

# Enfermedad de Gaucher



**Ramiro Núñez**  
**H. Virgen del Rocío. Sevilla**

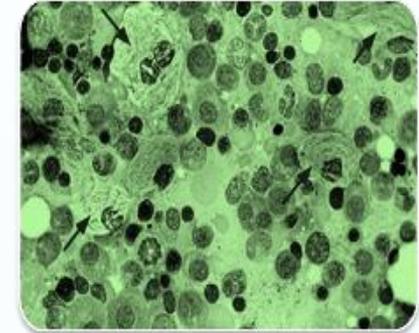
# Perspectiva histórica

---

1882, Philippe Gaucher describió la enfermedad por primera vez en un paciente con hipertrofia del bazo



Gaucher describió igualmente el aspecto inusual de las células afectadas (grandes y espumosas)



1964, se demuestra que la etiología consiste en el déficit de una enzima



1920, descripción del tipo 2  
1959, descripción del tipo 3  
Percepción de los aspectos neuropáticos

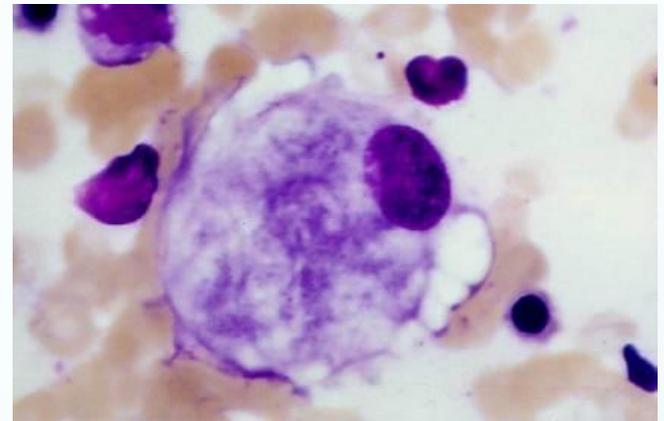


1901, Nathan Brill observó la naturaleza hereditaria autosómica recesiva de la enfermedad

# La enfermedad de Gaucher: enfermedad de almacenamiento lisosómico

---

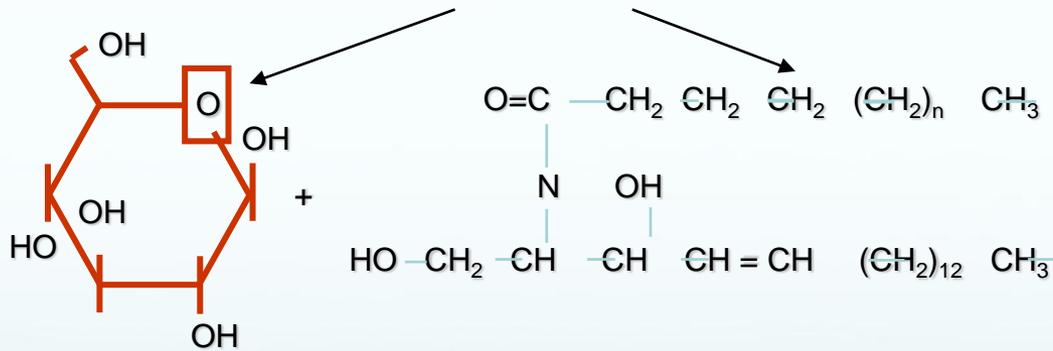
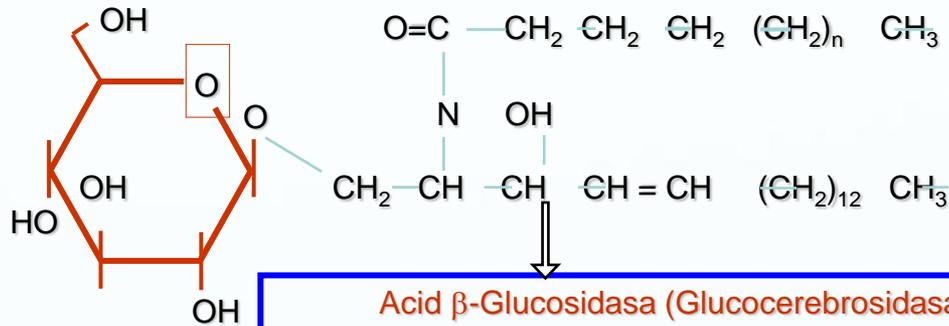
- Déficit de la enzima lisosómica **glucocerebrosidasa ácida**.
- Actividad insuficiente de la enzima: acumulación de **glucocerebrósido (glucosilceramida)** en los macrófagos.
- Enfermedad universal, con distinta prevalencia
  - 1:100.000 en población general.
  - 1:850 en judíos Ashkenasi.



Aspirado de médula ósea: 'célula de Gaucher'

*Glucosil*

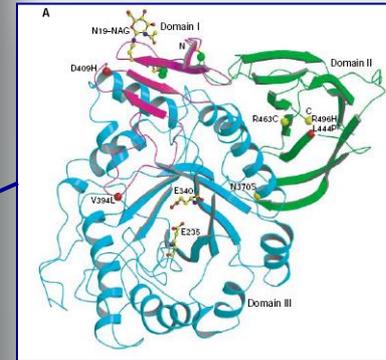
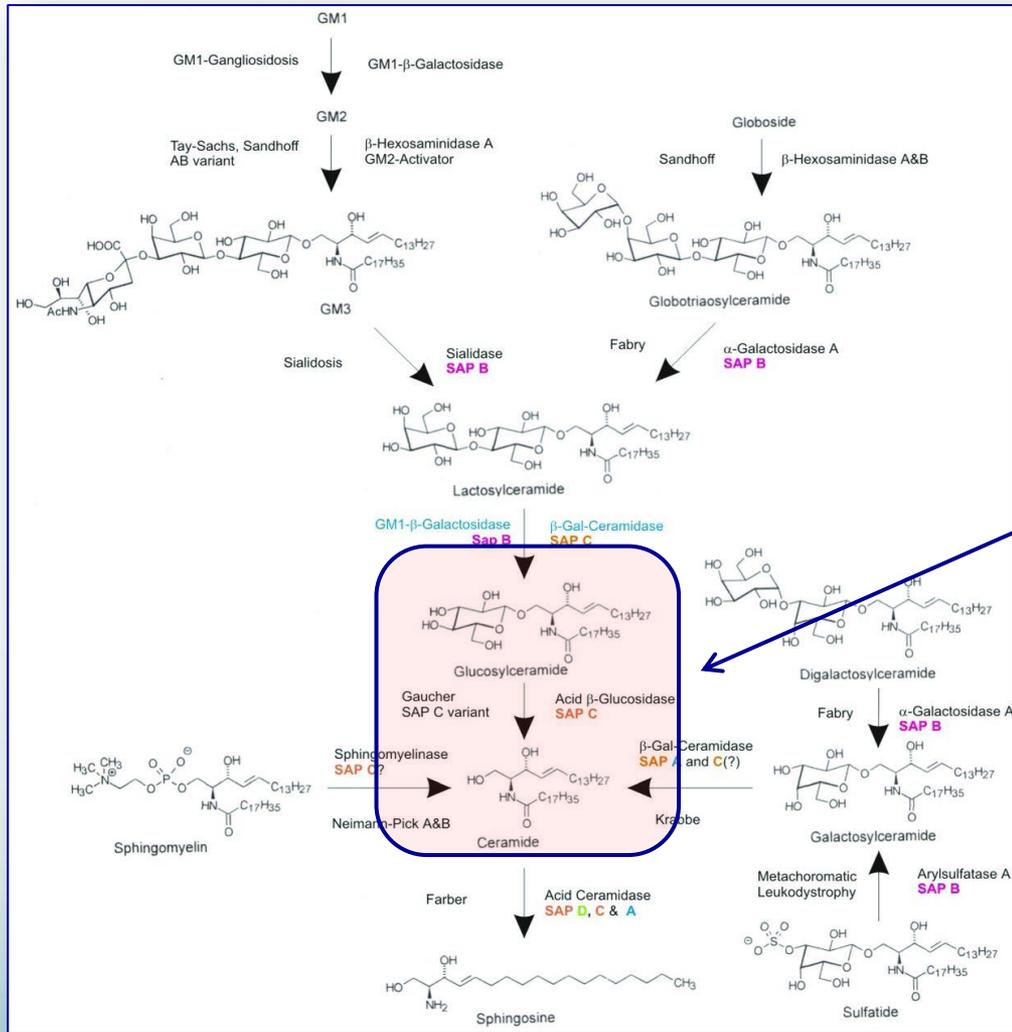
*Ceramida*



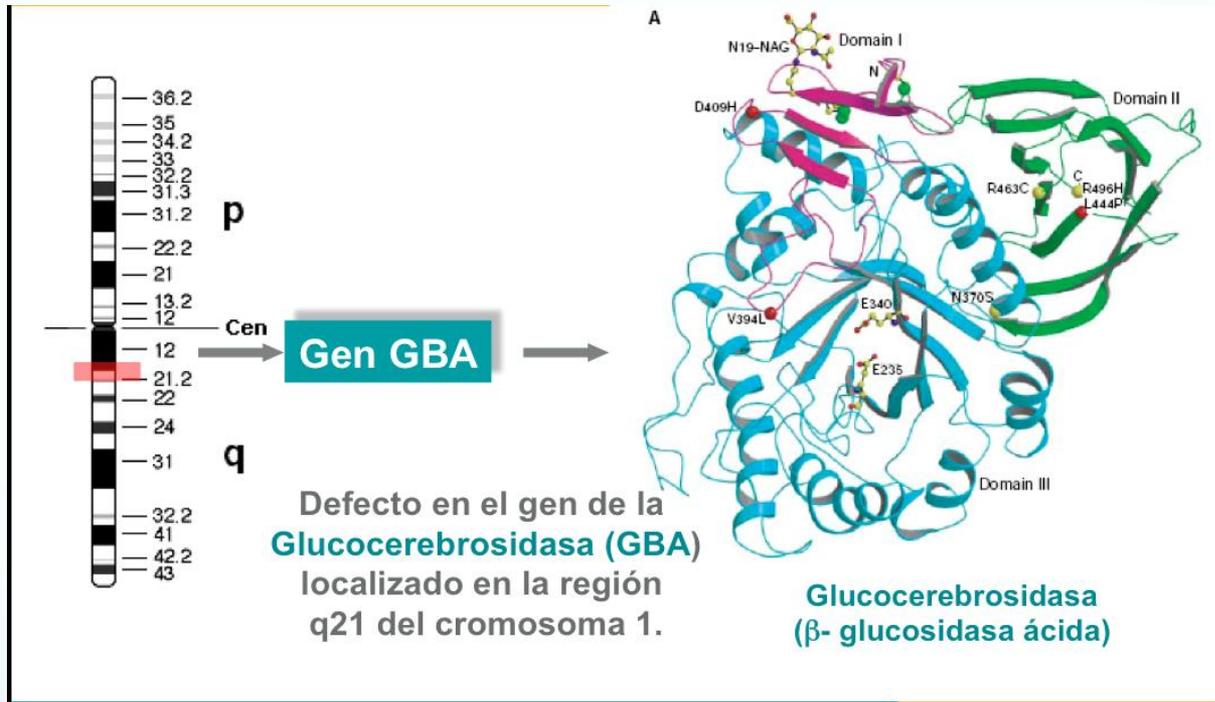
*Glucosa*

*Ceramida*

# Glico esfingolípido: vía de degradación lisosomal



# Enfermedad de Gaucher



Autosómica recesiva, definida por la presencia de dos alelos mutantes en el gen de la GBA, ubicado en la región q21 del cromosoma 1

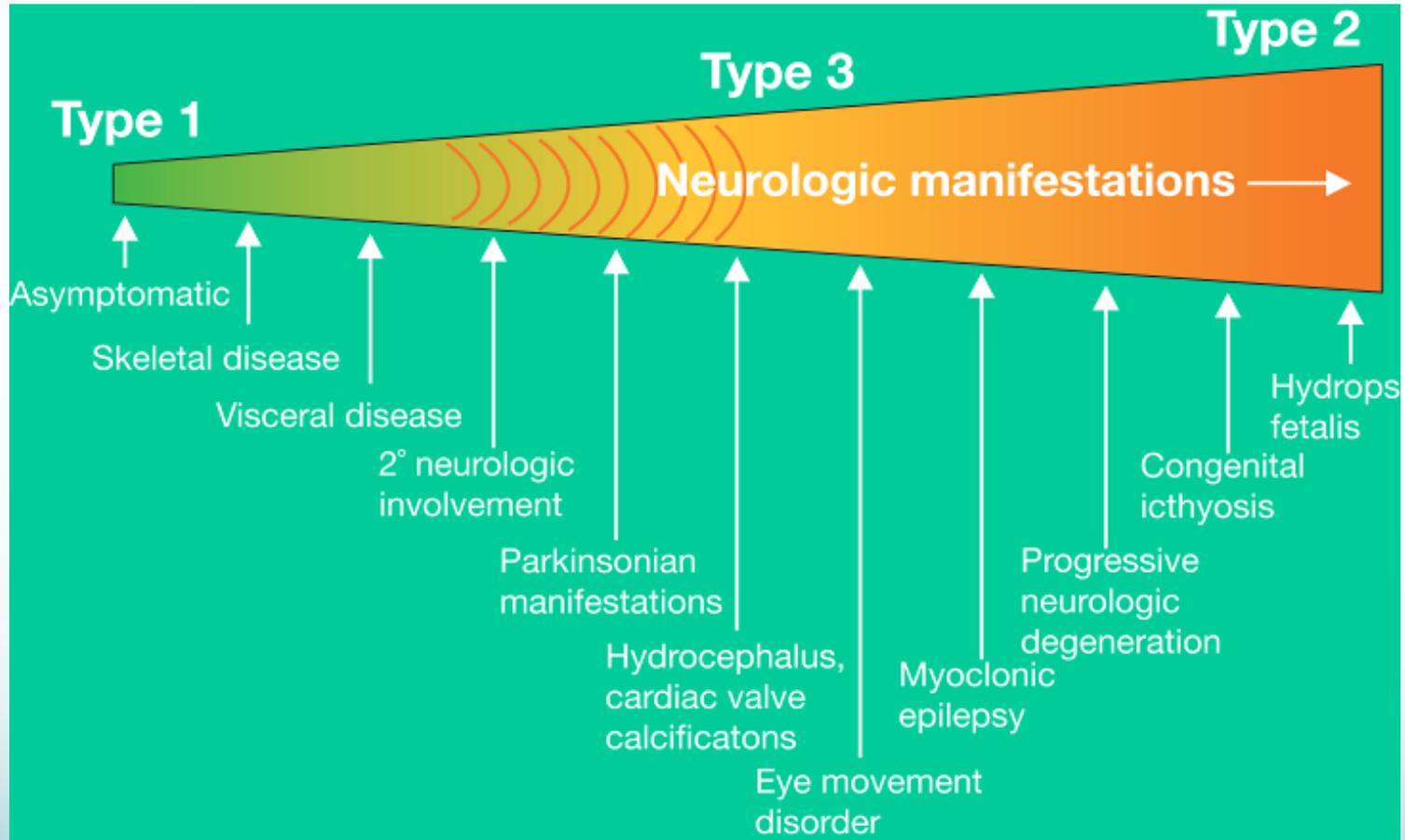
Mutaciones: 340 (mayo/15: [www.hgmd.org](http://www.hgmd.org))

# Tipos de enfermedad de Gaucher

---

Tipo	Mutaciones asociadas	Afectación neurológica	Inicio	Supervivencia
Tipo 1 (92% de casos)	N370S (53%) ¿Efecto protector?	No	Infancia/ Edad adulta 1:100.000	Variable
Tipo 2 (1% de casos)	L444P homocigoto	Muy grave. SNC	Infancia	≤2 años
Tipo 3 (7% de casos)	L444P	Grave afectación SNC	Infancia/ adolescencia	2 <sup>a</sup> a 4 <sup>a</sup> décadas

# Manifestaciones clínicas de EG

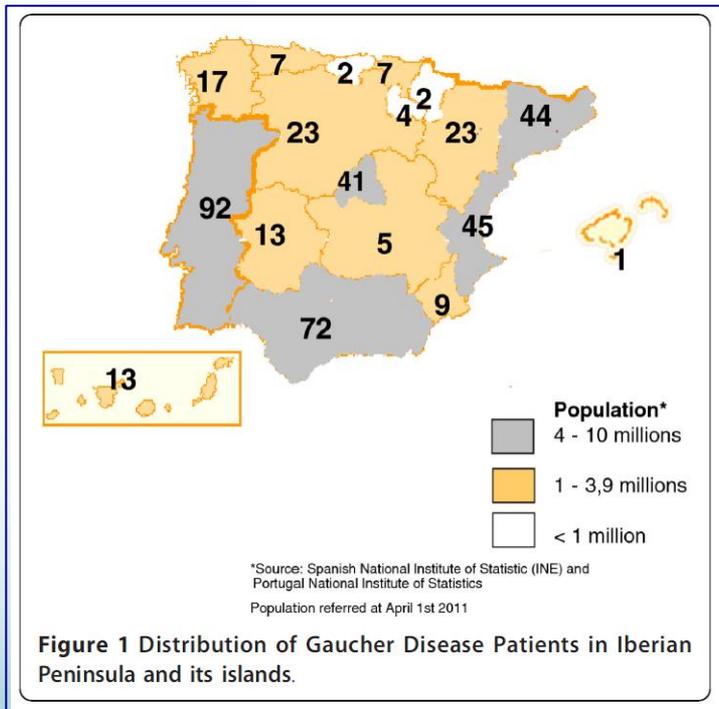


**RESEARCH**

**Open Access**

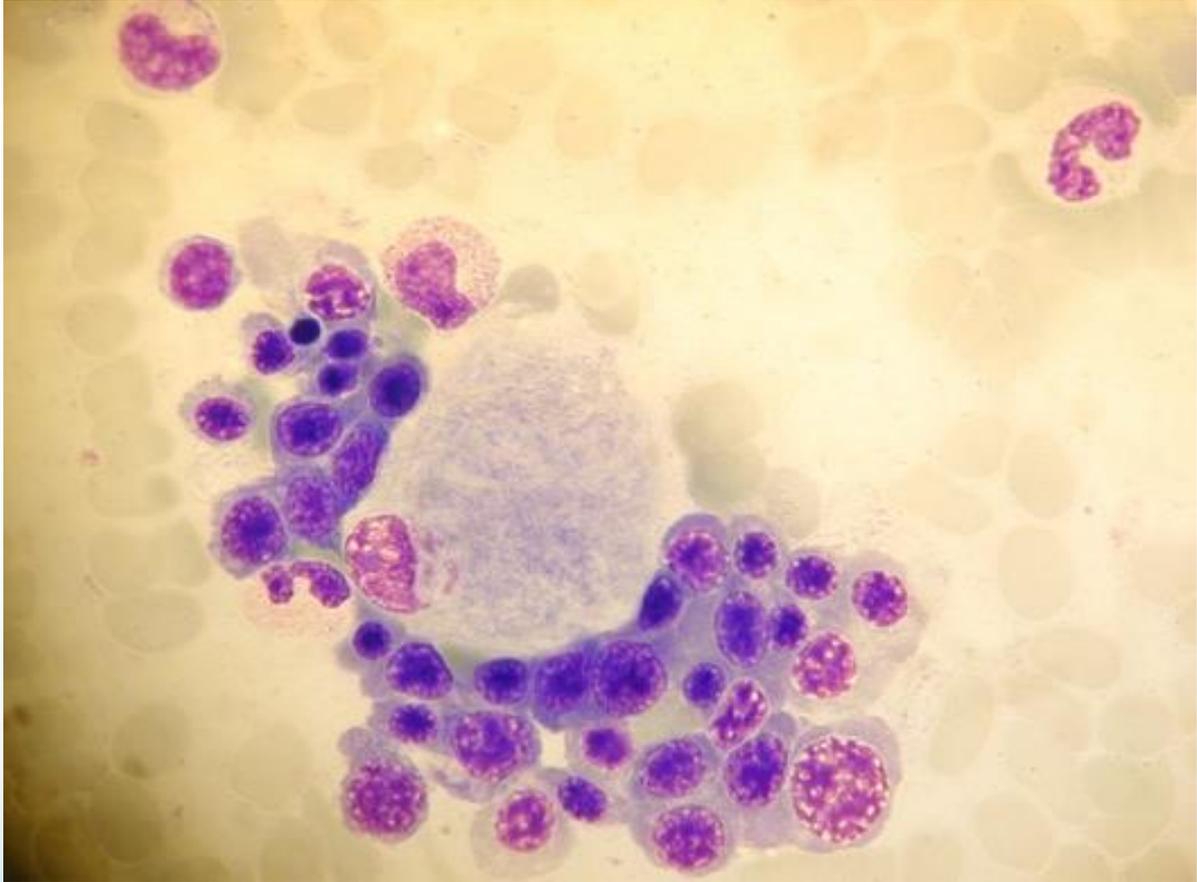
# Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula

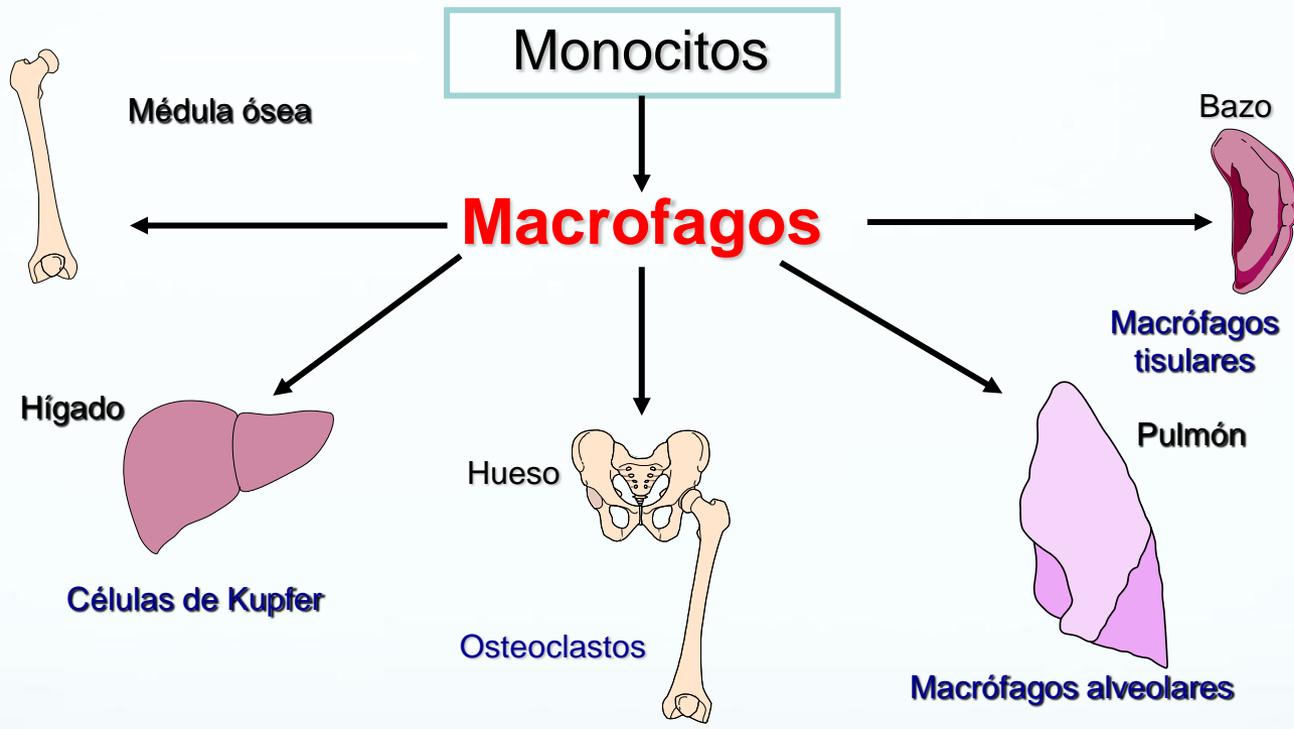
Pilar Giraldo<sup>1,2,3,8\*</sup>, Pilar Alfonso<sup>1,2</sup>, Pilar Irún<sup>1,2</sup>, Laura Gort<sup>1,3</sup>, Amparo Chabás<sup>1,3</sup>, Lluïsa Vilageliu<sup>1,4</sup>, Daniel Grinberg<sup>1,4</sup>, Clara M Sá Miranda<sup>5</sup> and Miguel Pocovi<sup>1,2,6,7</sup>



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/RecNcll	5	1.3
N370S/T154I	5	1.3
N396T/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
N370S/Y313H	4	1.1

Prevalencia: 1/149.000 habitantes  
 88.3% tipo 1  
 6.7% tipo 2  
 5.0% tipo 3





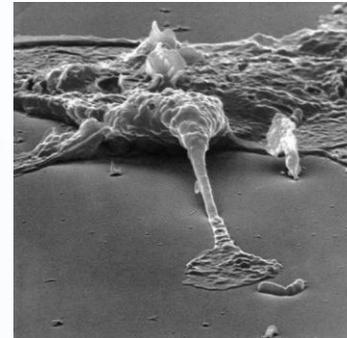
Acúmulo de macrófagos cargados de lípidos en bazo, hígado, médula ósea y hueso



Respuesta inflamatoria

# Enfermedad de Gaucher. Fisiopatología

Activación macrófagos: proceso inflamatorio adicional

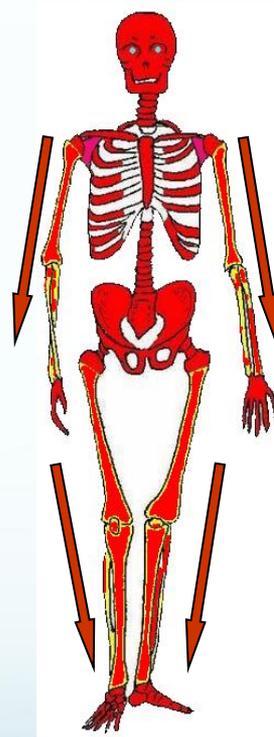


Cytokine	Change in GD	Ref. no.
IL-1 $\beta$	Increased (S) increased (mRNA)	[9,13]
IL-1-receptor antagonist	Increased (S)	[13]
Non-membrane-bound IL-2 receptor	Increased (S)	[13]
IL-6	Increased (S) normal (mRNA)	[9,13]
IL-8	Increased (S,MSC) normal (mRNA)	[11,13]
IL-10	Decreased (S)	[10]
IL-18	Increased (S)	[9]
Tumour necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	Increased (S)	[12]
Macrophage-colony stimulating factor (M-CSF)	Increased (S)	[9]
Prostaglandin E2	Increased (MSC)	[11,12]
CCL-2	Increased (MSC)	[14]
COX-2	Increased (MSC)	[14]

# Enfermedad de Gaucher. Fisiopatología

---

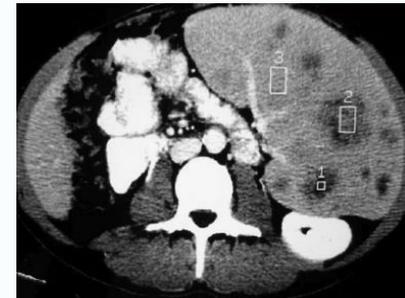
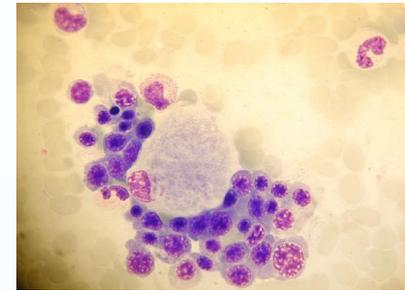
- Acúmulo de glucocerebrosido: organomegalias
- Anomalías hematológicas: ocupación de la médula ósea.
- Cambios óseos: patogénesis compleja.
  - Expansión centrífuga de la medula ósea roja: columna, pelvis, diáfisis fémur y húmero.
  - Alteración de la vascularidad periférica y la presión: trombosis e infartos.
    - Crisis óseas, necrosis avascular, adelgazamiento de la cortical.
  - Desequilibrio formación-resorción ósea.

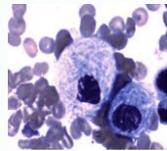


# Enfermedad de Gaucher. Clínica

---

- Las manifestaciones más frecuentes:
  - Hepatoesplenomegalia (85%)
  - Trombocitopenia (68%)
  - Anemia (38%)
  - Patología ósea (83%)
  - Patología pulmonar (HP)
- Manifestaciones infrecuentes
  - Miocardiopatía restrictiva, insuficiencia valvular
  - Neoplasias: MM
  - Parkinson
  - Afectación renal





**INFILTRACIÓN MEDULAR**



**DESMINERALIZACIÓN**

**ALTERACIONES REMODELACIÓN**

**COMPLICACIONES**

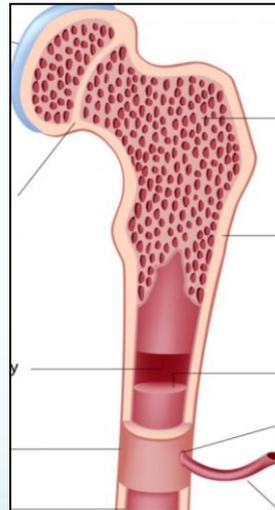
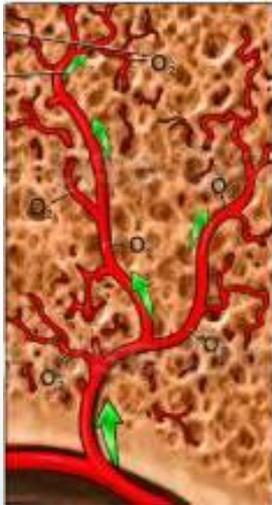


**ISQUEMIA MEDULAR/INFARTO**

**“CRISIS ÓSEA”**

**OSTEOMIELITIS**

**FRACTURA**



# Deformidad en matraz Erlenmeyer

---

- Frecuente: 43-59%
- No patognomónica.
- Fallo remodelado óseo. Pérdida de la concavidad di-metafisaria
- Se localiza de forma simétrica en los extremos distales de fémures y proximales de tibias.



# Infartos óseos

---

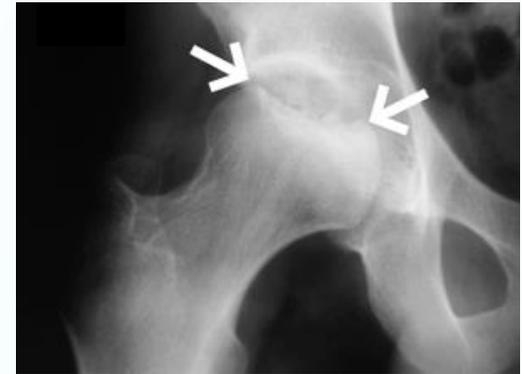
- Sintomatología variable. Episodios agudos de dolor intenso (crisis óseas).
- Fiebre y leucocitosis.
- Suele requerir inmovilización y analgesia basada en opiáceos.
- Estrés metabólico (embarazo): riesgo aumentado
- Con frecuencia, seguidas de fracturas, necrosis y daño óseo irreversible.



# Osteonecrosis

---

- Necrosis avascular.
- Cabeza femoral, húmero proximal y cuerpos vertebrales.
- Irreversible. Frecuente necesidad de IQ.
- Espenectomía: ¿factor de riesgo?
- Relacionados con la isquemia post-infarto.



# Retraso crecimiento

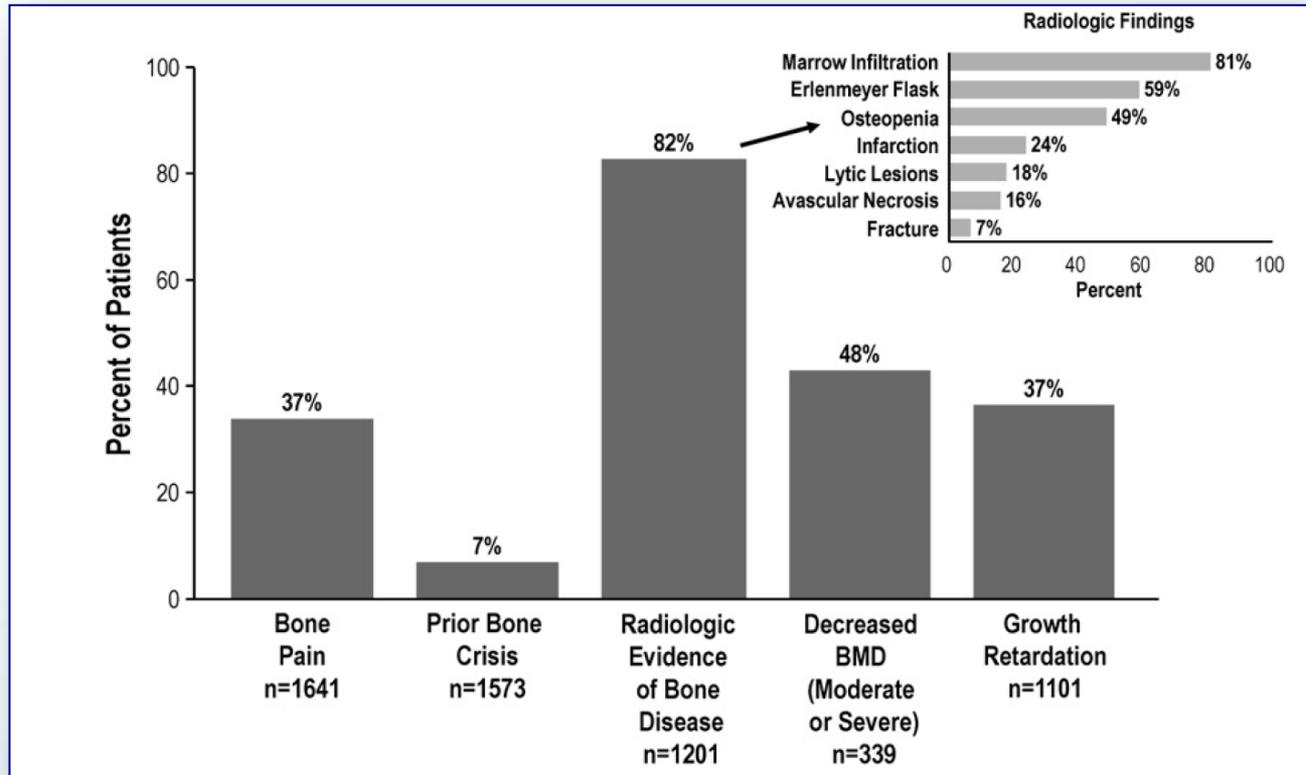
---

- ICGG Gaucher Registry: 887 pacientes pediátricos.
- Manifestaciones esqueléticas similares a adultos
  - Alteraciones radiológicas: 81%
  - Crisis óseas: 9%
- Retraso en el crecimiento: 34-42%
- Recuperación completa con terapia enzimática.



**Importancia de tratamiento precoz**

# Patología ósea



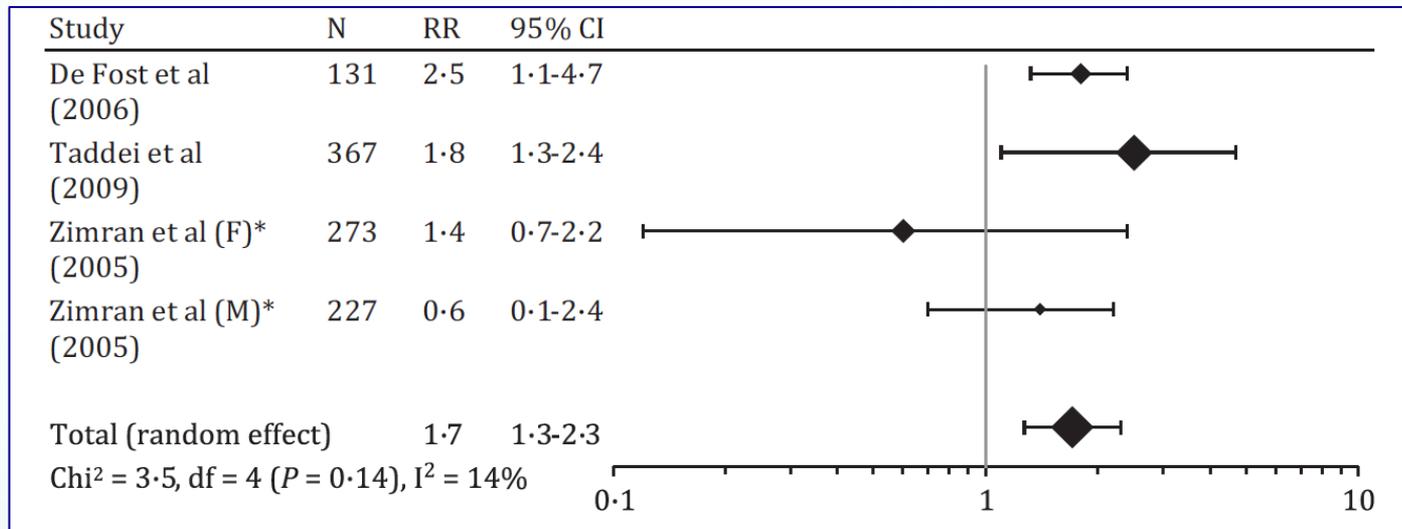
Manifestaciones óseas en pacientes con EG tipo 1 pre-tratamiento (Gaucher Registry Annual Report 2010).



## Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature

British Journal of Haematology, 2013, 161, 832–842

### Todos las neoplasias



**Resultado global: RR 1.70 (1.27–2.31)**

**Mieloma**



**RR: 25-51.1**

# Enfermedad de Gaucher. Parkinsonismo

---

- Riesgo 20 veces mayor.
- Mutaciones específicas (portadores) más prevalentes.
- Edad joven, respuesta incompleta a L-dopa, mayor frecuencia en hombres.



# Enfermedad de Gaucher. Pruebas diagnósticas

---

- “Prueba clave”: **actividad insuficiente de la glucocerebrosidasa**  
Cribaje: muestra de SP en **gota seca**.  
Estudio definitivo: puede utilizar cualquier fuente de **células nucleadas**, aunque las más frecuentes son los leucocitos de sangre periférica o cultivos de fibroblastos de la piel.
- En individuos afectados, la actividad de glucocerebrosidasa en leucocitos de sangre periférica es 0–15% de la actividad normal.
- Las pruebas enzimáticas del estado de portador con leucocitos de sangre periférica tienen 20–30% de falsos negativos y positivos.
- Secuenciación de gen. Diagnóstico familiar, detección de portadores.

# Enfermedad de Gaucher. Marcadores de laboratorio

---

**Quitotriosidasa:** marcador de la estimulación del macrófago

- Aumentada 300-600 veces en pacientes sintomáticos con EG.
- Los niveles plasmáticos reflejan la carga de células de almacenamiento en el organismo.
- Desciende con el tratamiento de reposición enzimática.
- Su actividad es ausente en 6-8% de pacientes que tienen una mutación en el gen de la quitotriosidasa.

**Otros marcadores:**

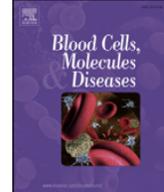
- CCL18: Biomarcador alternativo de células de Gaucher.
- Enzima convertora de la angiotensina.
- Fosfatasa ácido resistente a tartrato.
- Ferritina.



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

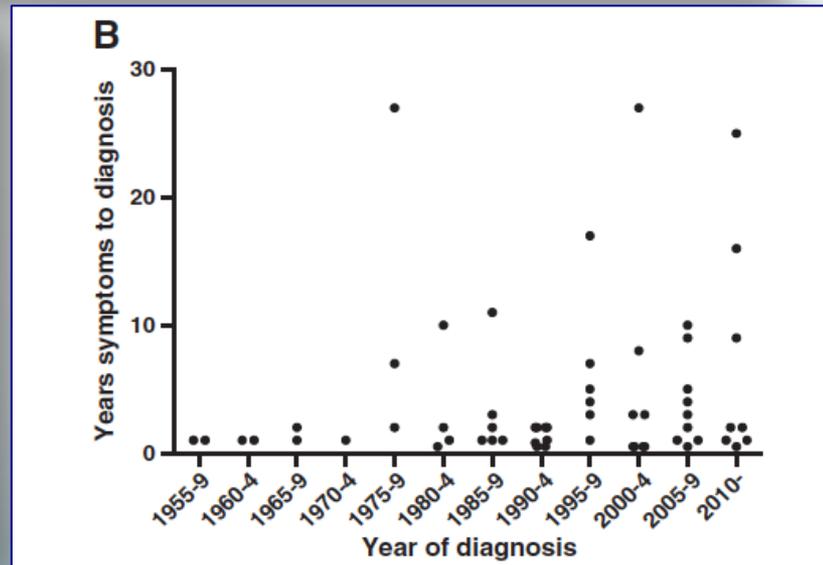
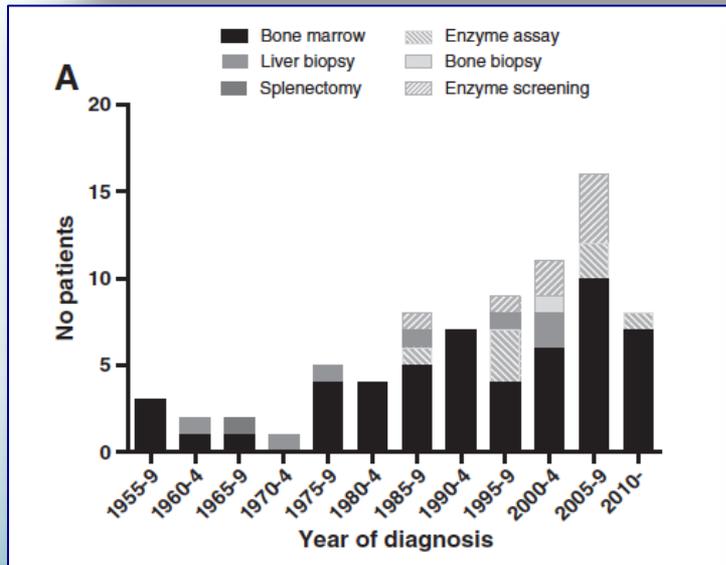
## Blood Cells, Molecules and Diseases

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/bcmd](http://www.elsevier.com/locate/bcmd)



### Diagnosing Gaucher disease: An on-going need for increased awareness amongst haematologists

A.S. Thomas, A.B. Mehta, D.A. Hughes \*



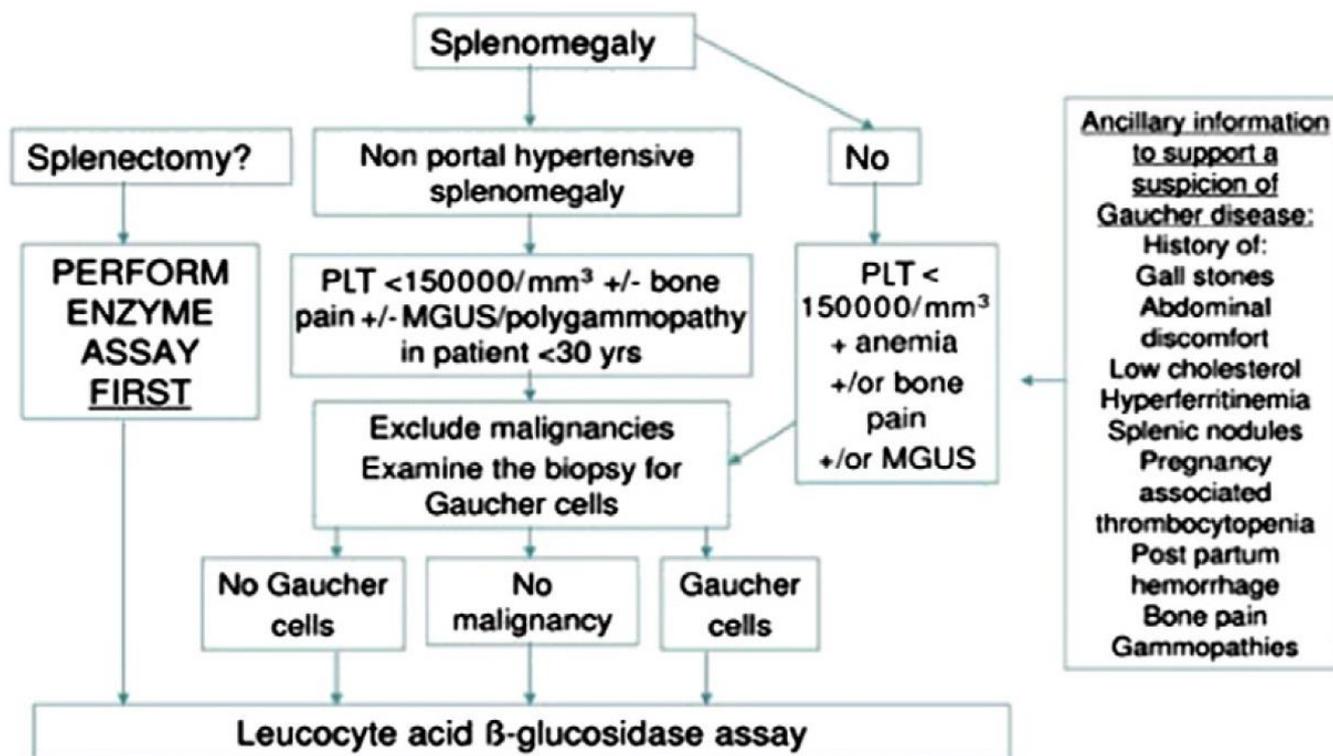
Review Article

## Gaucher disease: A diagnostic challenge for internists

Elena Cassinerio <sup>a,\*</sup>, Giovanna Graziadei <sup>a</sup>, Erika Poggiali <sup>b</sup>



E. Cassinerio et al. 2014 117–124



# Enfermedad de Gaucher. Tratamiento

---



# Enfermedad de Gaucher. Tratamiento

---

## Tratamiento Enzimático Sustitutivo

- Imiglucerasa (Cerezyme®) y Velaglucerasa- $\alpha$  (VPRIV®).
  - Infusión intravenosa, durante 2 horas
  - El tratamiento se repite cada 2-4 semanas.
  - 30-60 U/kg.
  - Bien tolerados. Dolor en el lugar de inyección, producción de anticuerpos (hasta en el 25 %, no neutralizantes), cefaleas de mediana intensidad, fiebre, parestesias, taquicardia, rash cutáneo.
  - Tto crónico.

# Enfermedad de Gaucher. Tratamiento

---

## Tratamiento reductor de sustrato

- Miglustat (Zavesca, Miglustat Accord 100 mg)
  - Iminoazúcar obtenido de la raíz de la morera.
  - Reducción de la síntesis glucosilceramida en el organismo.
  - Indicado: enfermedad leve-moderada y TES no adecuado.
  - Vía oral.
  - Efectos adversos: temblor fino en manos, reacciones alérgicas e intolerancia g-i (reducción de lácteos).
  - 100-300 mg vo/día.

# Enfermedad de Gaucher. Objetivos

Umbrales para los objetivos terapéuticos de la Herramienta MAP		
Dominio terapéutico	Parámetro*	
	Adultos	Niños La edad pediátrica se define como $\leq 18$ años
Anemia	12 (g/dl) para varones adultos 11 para mujeres adultas	11 (g/dl) para niños $\leq 18$ años
Trombocitopenia	120 ( $10^9/l$ )	120 ( $10^9/l$ )
Esplenomegalia	8 s	8 s
Hepatomegalia	1,5 h	1,5 h
Dolor óseo en las últimas 24 horas	EVA=1	EVA=1
Densidad mineral ósea	Z=0 es decir, alcanzar una densidad mineral ósea normal	Z=0
Calidad de vida (QoL)	70	70
Pacientes pediátricos: crecimiento		Percentil parental medio

# Enfermedad de Gaucher. . Patología multidisciplinaria

---





Muchas gracias



# ¿Qué novedades ha habido en las optimización del TES de la EG?.

AJH Educational Material

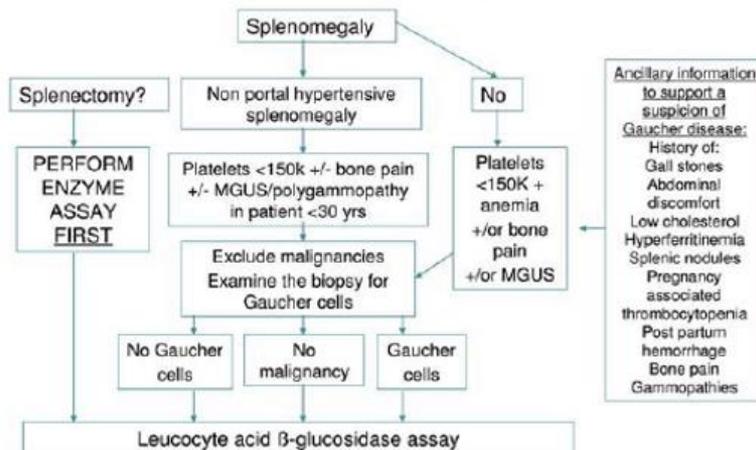
Consensus Conference

## A reappraisal of Gaucher disease—Diagnosis and disease management algorithms

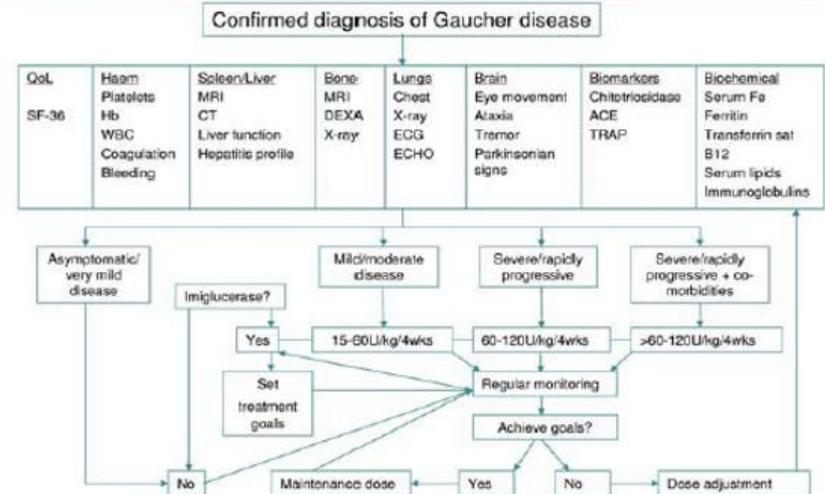
Pramod K. Mistry,<sup>1\*</sup> Maria Domenica Cappellini,<sup>2</sup> Elena Lukina,<sup>3</sup> Hayri Özsan,<sup>4</sup> Sara Mach Pascual,<sup>5</sup> Hanna Rosenbaum,<sup>6</sup> Maria Helena Solano,<sup>7</sup> Zachary Spigelman,<sup>8,9</sup> Jesús Villarrubia,<sup>10</sup>

### Diagnosis in individuals of non-Ashkenazi Jewish origin

Gaucher disease ~1: 40,000-100,000; Hematologic malignancies ~40:100,000



### Baseline assessment and treatment

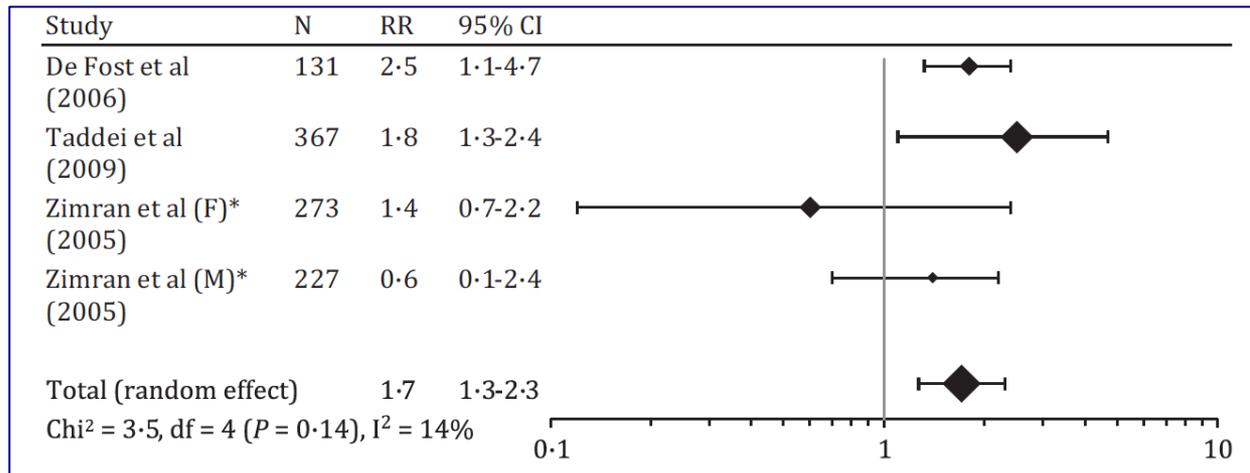




## Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature

British Journal of Haematology, 2013, 161, 832–842

### Todos las neoplasias



**Resultado global: RR 1.70 (1.27–2.31)**

**MM y/o amiloidosis**



**RR: 25-51.1**

ARCHIVO INICIO INSERTAR DISEÑO DE PÁGINA FÓRMULAS DATOS REVISAR VISTA

Ramiro Nuñez Vazquez

Normal Ver salt. Diseño Vistas  
Pág. de página personalizadas Vistas de libro

Regla  Barra de fórmulas  Líneas de cuadrícula  Títulos

Zoom 100% Ampliar selección

Nueva ventana Organizar todo Inmovilizar

Dividir Ocultar Mostrar

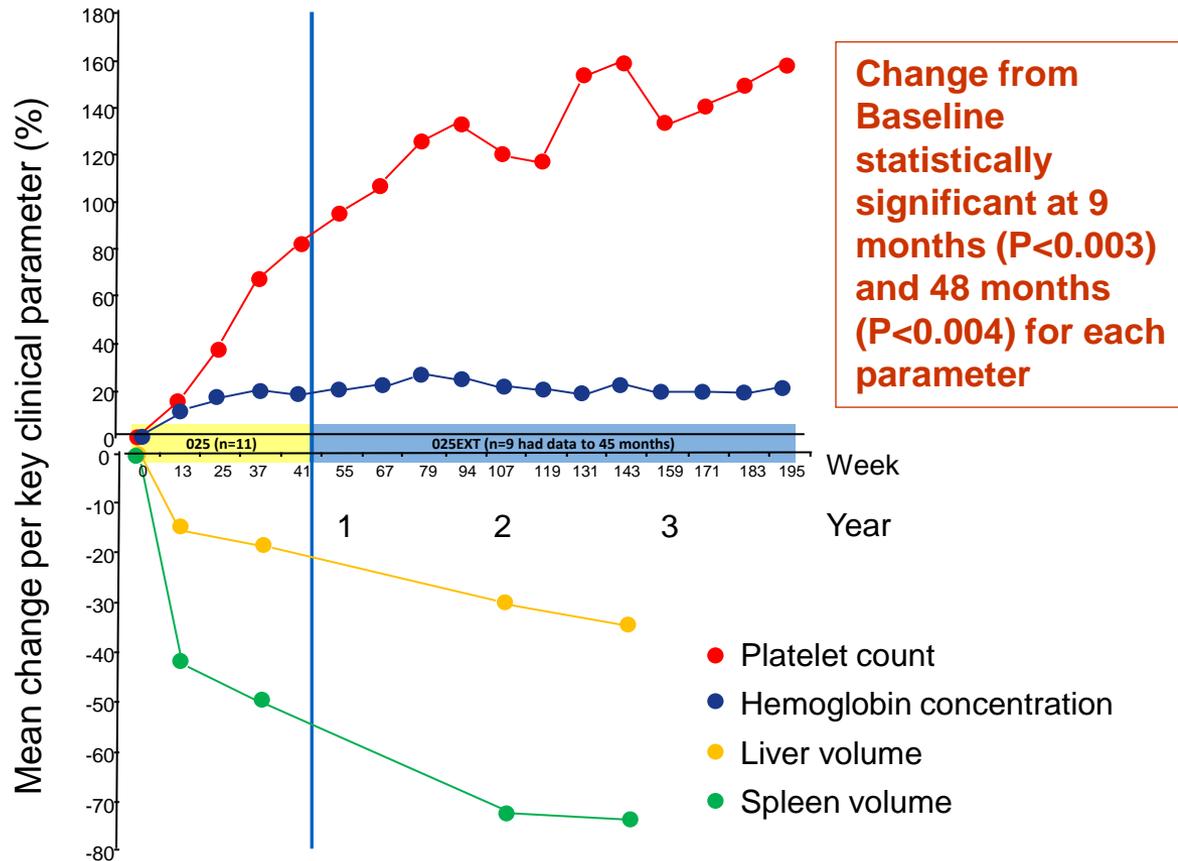
Ver en paralelo Desplazamiento sincrónico Restablecer posición de la ventana

Cambiar ventanas Macros

B3 : X ✓ fx 28/04/1977

	A	B	C	D	E	F	G	H
	<u>Iniciales</u>	<u>Fecha N.</u>	<u>Tipo enfermedad</u> (elegir 1, 2 ó 3)	<u>Genotipo</u>	<u>Edad al diagn</u>	<u>Sexo</u> (V: varón; F: mujer)	<u>Tratamiento</u>	<u>Esplenectomía al diagnóstico</u> (elegir: sí o no)
1								
2	IMB	07/09/1981	1	N370S/84GG	4	V	Imiglucerasa (15 d)	SI a los 10 años
3	JAMB	28/04/1977	1	N370S/84GG	8	V	Imiglucerasa (15 d)	Si a los 20 años
4	ERR	25/08/1982	1	N370S/L444P	16	F	Imiglucerasa (15 d)	NO
5	M <sup>o</sup> EGP	06/11/1968	1	N370S/L444P	10	F	No	NO
6	JGP	01/08/1972	1	N370S/L444P	14	V	Imiglucerasa (15 d)	SI a los 25 años
7	MMGP	14/05/1975	1	N770S/L444P	16	F	Miglustat	SI a los 20años
8	JMNN	14/05/1962	1	N370S/84GG	14	V	Imiglucerasa (30 d)	No
9	ANN	14/01/1964	1	N370S/84GG	10	V	Imiglucerasa (30 d)	No
10	MCG	12/01/1957	1	N370S/L444P	26	V	Imiglucerasa (15 d)	NO
11	DCG	21/04/1965	1	N370S/L444P	21	F	Imiglucerasa (15 d)	SI a los 23 años
12	ACP	10/11/1989	1	N370S/G195W	7	V	Imiglucerasa (30 d)	NO
13	RMM	07/12/1966	1	N370S/N370S	40	F	Miglustat	NO
14	MJBR	05/08/1982	1	N370S/84GG	24	V	Imiglucerasa (15 d)	NO
15								
16								
17								

## TKT 025 & 025EXT Clinical Trial Results



Zimran A, et al. Blood 2010;115:4651-6.

**Octubre 2003**



**Febrero 2005**



**Dic 2000**

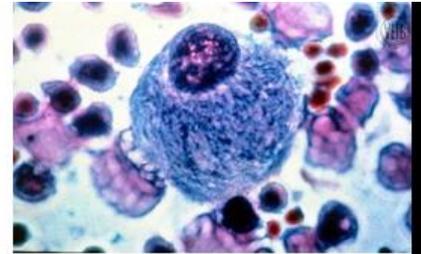


**Febrero 2005**





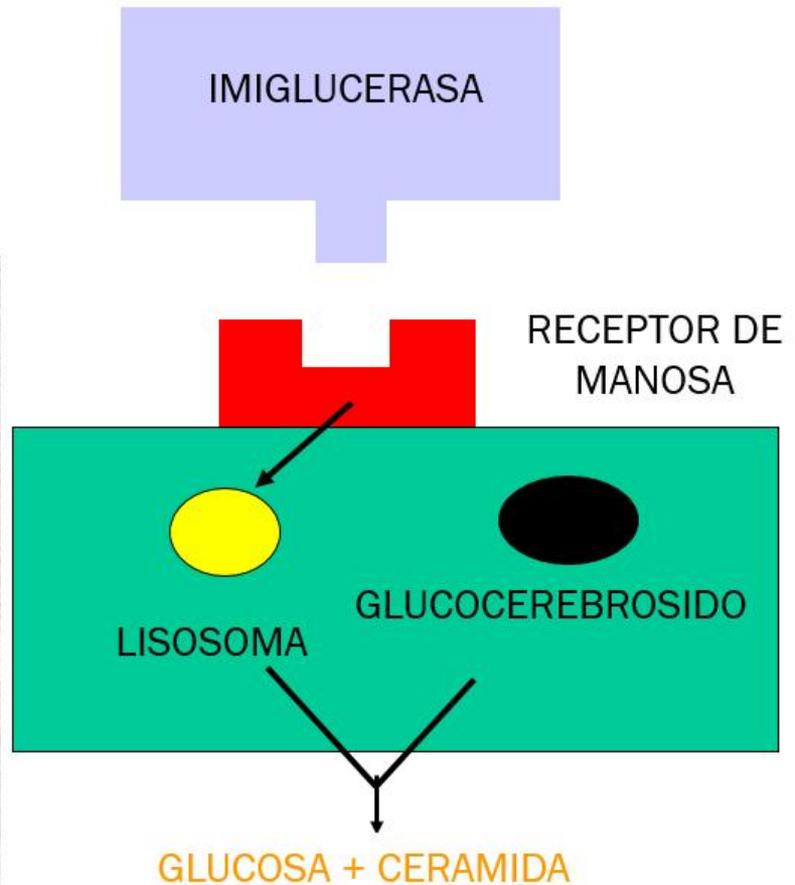
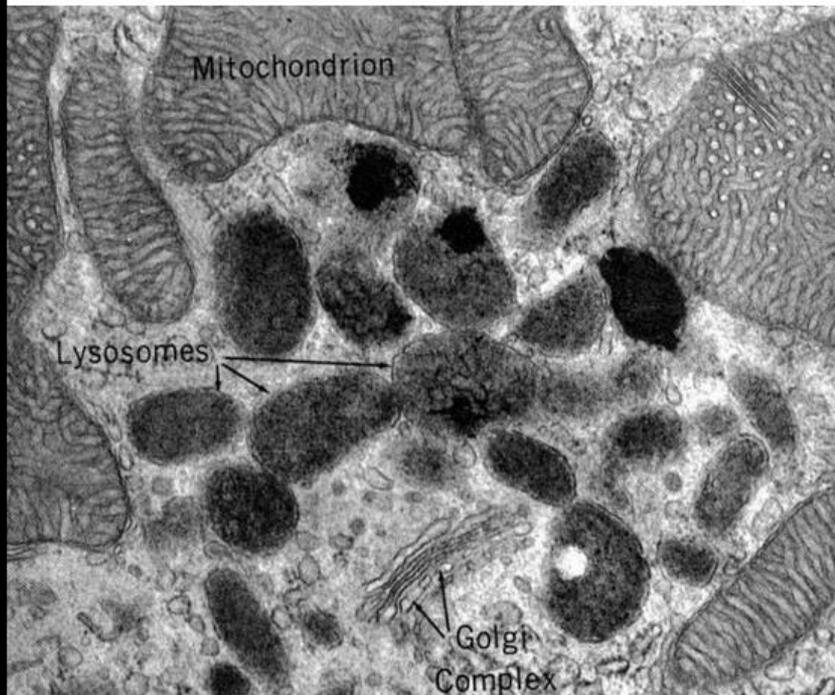
## Conclusiones I.



1. La EG es un trastorno heterogéneo crónico que requiere un plan de tratamiento individualizado.
2. No hay un régimen de tratamiento único que trate adecuadamente a todos los pacientes.
3. El principal desafío en el manejo de estos pacientes es encontrar la dosis óptima: mínima dosis de TES que consiga todos los objetivos terapéuticos.

# TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO.

- *Tratamiento de elección de la EG.*



**Infiltración de Médula ósea (basado en MRI o evaluación escintográfica)**

Ausente/Mínima	0
Leve	1
Intermedia	2
Grave	3

**Deterioro del componente mineral (basado en DEXA o en rayos X de Her-**

Ausente o mínima	0
Leve	1
Intermedia	2
Grave	3

**Osteonecrosis**

No	0
Infarto medular	1
Osteonecrosis	2
Prótesis	3

**Fracturas patológicas**

Ausente	0
Reportada	2

**Concentración de hemoglobina**

> 12g/dl (hombres); > 11,5g/dl (mujeres)	0
Entre 10-12 g/dl	1
Entre 8-9,9 g/dl	2
<8 G/dl* (* ) O necesidad de transfusión sanguínea	3

**Recuento de leucocitos**

>4x10 <sup>9</sup> /l	0
Entre 2,5-4x10 <sup>9</sup> /l	1 a/b
<2,5x10 <sup>9</sup> /l	2 a/b
<1,9x10 <sup>9</sup> /l	3 a/b

**Recuento de plaquetas**

>150x10 <sup>9</sup> l	0
Entre 101-150x10 <sup>9</sup> l	1 a/b
Entre 60-100x10 <sup>9</sup> l	2 a/b
<60x10 <sup>9</sup> l	3 a/b

**Tiempo de sangrado**

< 8 Min	0
> 8 Min	1