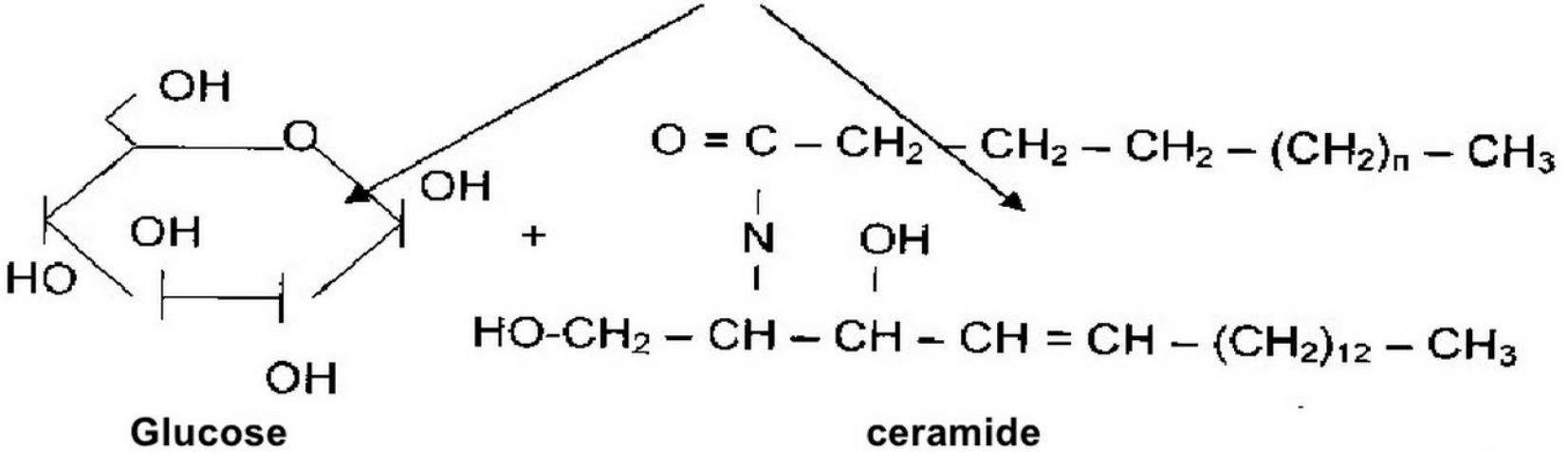


**Glucosyl-ceramide (glucocerebroside)**

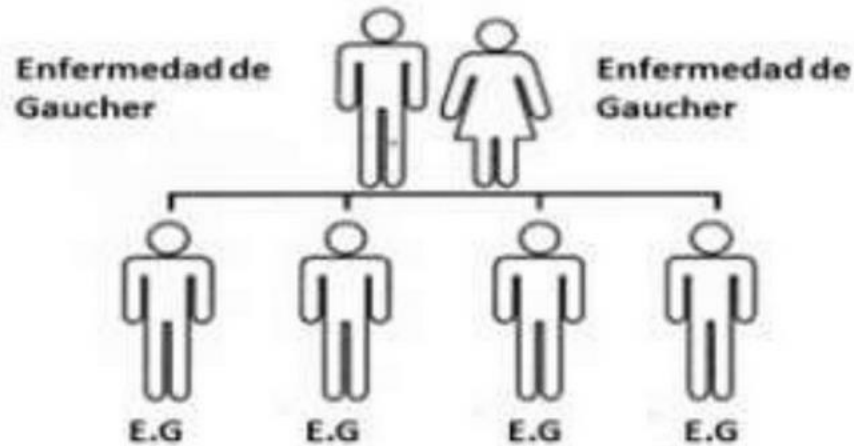
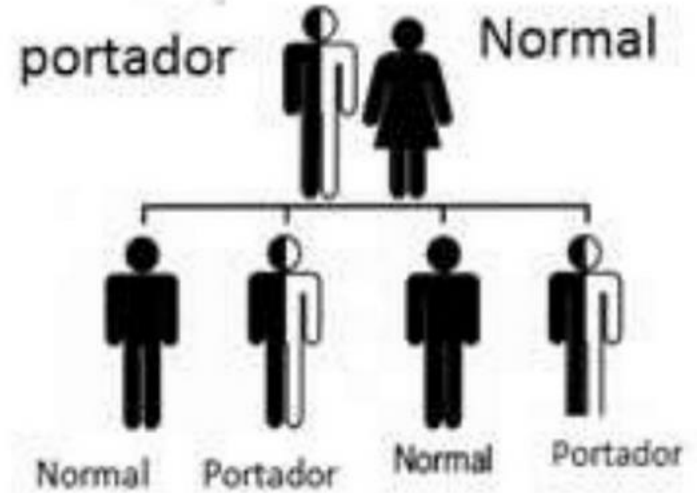
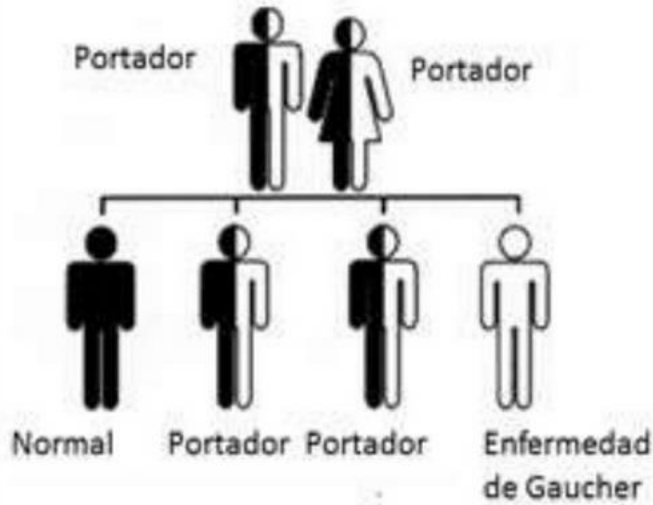


**Glucocerebrosidase**  
**(acid  $\beta$ -glucosidase)**

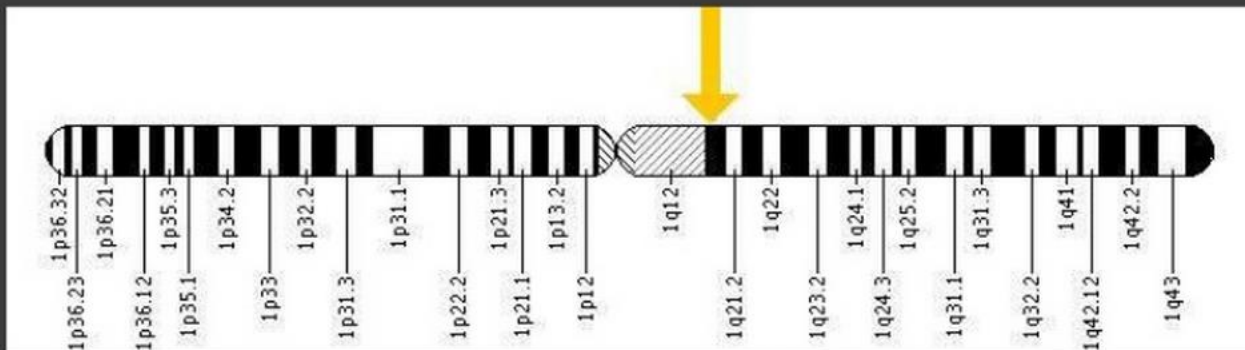
lysosomale enzyme  
(acid-hydrolase - pH=5)



# Herencia autosómica recesiva



- Causada por el gen GBA mutado el cual es transmitido por los 2 progenitores al individuo afectado.
- 1/50,000 a 1/100,000 población general.
- Judíos oriundos de Europa Central y Oriental (Ashkenazíes).
- Ubicación: Cromosoma 1 (1q21). Brazo Largo



## TIPO I

No neuronopática



### Niños y adultos

Huesos  
Hígado  
Bazo  
Anemia y trombocitopenia

## TIPO II

Neuronopática aguda

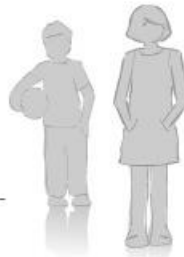


### Infancia

Afección neurológica y pronóstico muy grave  
Muerte antes de los 2 años

## TIPO III

Neuronopática subaguda



### Niñez

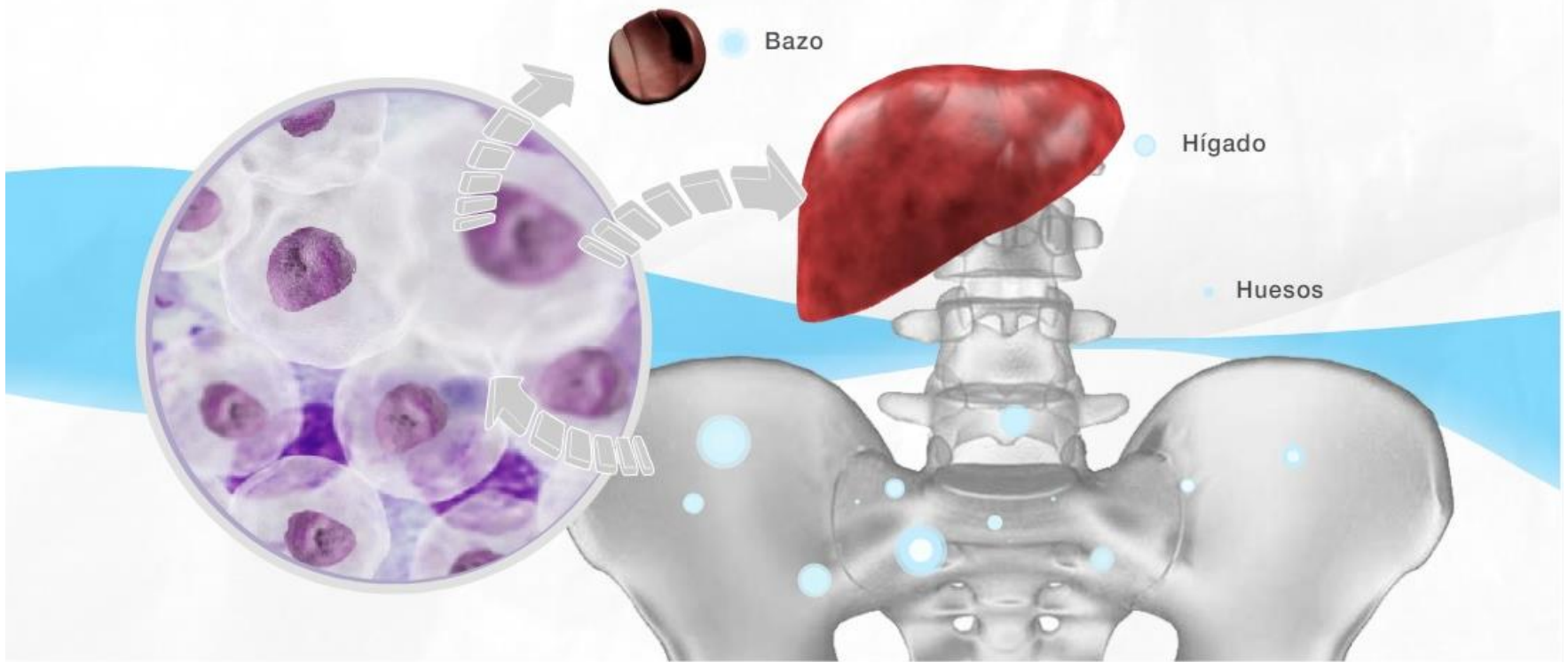
Curso neurodegenerativo  
Esperanza de vida entre 20 y 40 años

**Cuadro I**  
**Clasificación de la enfermedad de Gaucher**

<b>Aspectos clínicos</b>	<b>Tipo 1 no neuronopático</b>	<b>Tipo 2 neuronopático agudo</b>	<b>Tipo 3 neuronopático subagudo</b>
Inicio	Infancia/adulthood	Primera infancia	Infancia
Hepatoesplenomegalia	+ a +++	+	+ a +++
Hiperesplenismo	+ a +++	+	+++
Crisis óseas/fracturas	- a +++	-	++ a +++
Compromiso neurológico	-	+++	++
Supervivencia (años)	6-80	< 2	20-40
Etnia	Panétnica (judíos Ashkenazi)	Panétnica	Panétnica (polacos, suecos, árabes)
Frecuencia	1/40 000 a 1/60 000	< 1/100 000	< 1/100 000

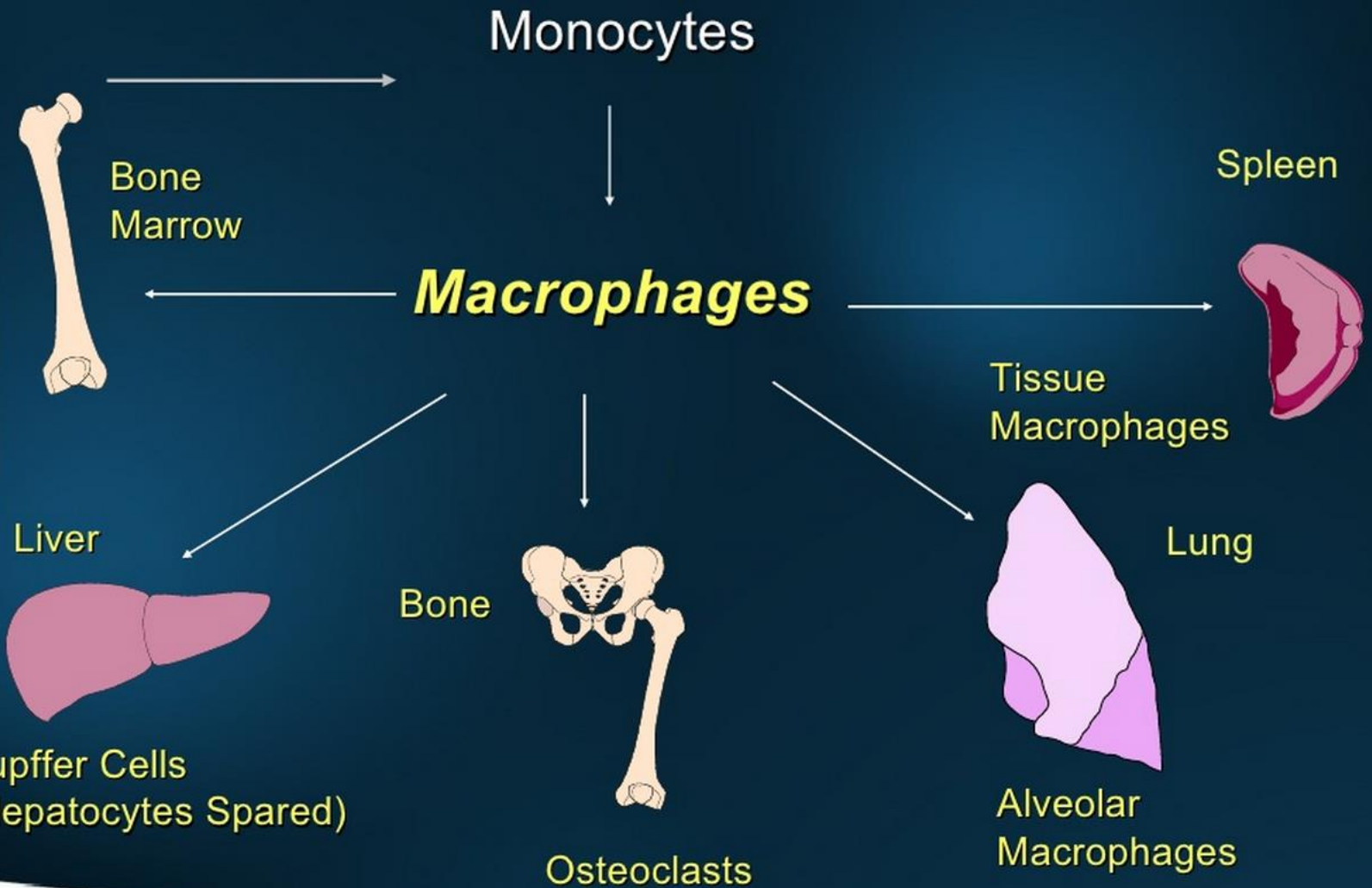
*Adaptada de: Grabowski GA et al. Eur J Pediatr 2004;163(2):58-66. Beutler E, Grabowski G. Gaucher disease. En: Scriver CR, Baudet AL, Sly WS, Valle D, editores. The metabolic & molecular bases of inherited disease. 8th edition Vol III. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3635*

El acúmulo de las células de Gaucher en los órganos y tejidos explica  
**la naturaleza multisistémica de los signos y síntomas**





# Multisystemic pattern



## Signos y síntomas

El cuadro clínico tan heterogéneo de la enfermedad de Gaucher no siempre se adapta a las descripciones de los libros de texto<sup>(6)</sup>.

### Cansancio

- Anemia: 37%

### Tendencia hemorrágica

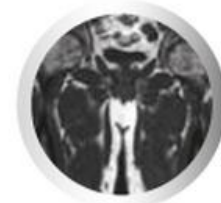
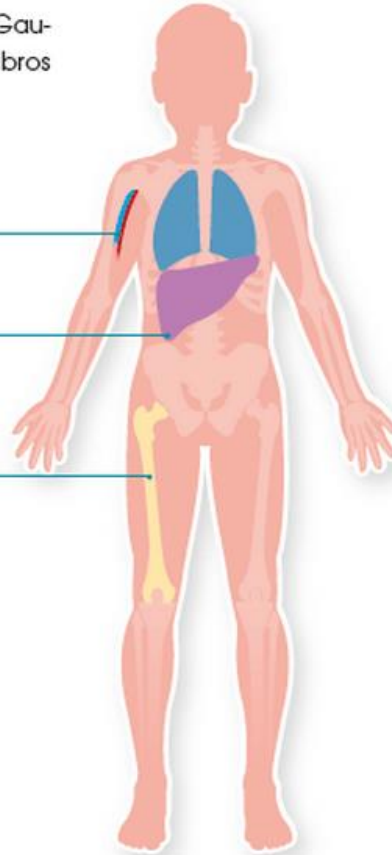
- Trombocitopenia: 60%

### Aumento del volumen y dolor abdominal

- Esplenomegalia: 86%
- Hepatomegalia: 65%

### Problemas óseos (83%)

- Infiltración medular (81%)
- Dolor (34%)
- Osteonecrosis, a veces acompañada por crisis óseas con dolor intenso
- Osteopenia (49%), osteoporosis
- Fracturas patológicas, colapso y destrucción articular



Resonancia magnética



Osteopenia



Osteonecrosis

Otras complicaciones de la enfermedad de Gaucher son las proliferaciones neoplásicas de la línea linfocítica B y el mieloma múltiple, y ocasionalmente la amiloidosis.

Se especula que es esto sea consecuencia de la activación constante del sistema inmune.

Table 3.

Lifetime probability of cancer by attained age in patients (N=2742) with Gaucher disease

	Observed, no	Expected, no.	RR (95% CI)
All cancer*	126	159	0.79 (0.67, 0.94)
<b>Multiple myeloma</b>	<b>10</b>	<b>1.7</b>	<b>5.9 (2.82, 10.82)</b>
Breast cancer	15	33.2	0.45 (0.25, 0.75)
Prostate cancer	10	30.4	0.33 (0.16, 0.60)
Colorectal cancer	6	15.5	0.39 (0.14, 0.84)
Lung cancer	6	19.9	0.30 (0.11, 0.66)
<b>Hematologic†</b>	<b>19</b>	<b>15.6</b>	<b>1.23 (0.73, 1.90)</b>

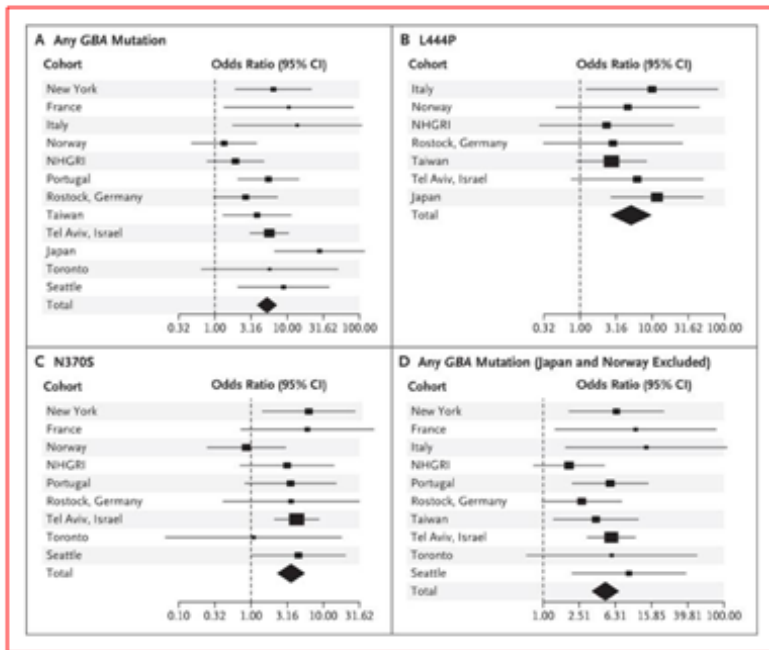
ORIGINAL ARTICLE

# Mutations in the Glucocerebrosidase Gene and Parkinson's Disease in Ashkenazi Jews

Judith Aharon-Peretz, M.D., Hanna Rosenbaum, M.D.,  
and Ruth Gershoni-Baruch, M.D.

**Table 2.** Rates of Carriage of Gaucher's Disease among Patients with Parkinson's Disease, Patients with Alzheimer's Disease, and Control Subjects.

Population	No. Tested	No. of Carriers (%)	95% Confidence Interval
Patients with Parkinson's disease	99	31 (31.3)	22.2–40.4
Patients with Alzheimer's disease	74	3 (4.1)	0.0–8.5
Controls	1543	95 (6.2)	5.0–7.4



**Odds Ratio for any Gaucher mutation in Parkinson patients *versus* Parkinson controls was **5.43** across all (16) centers.**

### 3. CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

---

- Para el diagnóstico es INDISPENSABLE la determinación de la ACTIVIDAD ENZIMÁTICA de la Glucocerebrosidasa ácida (GBA) en extractos de células sanguíneas o fibroblastos, en el laboratorio de referencia con técnicas estandarizadas y acreditadas
- Es NECESARIO además realizar un ESTUDIO GENÉTICO para identificar las mutaciones o alteraciones en la secuencia genética que originan la ausencia de actividad enzimática.
- Es ACONSEJABLE determinar BIOMARCADORES (Actividad de Quitotriosidasa y CCL-18) al diagnóstico para evaluar la situación basal del paciente.
- Con estas determinaciones no es necesario efectuar un aspirado medular o biopsia tisular para identificar células de Gaucher.

# Biomarcadores

- **Ferritina total:** elevada, asociada a la severidad; revierte con el TSE.
- **Enzima de conversión (ECA):** valores elevados.
- **Tinción de fosfatasa ácida resistente al tartrato** en monocitos de sangre periférica: útil como marcador diagnóstico.
- **Colesterol-HDL:** valores disminuidos que aumentan con el tratamiento.

# Biomarcadores

- **Quitotriosidasa:**

- Es el marcador más utilizado.
- Útil para el diagnóstico (aumentado hasta 600 veces su valor normal) y para monitorizar la respuesta al tratamiento.
- Algunas variantes del gen que codifica esta proteína (gen CH1TI) se asocia a falta total (homocigotos, 6% de población) ó disminución al 50% (heterocigotos) de esta enzima.

- **Citocina CCL18:**

- Valores aumentados, que disminuyen con el tratamiento.
- Útil para monitorizar la respuesta terapéutica en pacientes con actividad de quitotriosidasa deficiente.

## 5. EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD

CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER SEGÚN INDICE DE GRAVEDAD DE ZIMRAN (1992)

EG Leve: 1-10  
 EG Moderado: 11-25  
 EG Grave:  $\geq 26$

VARIABLES	Puntuación
<b>Citopentías</b>	
No esplenectomizado	1
Esplenectomizado	
Leucopenia	1
Anemia	1
Trombocitopenia	1
<b>Esplenomegala</b>	
No	0
Mínima	1
Moderada	2
Masiva	3
<b>Esplenectomía</b>	3
<b>Hepatomegala</b>	
No	0
Mínima	1
Moderada	2
Masiva	3
<b>Enzimas hepáticas</b>	
Normales	0
Alguna elevada	1
Todas elevadas	2
<b>Signos clínicos de hepatopatía</b>	4
<b>Afectación del Sistema Nervioso Central (SNC)</b>	20
<b>Afectación de otros órganos</b>	4
<b>Afectación ósea por Rx convencional (escoger 1 por categoría)</b>	
<b>Objetiva</b>	
No signos ni síntomas	0
Signos radiológicos	1
<b>Subjetiva</b>	
No dolor	0
Dolor ocasional moderado	2
Dolor crónico	3
<b>Fracturas</b>	
Postraumática	1
Necrosis avascular o fractura patológica	5



# Tratamiento

- **Tratamiento sintomático ó de soporte.**
- **Terapia de sustitución enzimática (TSE).**
- **Terapia de reducción de sustrato (TRS)**

dolor

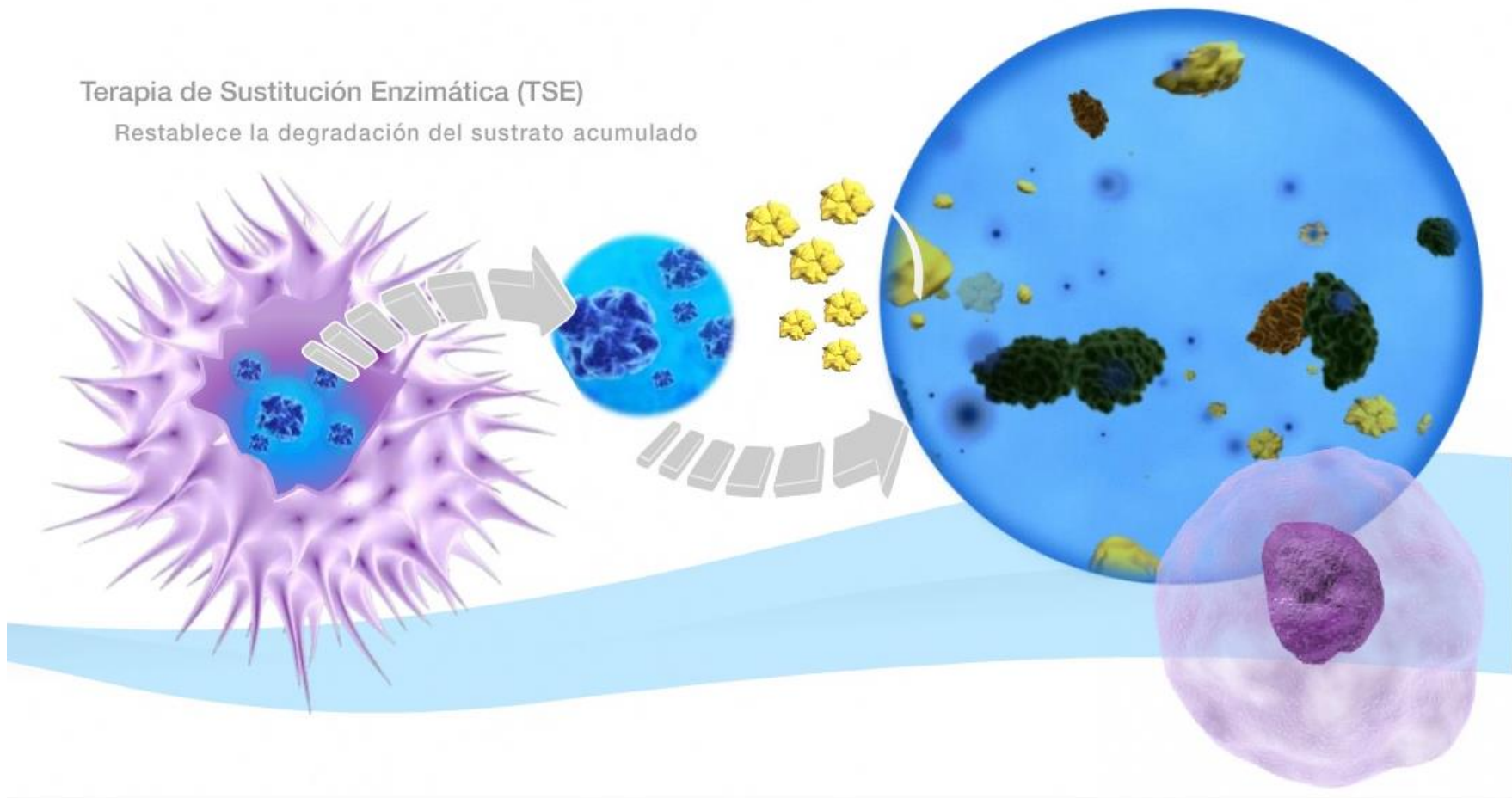
## Tratamiento sintomático o de soporte

- Reducción del dolor
- Transfusiones
- Esplenectomía
- Cirugía ortopédica



## Terapia de Sustitución Enzimática (TSE)

Restablece la degradación del sustrato acumulado



Existen varios tipos de  
**enzima recombinante**

**Imiglucerasa**  
Hámster chino



**Velaglucerasa**  
Células humanas

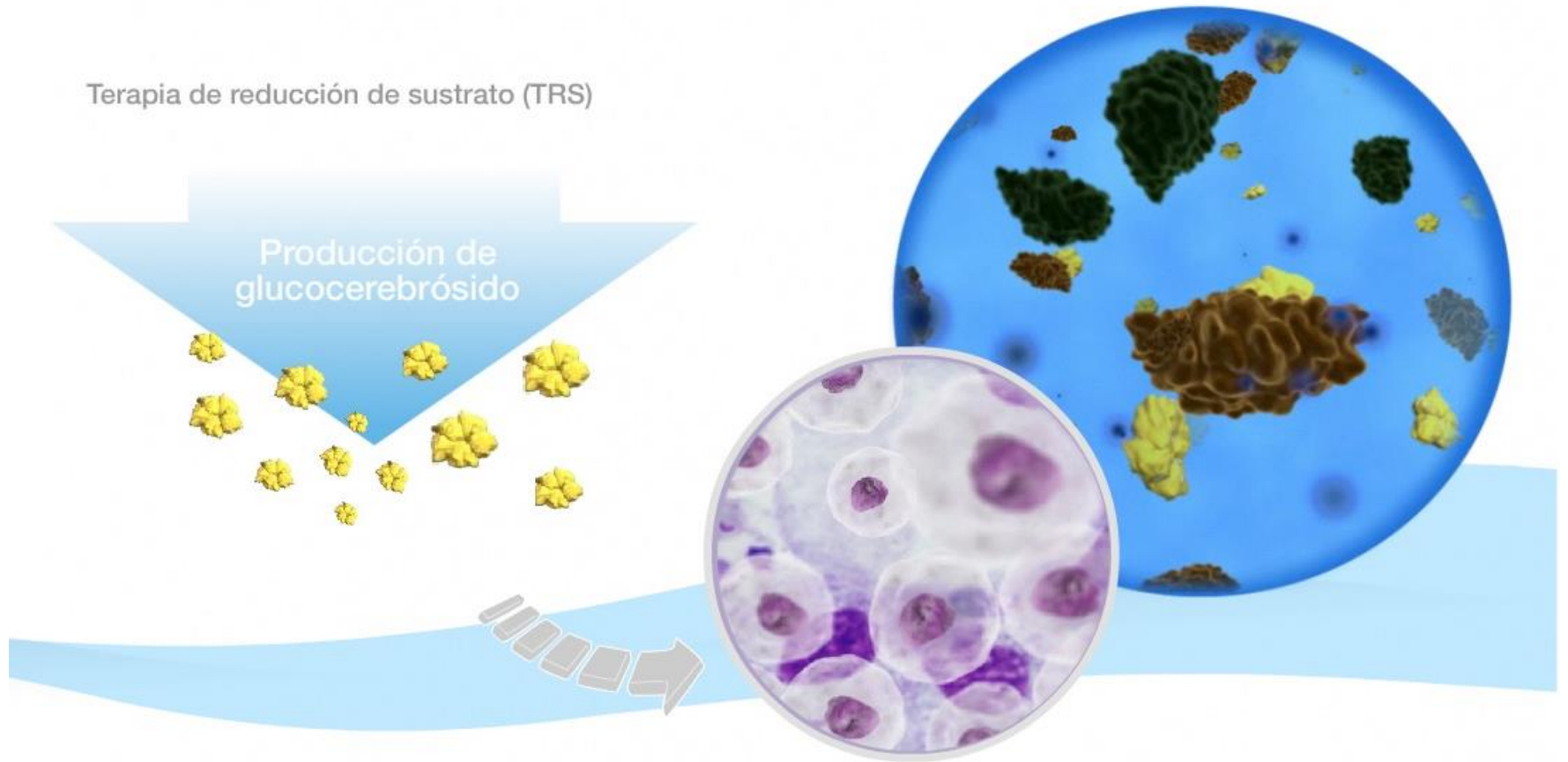


**Taliglucerasa**  
Zanahoria



Terapia de reducción de sustrato (TRS)

Producción de  
glucocerebrósido



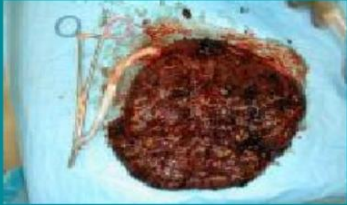


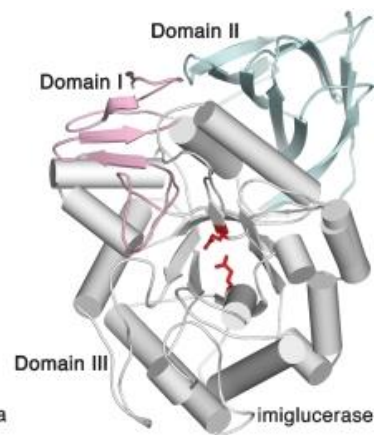
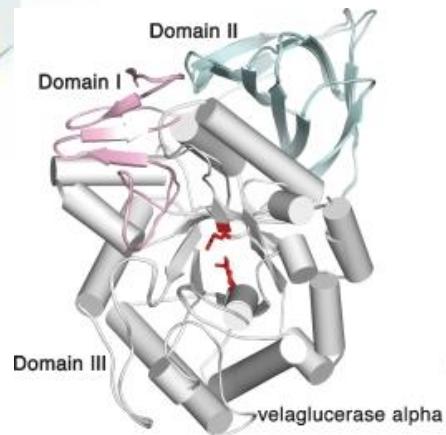
# Enzyme replacement therapy

Preparations	Obtaining method	Trade name	Pharmaceutical company
<b>Alglucerase<sup>®</sup></b> studies:1970-1982 <sup>1)</sup> (FDA:1991)	Extracted from placenta (risk – prionic disease ?)	Ceredase	Genzyme
<b>Imiglucerase<sup>®</sup></b> (FDA:1994)	recombinant DNA technology	Cerezyme vials of 200 UI <sup>1)</sup> 400 UI	Genzyme

1990 Alglucerase Genzyme

1995 Imiglucerase





# Baja presencia de anticuerpos contra Velaglucerasa alfa

23%

Imiglucerasa  
Hámster chino

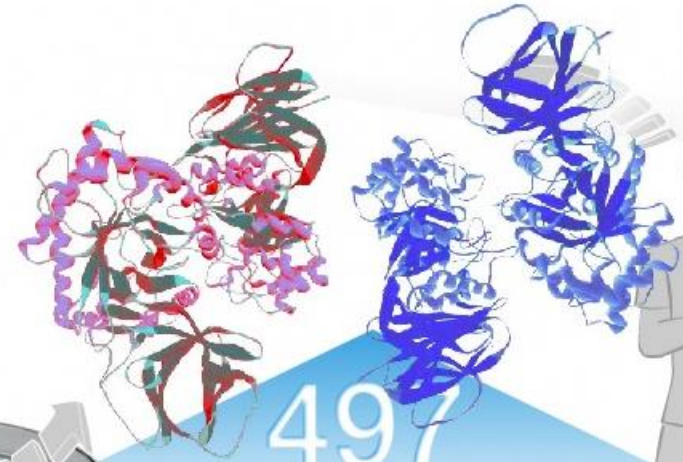


Velaglucerasa  
Células humanas

1%



497  
AMINOÁCIDOS



Posee la misma secuencia de aminoácidos que  
la enzima glucocerebrosidasa humana  
de origen natural

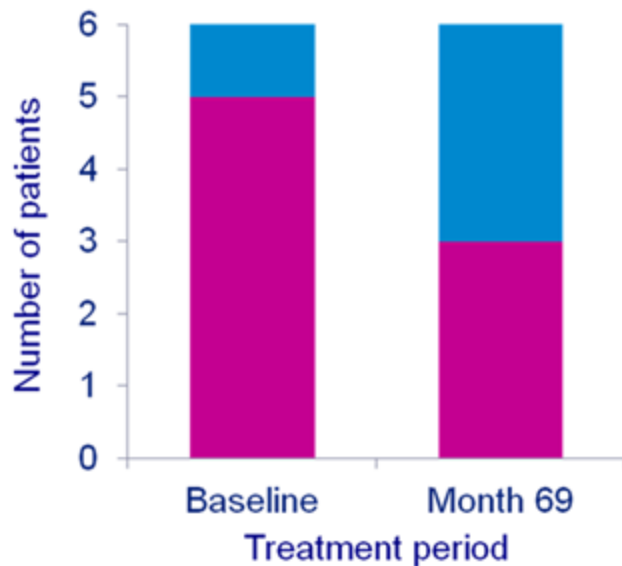


# WHO Classification (T-scores) at Baseline and 69 Months

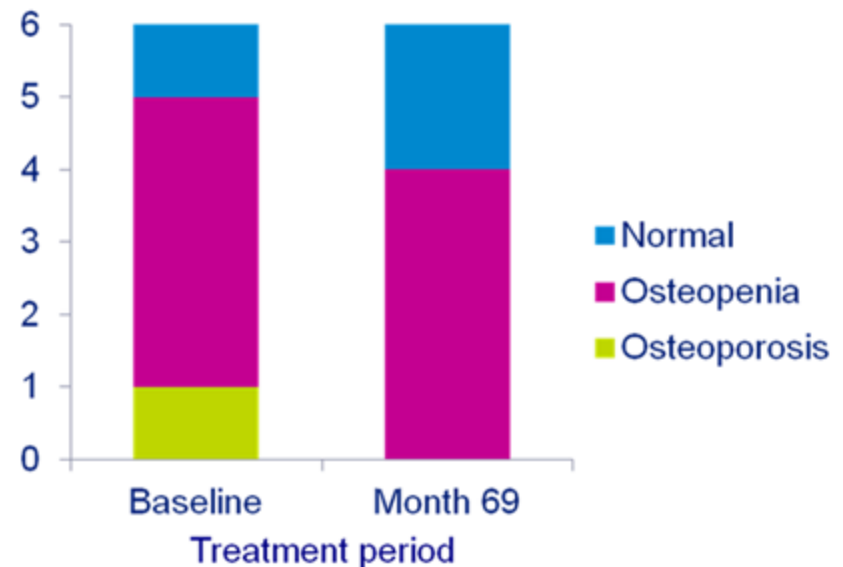
Velaglucerase alfa without concomitant bisphosphonates

(All 4 patients on bisphosphonates had no change in WHO Category )

Lumbar Spine (n=6)



Femoral Neck (n=6)



Normal = T-score  $\geq -1$

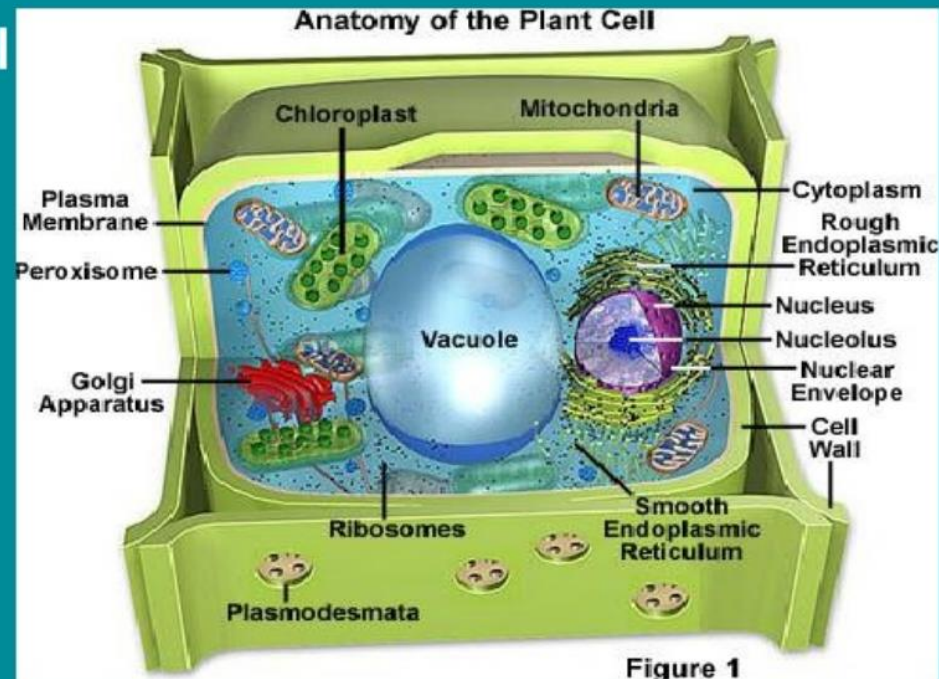
Osteopenia = T-score  $> -2.5$  and  $< -1$

Osteoporosis = T-score  $\leq -2.5$

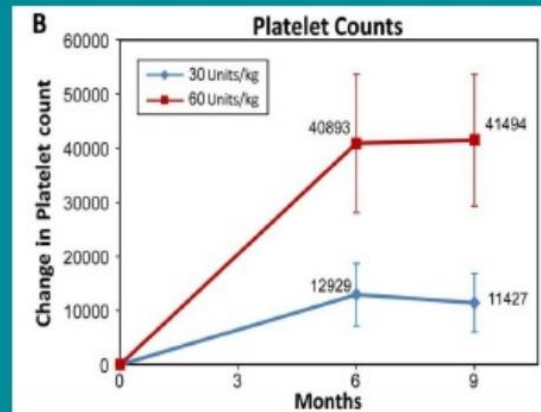
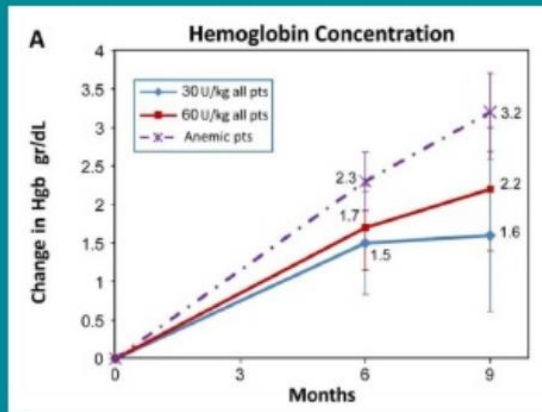
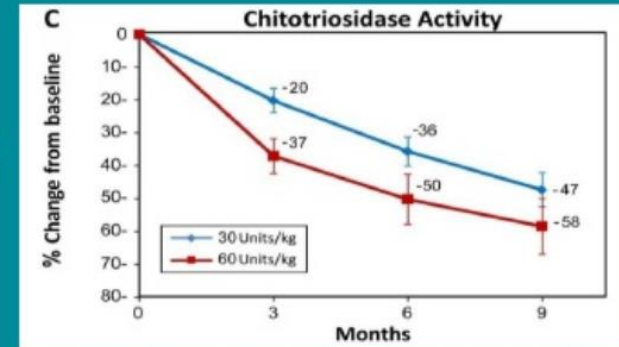
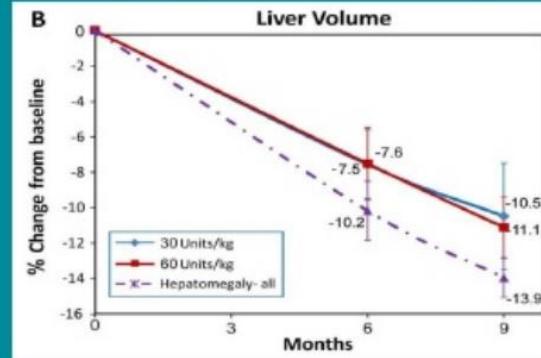
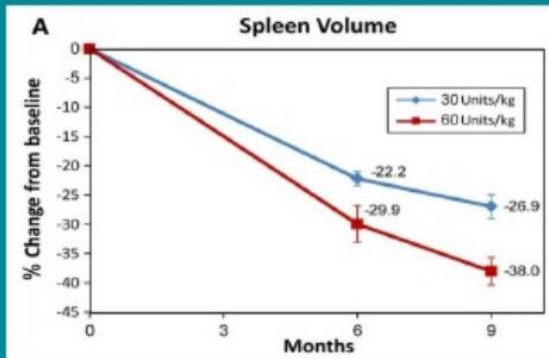
2006. taliglucerase alfa

## Plant Cell Expressed Recombinant Human Glucocerebrosidase enzyme for Gaucher disease\*

- ❑ Protalix desarrolla tecnología dirigida a fabricar proteínas en el compartimento celular vegetal deseado, mediante control del patrón de glicosilación
- ❑ Consigue patrones de glicosilación biológicamente activos.
- ❑ No precisa realizar modificaciones posteriores en la glicosilación.

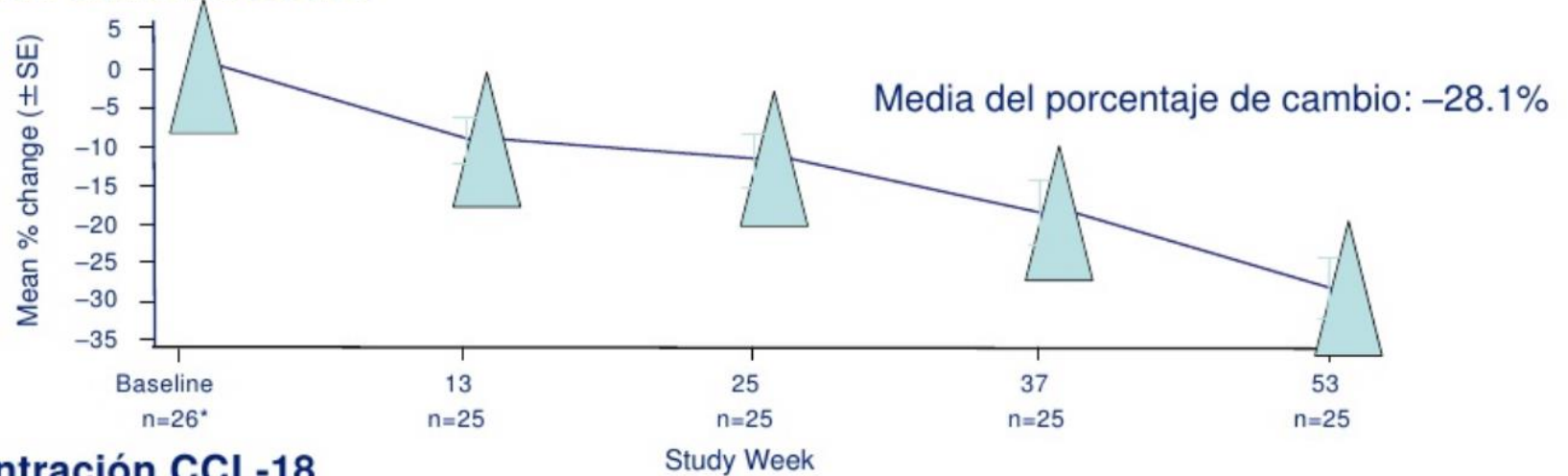


# Enfermedad de Gaucher

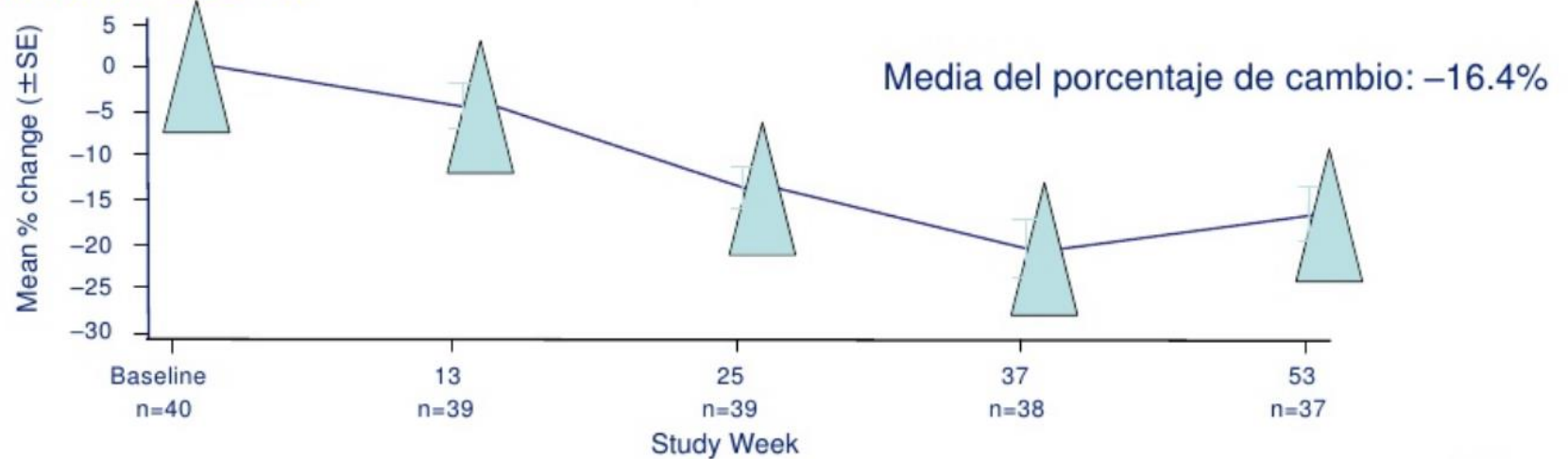


# Evolución de los biomarcadores

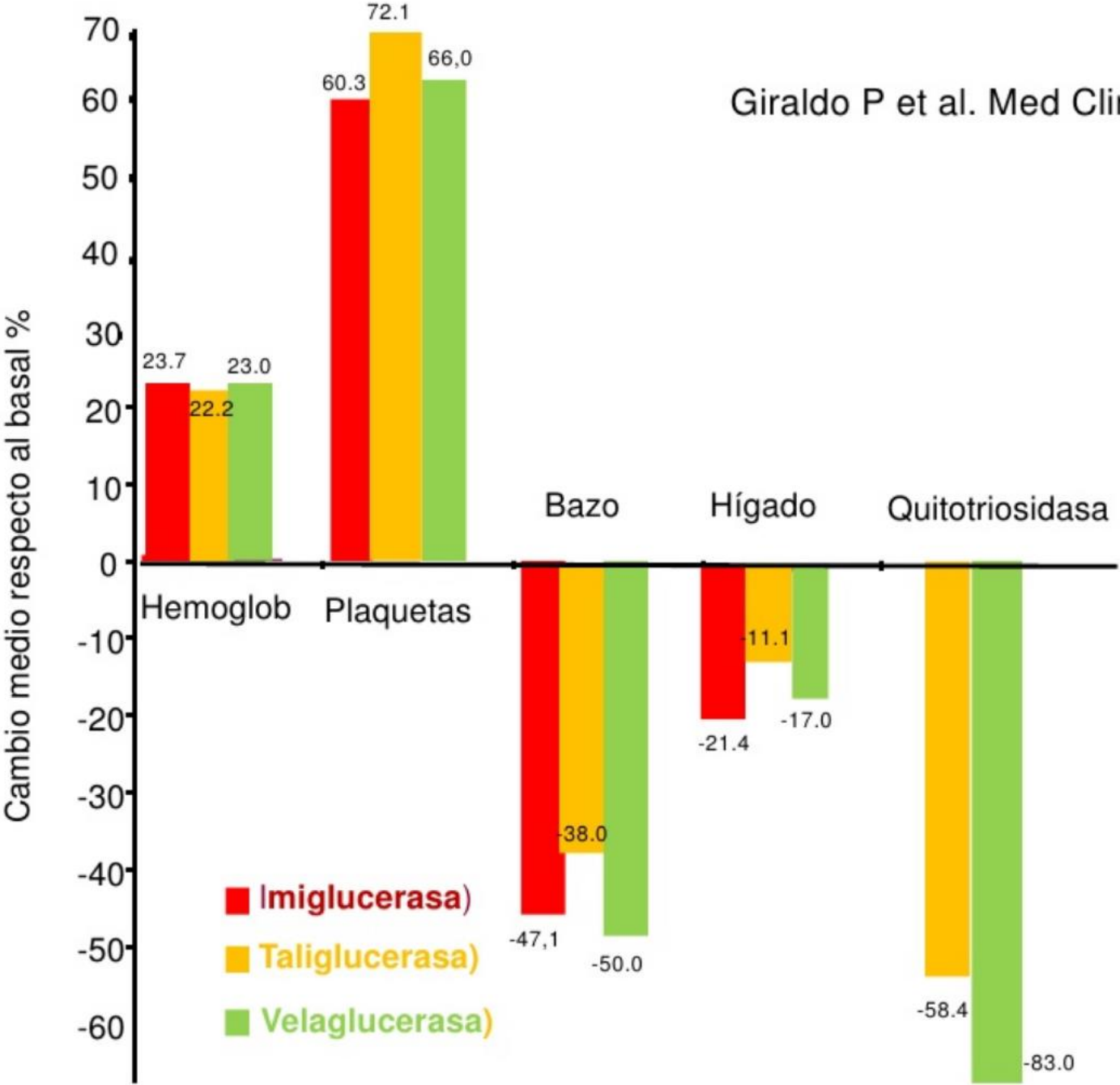
## Actividad Quitotriosidasa



## Concentración CCL-18



\* Fourteen patients were deficient in chitotriosidase activity at baseline



## 7.1 TRATAMIENTO CON TES

<b>Dosis de inicio recomendada:</b>	60U/Kg cada 2 semanas
<b>No se recomienda dar una dosis inferior a:</b>	15U/Kg cada 2 semanas

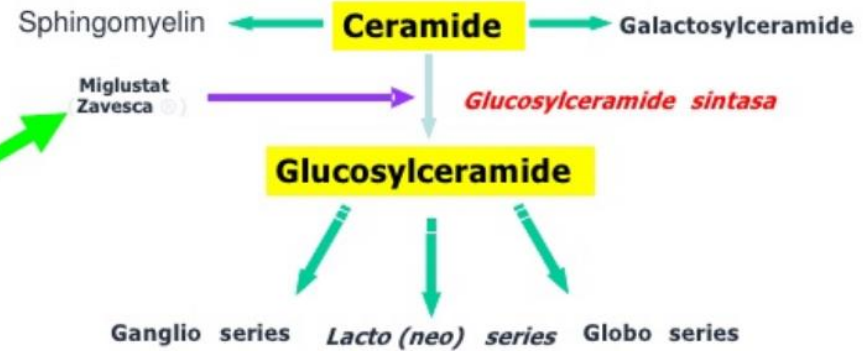
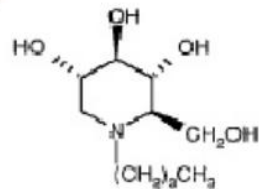
De manera orientativa se detallan las situaciones clínicas más habituales (para situaciones especiales ver apartado 8) y la recomendación de dosis para cada una de ellas.

<b>SITUACIÓN CLÍNICA</b>	<b>TES. DOSIS IV</b>
Enfermedad ósea avanzada	60 U/Kg cada 2 semanas
Visceromegalias importantes	30-60 U/Kg cada 2 semanas
Anemia y/o trombocitopenia	30-60 U/Kg cada 2 semanas
Afectación pulmonar	60 U/Kg cada 2 semanas
Aumento progresivo de actividad de quitotriosidasa	30-60 U/Kg cada 2 semanas

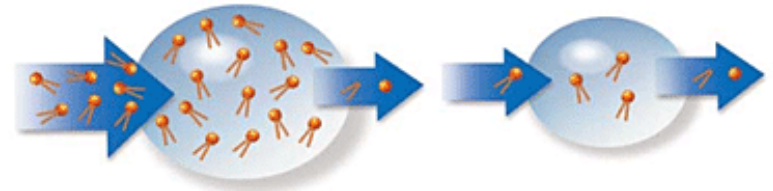
# Tratamiento por reducción de sustrato



iminosugar obtained from leaves of *Morus alba*



## Miglustat: Experience in Gaucher Disease



Partial inhibition of glucosylceramide synthase

- G<sub>M1</sub> expression decreased by 38.5% in GD1 patients (at 12 months)
  - Reduction in substrate biosynthesis → decreased accumulation →
- ➔ Restoration of metabolic balance

### 7.3 TRATAMIENTO CON TRS

<b>Dosis de inicio recomendada:</b>	100 mg cada 8 horas.
<b>Dosis gradual</b> (según experiencia notificada):	1ª semana: Miglustat 100 mg cada 24 horas. 2ª semana: Miglustat 100 mg cada 12 horas. 3ª semana: Miglustat 100 mg cada 8 horas.

Esta dosis podría disminuir según tolerabilidad al fármaco.

Se recomienda mantener durante las primeras semanas de tratamiento una dieta pobre en hidratos de carbono (Anexo 5).

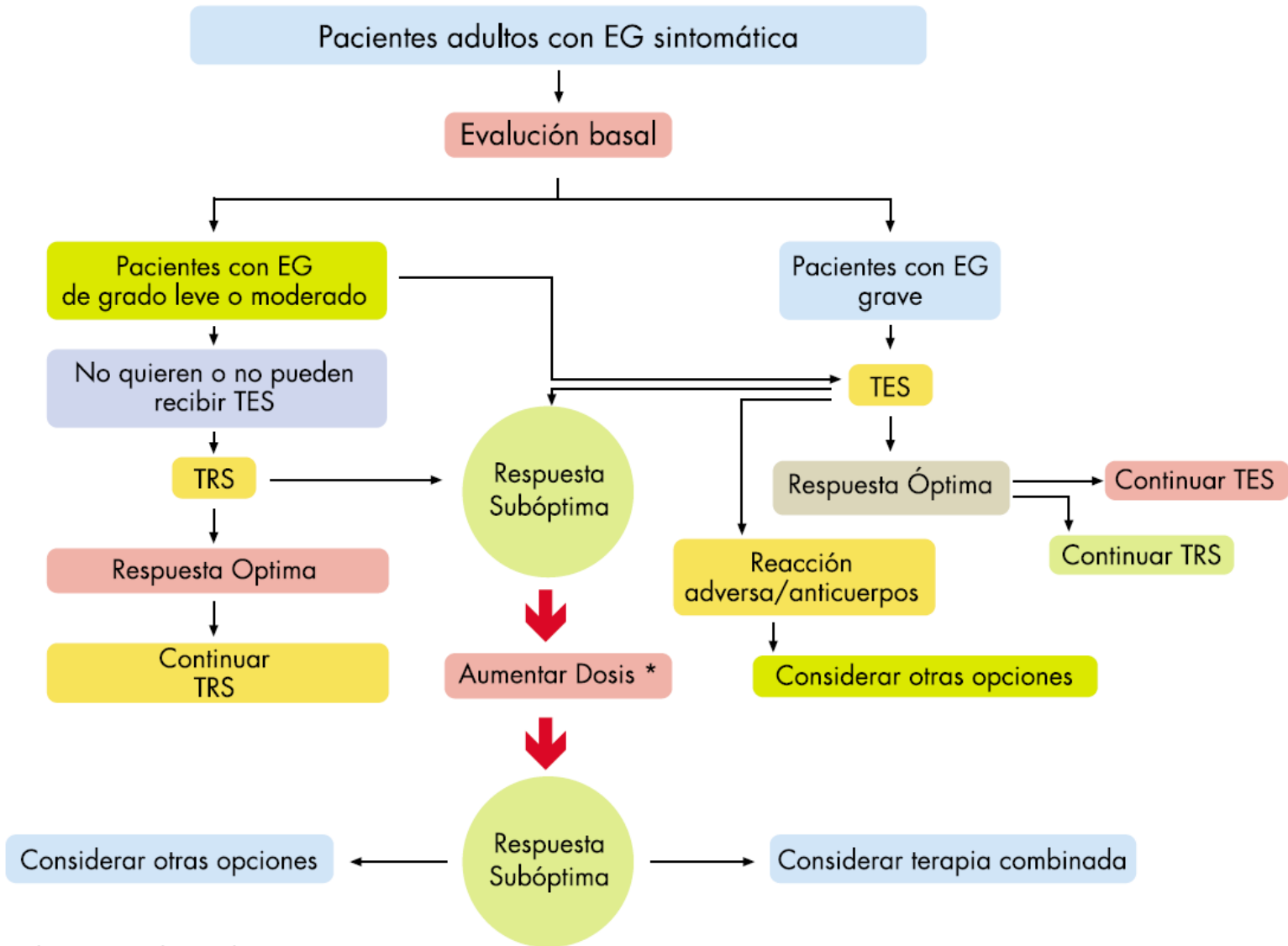
Progresivamente se pueden ir introduciendo los alimentos hasta conseguir una dieta equilibrada en hidratos de carbono.



## 6.2 INDICACIÓN DE TES EN LAS SIGUIENTES SITUACIONES:

---

- Diagnóstico en recién nacido, infancia, adolescencia.
- Antecedentes familiares de hermanos con enfermedad grave.
- Visceromegalias sintomáticas.
- Trombocitopenia y sangrado o plaquetas  $< 20.000/\text{mm}^3$ .
- Anemia sintomática.
- Enfermedad pulmonar causada por infiltración por células de Gaucher.
- Enfermedad ósea clínica o radiológica. Episodio de dolor óseo agudo .
- Pacientes con co-morbilidades graves como:
  1. Tratamiento con quimioterapia.
  2. Condiciones que sitúan al paciente en riesgo de sangrado, (p.e. cirrosis, cirugía mayor).
- Embarazadas.
- Déficit de factores de la coagulación.



\* Solamente en el caso de TES

# Objetivos del tratamiento

■ Los objetivos de la terapia de reemplazo enzimático deben ser:

- ✓ Normalizar los niveles de hemoglobina.
- ✓ Mejorar el recuento de plaquetas alcanzando niveles seguros (no asociados con aumento del Riesgo de padecer hemorragias).
- ✓ Reducir la visceromegalia hasta un nivel en el que ya no provoque síntomas.
- ✓ Prevenir la necesidad de una esplenectomía.
- ✓ Prevenir las crisis óseas y las fracturas.
- ✓ Promover un crecimiento óptimo.

## 7.5 DEFINICIÓN DE RESPUESTA EN PACIENTES CON EG TIPO I

### **Óptima**

Alcanzar al menos 5 de los 6 criterios de respuesta definidos en el apartado anterior a los 4 años de tratamiento (debe estar incluido el punto 5).

### **Subóptima**

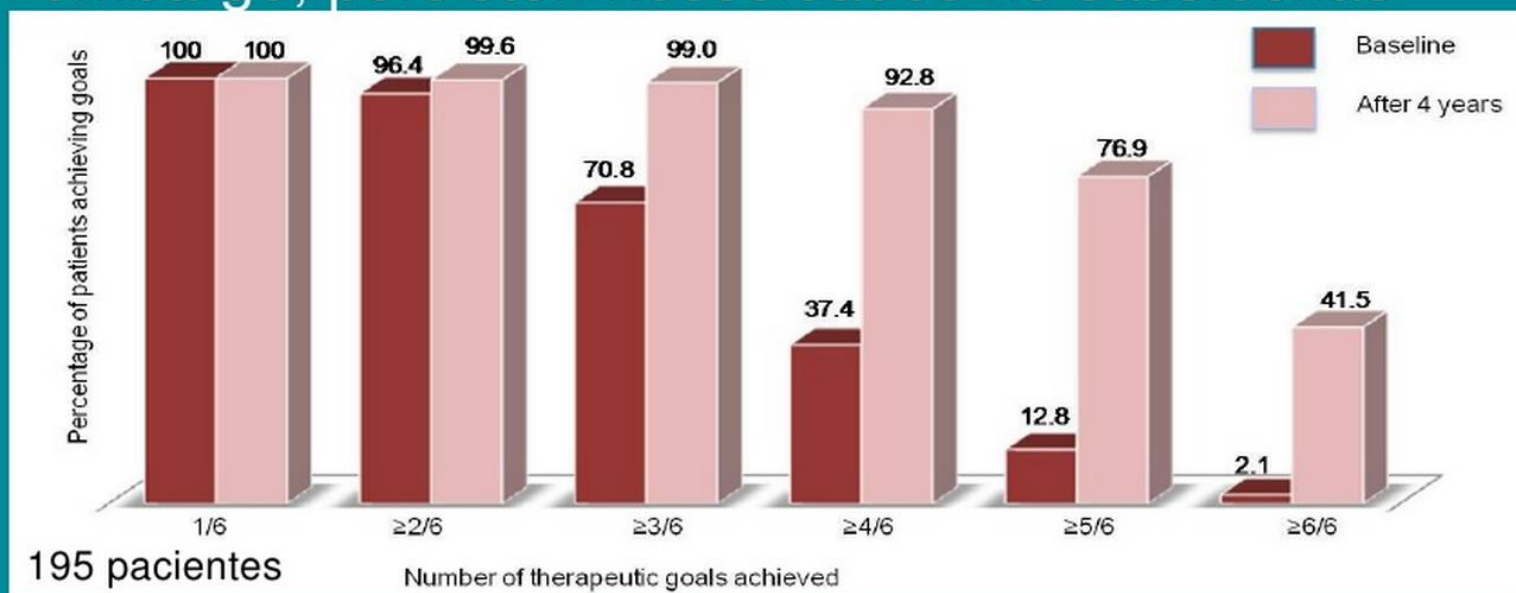
Alcanzar solamente 3-4 de los 6 criterios de respuesta definidos en el apartado anterior a los 4 años de tratamiento.

### **No respuesta**

Alcanzar 2 o menos criterios de respuesta a los 4 años de tratamiento.

Durante dos décadas de tratamiento enzimático hemos comprobado el beneficio que proporciona a muchos pacientes.

Sin embargo, persisten necesidades no satisfechas

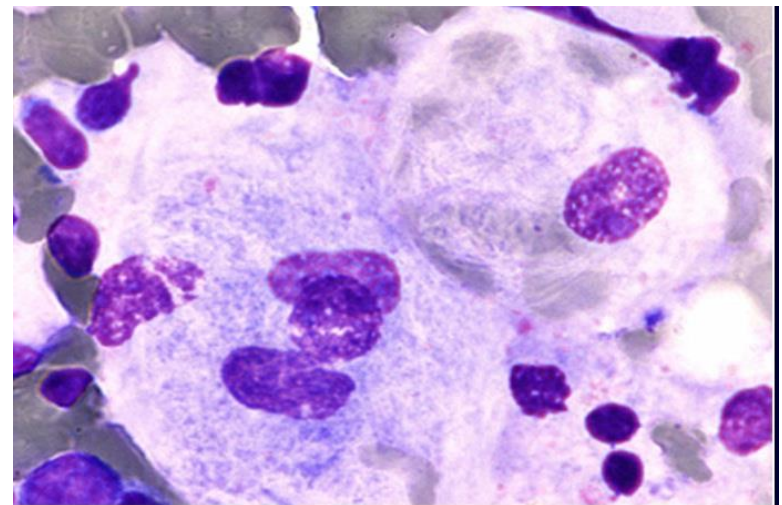
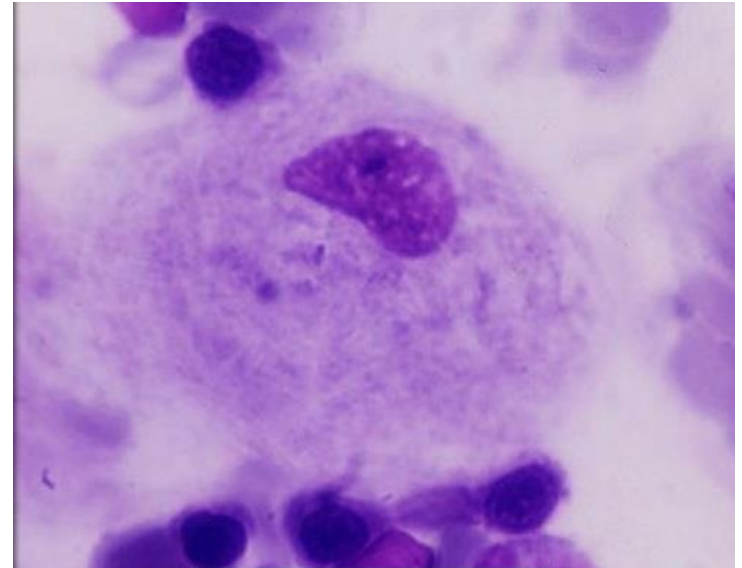


# Caso Clínico

- **ECOCARDIOGRAMA:** Sin hallazgos significativos.
- **DENSITOMETRÍA ÓSEA.**
  - Columna: DMO: 0,95; T-score: -2,3; Z-score: -2,2.  
Cuello fémur: DMO: 0,75; T-score: -2,6; Z-score: -2,2.
  - Conclusión: Estudio compatible con **osteopenia** en el momento actual que afecta al **hueso trabecular y compacto**.
  - Riesgo de sufrir fractura moderadamente elevado.

# Médula ósea

- **ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA.**
  - Médula ósea normo-hipercelular con presencia de megacariocitos tromboformadores.
  - Serie mieloide y eritroide adecuadamente representadas en todos los estadios madurativos.
  - Presencia de células de gran tamaño con núcleo pequeño, excéntrico y citoplasma de aspecto apergaminado compatibles con células de Gaucher.
  - **JC: Infiltración por células de Gaucher.**



# Diagnóstico

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

- **ACTIVIDADES ENZIMÁTICAS:**
  - **Beta-glucosidasa ácida: 0,55 nmol/mg prot.h**  
(5% de una muestra control, en rango de AFECTO DE enfermedad de Gaucher).
  - Quitotriosidasa: 8.950 nM/ml.h.
  - Biomarcador CCL18: pendiente.



# Diagnóstico

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

- **ANÁLISIS MOLECULAR:**
  - Gen de la Quitotriosidasa: negativo para la duplicación de 24pb.
  - Gen de la GBA: **N370S heterocigoto**; L444P negativo; **84GG heterocigoto**.

# Diagnóstico

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

- Estos resultados confirman que el paciente está **AFECTO** de una **enfermedad de Gaucher**.  
**Genotipo heterocigoto para [N370S]+[84GG]**.
- El paciente tiene una enfermedad de Gaucher con las dos mutaciones más frecuentes en población judía de origen Ashkenazí.
- **En España es el segundo en el Registro español de enfermedad de Gaucher que tiene este genotipo**

## 5. EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD

CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER SEGÚN ÍNDICE DE GRAVEDAD DE ZIMRAN (1992)

EG Leve: 1-10  
 EG Moderado: 11-25  
 EG Grave:  $\geq 26$

Variables	Puntuación
<b>Citopenias</b>	
No esplenectomizado	1
Esplenectomizado	1
Leucopenia	1
Anemia	1
Trombocitopenia	1
<b>Esplenomegalia</b>	
No	0
Mínima	1
Moderada	2
Masiva	3
<b>Esplenectomía</b>	3
<b>Hepatomegalia</b>	
No	0
Mínima	1
Moderada	2
Masiva	3
<b>Enzimas hepáticas</b>	
Normales	0
Alguna elevada	1
Todas elevadas	2
<b>Signos clínicos de hepatopatía</b>	4
<b>Afectación del Sistema Nervioso Central (SNC)</b>	20
<b>Afectación de otros órganos</b>	4
<b>Afectación ósea por Rx convencional (escoger 1 por categoría)</b>	
<b>Objetiva</b>	
No signos ni síntomas	0
Signos radiológicos	1
<b>Subjetiva</b>	
No dolor	0
Dolor ocasional moderado	1
Dolor crónico	3
<b>Fracturas</b>	
Posttraumática	1
Necrosis avascular o fractura patológica	5

- Total: 19 puntos:
- Enfermedad de Gaucher moderada

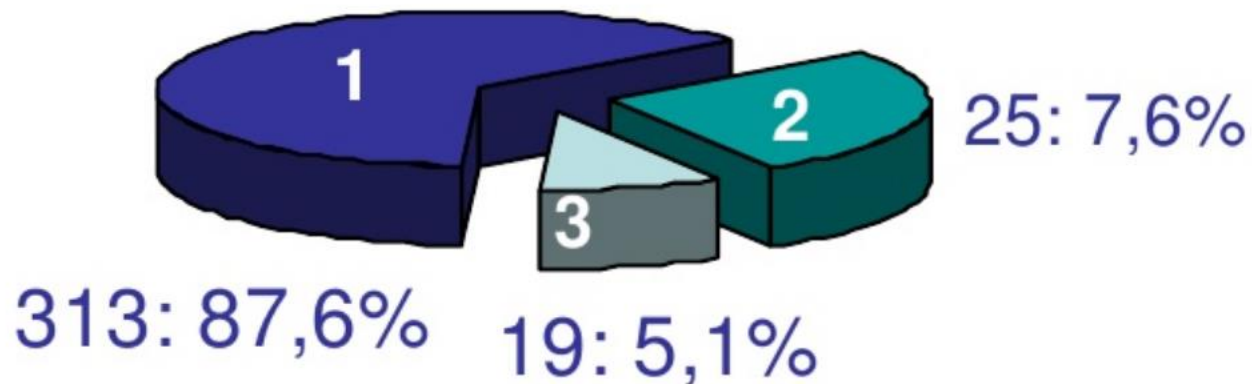
# Evolución y tratamiento

- Envío a Medicina Interna del Hospital de Poniente para:
  - Finalizar estudio diagnóstico.
  - Inicio y control evolutivo del tratamiento con imiglucerasa o velaglucerasa.

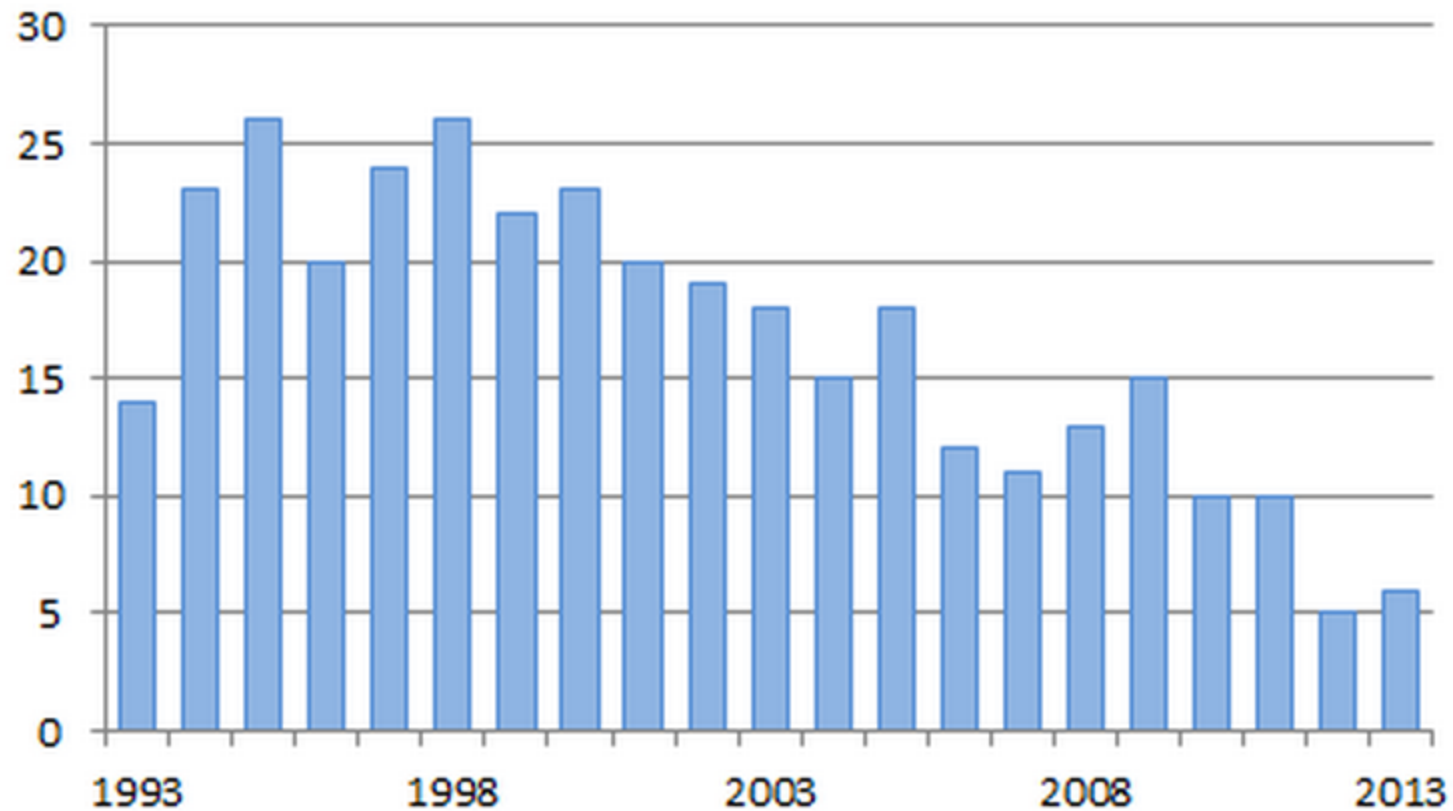
# Enfermedad de Gaucher en España

De la información recogida en el Registro Español de la Enfermedad, conocemos que de los 357 casos registrados desde 1993

## Tipos



# Enfermedad de Gaucher en España



## » Registro Nacional de Afectados

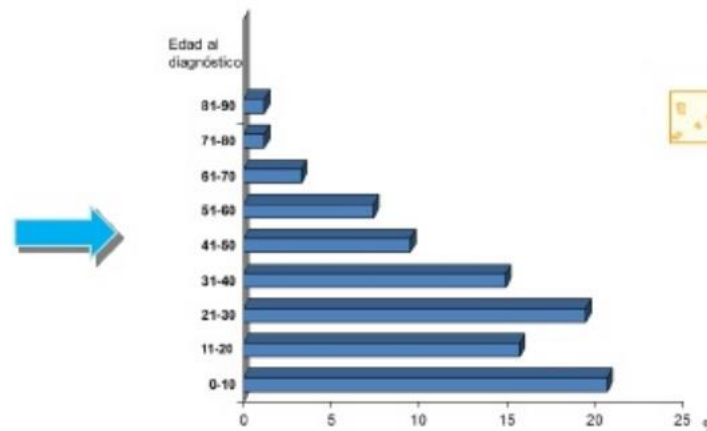
En el momento actual se dispone de información de 373 pacientes y 1400 familiares pertenecientes a 273 familias españolas, recogidos desde 1993.

La distribución de casos por comunidades autónomas hasta la actualidad es la siguiente:

Comunidad autónoma	Nº de afectados	%
Andalucía	78	20,9%
Aragón	28	7,5%
Asturias	8	2,1%
Baleares	2	0,5%
Canarias	14	3,8%
Cantabria	2	0,5%
Castilla-La Mancha	5	1,3%
Castilla y León	23	6,2%
Cataluña	54	14,5%
Extremadura	13	3,5%
Galicia	18	4,8%
La Rioja	4	1,1%
Madrid	47	12,6%
Murcia	11	2,9%
Navarra	0	0,00%
País Vasco	8	2,1%
Valencia	51	13,7%
<b>España</b>	<b>373</b>	<b>100%</b>

# MAPA DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS, GENETICAS DE LA EG EN PENINSULA IBERICA

Periodo de estudio: 1993-2010



Edad media al diagnóstico  $26.3 \pm 19.8$  a

Género: mujer 47.74 %, varón: 47.98%

Vivos: 90.4 % (tipo 1); 31.0% (tipo 3); 0% (tipo 2)





RESEARCH

Open Access

## Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula

Pilar Giraldo<sup>1,2,3,8\*</sup>, Pilar Alfonso<sup>1,2</sup>, Pilar Irún<sup>1,2</sup>, Laura Gort<sup>1,3</sup>, Amparo Chabás<sup>1,3</sup>, Lluïsa Vilageliu<sup>1,4</sup>, Daniel Grinberg<sup>1,4</sup>, Clara M Sá Miranda<sup>5</sup> and Miguel Pocovi<sup>1,2,6,7</sup>

- **436 pacientes** de la península Ibérica (España y Portugal).
- **Prevalencia: 1/149.000.**
- **Tipo 1: 88,3%**; tipo 2: 6,7%; tipo 3: 5%.
- **Severidad: Leve: 72,7%**; Moderada: 25,5%; grave: 1,7%.
- Semiología:
  - Anemia: 56%; trombopenia: 55%
  - Enfermedad ósea: 62%.
  - Hepatomegalia: 68%
- Se identificaron **69 alelos mutantes**
  - **5 mutaciones supusieron el 75% del total.**
- El 58,7% recibieron TES y 12% miglistat

**Table 1 GBA genotype distribution in type 1 GD**

Genotype	Frequency	Percent
N370S/L444P	117	31.6
N370S/N370S	62	16.8
N370S/c.84insG	10	2.7
G377S/D409H	10	2.7
N370S/G202R	9	2.4
N370S/c.1263_1317del55	8	2.2
N370S/R120W	6	1.6
N370S/G195W	5	1.3
N370S/Rec. all gene	5	1.3
N370S/RecNcil	5	1.3
N370S/T134P	5	1.3
N396I/N396T	5	1.3
G377S/G377S	4	1.1
N370S/G377S	4	1.1
N370S/N396T	4	1.1
N370S/R47X	4	1.1
N370S/RecTL	4	1.1
.....	..	..

**Table 1 GBA genotype distribution in type 1 GD**  
(Continued)

N370S/(N188S;E326K)	3	< 1
N370S/P391L	3	< 1
N370S/R163X	3	< 1
N370S/R257X	3	< 1
N370S/R463C	3	< 1
N370S/(c.-203)A > G/V54-2a > g]	3	< 1
N370S/c.500insT	3	< 1
N370S/[E326K;L444P]	2	< 1
N370S/G325W	2	< 1
N370S/V52+1	2	< 1
N370S/M123T	2	< 1
N370S/[RecNcil;c.1263_1317del55]	2	< 1
N370S/V15M	2	< 1
N370S/M191G	2	< 1
N370S/AV(-4)X	2	< 1

**Table 1 GBA genotype distribution in type 1 GD**

Genotype	Frequency	Percent
N370S/L444P	117	31.6
N370S/N370S	62	16.8
N370S/c.84insG	10	2.7
G377S/D409H	10	2.7
N370S/G202R	9	2.4
.....	..	..
L444P/L444P	1	< 1
N370S/G113E	1	< 1
N370S/V55+1 g > t	1	< 1
N370S/M123K	1	< 1
N370S/N188S	1	< 1
N370S/Q169X	1	< 1
N370S/R257Q	1	< 1
N370S/RecTL	4	1.1
N370S/Y313H	4	1.1
N370S/F109V	3	< 1
N370S/L336P	3	< 1
N370S/AV(-4)X	1	< 1
N370S/M184R	1	< 1
N370S/(c.-203)A > G/P182L]	1	< 1
N370S/(c.-203)A > G/P391L]	1	< 1
N370S/c.1097_1098delGC	1	< 1
N370S/c.1451_452delAC	1	< 1
N370S/c.1510_1512delTCT	1	< 1
N370S/c.708delC	1	< 1
N370S/c.838delT	1	< 1
R496H/R496H	1	< 1
unknown/unknown	2	< 1
[E326K;L444P]/unknown	1	< 1
N370S/unknown	22	5.9
Total	370	

# Coste del tratamiento

## RESULTADOS

**56 Congreso Nacional SEFH** SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA  
+ ENCUENTRO IBEROAMERICANO DE FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

Pac	Previo a individualización posológica			Individualización posológica		
	UI/mes	UI/año	Coste/año	UI/mes	UI/año	Coste/año
1	6000	72000	274.287	6400	76800	292.573
2	5600	67200	256.001	5600	67200	256.001
3	2000	24000	91.429	1200	14400	54.857
4	8000	96000	365.716	2400	28800	109.715
5	6400	76800	292.573	6400	76800	292.573
6	6000	72000	274.287	2400	28800	109.715
7	1600	19200	73.143	1200	14400	54.857
<b>Coste total año</b>			<b>1.627.439</b>	<b>1.170.293</b>		

**Entre los 250.000 y 350.000 €/año/paciente**



# Enfermedades raras

## Complejo Hospitalario Torrecárdenas

- No hay en el CH ninguna Unidad de referencia autonómica ni nacional.
- Pérdida de oportunidad del hospital (recursos, financiación, docencia, investigación).
- Necesidad de acuerdos interunidades en las transiciones asistenciales (pediatría-especialidades de adultos) y tratamiento-cuidados que incluyan varias especialidades.
- **Conveniencia de organizar un grupo de trabajo con profesionales interesados en el tema que plantee el abordaje de los retos que propone la atención a los pacientes con EG del CH, coordinado por la Dirección del Hospital.**



Rare Disease Day  
EURORDIS  
Rare Diseases Europe



**Día Mundial de las Enfermedades Raras**  
“Convivir con una enfermedad rara: Hay un gesto que lo cambia todo”

## Pack de Información General

28 DE FEBRERO DÍA MUNDIAL DE LAS ENFERMEDADES Raras



**HAY UN GESTO QUE LO CAMBIA TODO**

3 MILLONES DE PERSONAS TIENEN UNA ENFERMEDAD RARA EN ESPAÑA  
PINTATE UNA LÍNEA VERDE Y SUBE TU FOTO CON EL HASHTAG #HAZLASVISIBLES



MÁS INFORMACIÓN EN [WWW.ENFERMEDADES-RARAS.ORG](http://WWW.ENFERMEDADES-RARAS.ORG)

2006 – Una semana Única para millones de personas únicas



2007-2008 – Haz tu parte por las enfermedades raras



2009 – Somos más de 3 millones y aún así estamos solos



2010 – Las ER, una prioridad social y sanitaria



2011 – Por la igualdad de oportunidades para las ER



2012 – Vacúnate contra la Indiferencia



2013 – Enfermedades Raras, más frecuentes de lo que imaginas



2014 – Educar en Enfermedades Raras, una materia de todos

