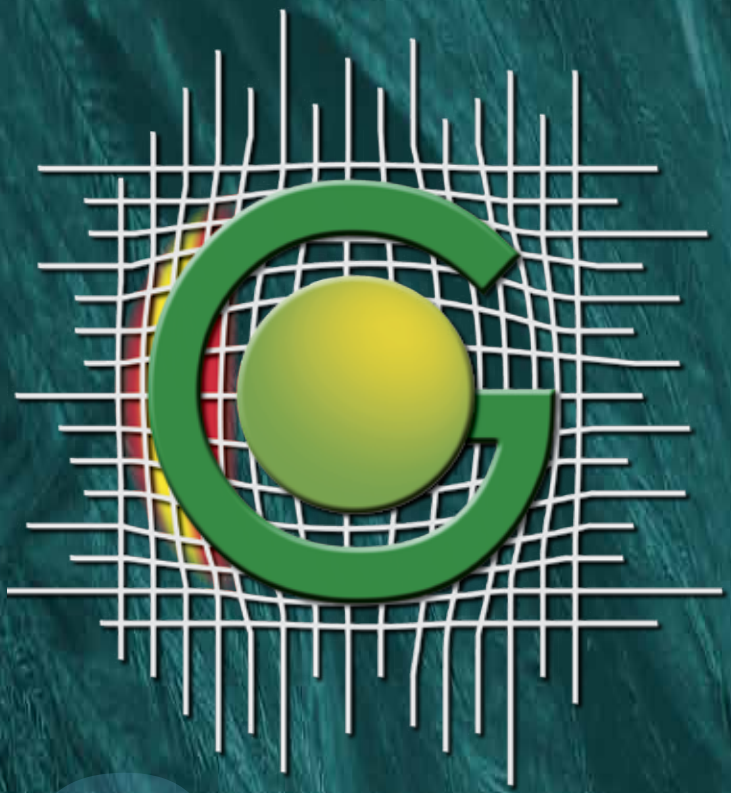
Asociación Española de Enfermos y Familiares de la Enfermedad de Gaucher

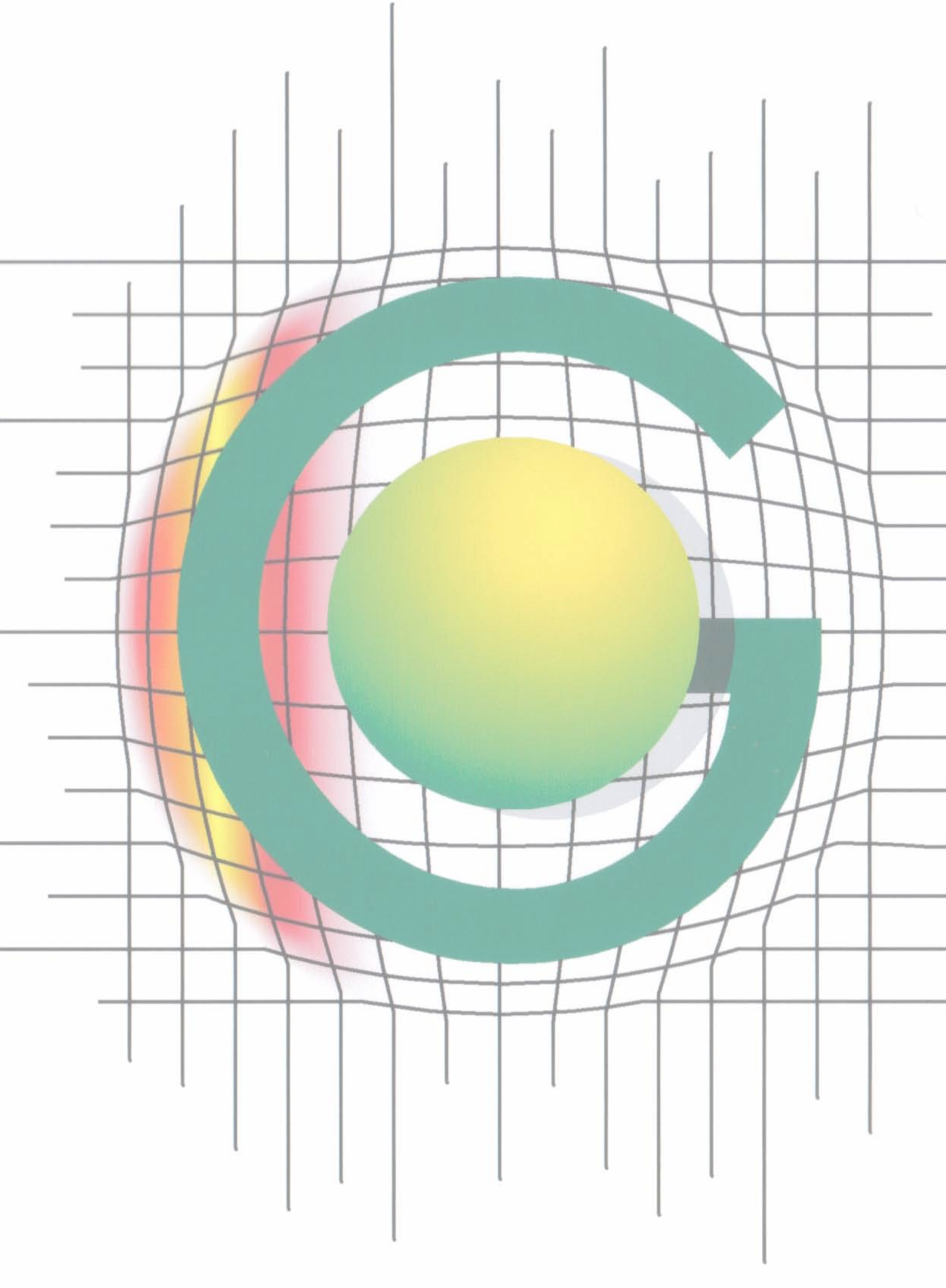
AEEFEG

XVI Reunión Nacional

Madrid, 24 a 26 de octubre de 2014



Gaucher



Asociación Española de Enfermos y Familiares de la ENFERMEDAD de GAUCHER

XVI REUNIÓN ANUAL

Madrid, 24-26 de octubre de 2014

La esplenomegalia y la Enfermedad de Gaucher

Dr. Jesús Villarrubia

Servicio de Hematología Hemoterapia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

La Enfermedad de Gaucher durante la infancia

Dr. Anotinio Baldellou

Departamento de Pediatría. Universidad de Zaragoza.

Enfermedad de Gaucher: ensayos clínicos y nuevas investigaciones

Dra. Pilar Giraldo

Unidad de Investigación traslacional. Hospital Universitario Miguel Servet. CIBER enfermedades raras. CIBERER. Zaragoza

La Enfermedad de Gaucher como factor de riesgo de Enfermedad de Parkinson

Dr. José Luis Capablo

Jefe de Sección de Neurología. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

Resultados del estudio *Mapping* en Enfermedad de Gaucher

Dr. Jordi Pérez López

Inborn Errors of Metabolism and other Rare Deseases. Servicio de de Medicina Interna. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Asamblea General Ordinaria de la AEEFEG

Edición: LM Consulting
Fotos: Cristina Medina
© AEEFEG

Con el patrocinio de:

genzyme A SANOFI COMPANY

Shire

Y la colaboración de:

ACTELION

Saludo del presidente de la AEEFEG

Estimados amigos:

Por fin sale a la luz nuestra revista con todo lo acontecido en la XVI Reunión Anual de la AEEFEG, celebrada en octubre de 2014. En ellas se recogen, como siempre las ponencias –en esta ocasión fueron cinco– y las vivencias del mismo. Espero que sea de vuestro agrado.

Un año más, el encuentro nos ha servido para seguir compartiendo experiencias y, a pesar del recorrido que llevamos, no nos faltan inquietudes y preocupaciones. Así este año, nos hemos encontrado con la noticia de que la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha aprobado un medicamento oral genérico del miglustat, (Zavesca®). Y ya los servicios de Sarmacia de algunos hospitales han sustituido a miglustat por éste, en contra de la opinión de los médicos y sin tener en cuenta a los pacientes.

Éste es un motivo más por el que todos debemos seguir unidos y trabajando día a día, para continuar superando contrariedades como ésta.

Como siempre, quiero agradecer a Genzyme y Sanofi Company y Shire por seguir apoyándonos con su patrocinio, y a Actelion por su colaboración. Por supuesto, nuestra gratitud también se hace extensiva a los ponentes que participaron en nuestra Reunión Anual, cuyos conocimientos y cercanía nos ayudan a conocer cada vez mejor nuestra patología.

Y, cómo no, quiero agredeceros a todos vosotros, el continuo apoyo que nos prestáis. Un saludo,

Fdo.: Serafín Martín

“La esplenomegalia es el signo por el que se llega al diagnóstico de Enfermedad de Gaucher en más del 90% de los casos”

Dr. Jesús Villarrubia. Servicio de Hematología Hemoterapia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

El bazo es uno de los órganos menos conocidos del cuerpo humano, hasta el punto de que existe la falsa creencia de que prácticamente no sirve para nada y que se puede extirpar sin que ello repercuta en el correcto funcionamiento del organismo humano. Pero no es así: el bazo es un órgano sólido parenquimatoso y, lejos de ser un mero tejido de sostén, sus células cumplen una función específica e importante. Desde una perspectiva estrictamente anatómica, puede decirse que se trata de un órgano cuya longitud media es de 12 centímetros y su peso de 200 gramos, aunque su tamaño varía de unas personas a otras. Se ubica por detrás de las costillas 9, 10 y 11 del hipocondrio izquierdo, detrás del estómago y debajo del diafragma, y está sujeto al peritoneo (tejido fibroso que recubre todos los órganos que se encuentran en la cavidad abdominal) por medio de bandas fibrosas. No tiene una relación funcional con el hígado, pero comparte con él el eje fundamental de irrigación, como es la vena cava.

“El bazo”, explica el doctor Jesús Villarrubia, del servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Ramón y Cajal, “tiene varias funciones y es el mayor órgano linfopoyético del organismo, pues contiene aproximadamente el 25% de todos los linfocitos del organismo, un tipo de leucocitos cuya función es la de producir inmunoglobulinas o anticuerpos. También se hallan en él un tercio del total de plaquetas producidas por el organismo. Además, participa en la inmunidad celular y humoral; interviene en la renovación de todas las células, pero especialmente de los glóbulos rojos (hematíes). Y, finalmente, participa en la eliminación de determinado tipo de bacterias. Pero todas estas funciones se pueden ver claramente disminuidas si el bazo está infiltrado por cualquier causa, como es el caso, por ejemplo, de la presencia de células de Gaucher”.

Funciones del bazo

Entre los diferentes tipos de funciones del bazo hay dos que son muy importantes: las hematopoyéticas, entre las que destaca la formación de la sangre y la maduración y destrucción de los glóbulos rojos, y las inmunológicas, pues influye en la inmunidad celular humoral (producción de linfocitos) y la producción de opsoninas, indispensables para la eliminación de bacterias con cápsula. A la vista de estas funciones podría decirse que el ser humano tiene dos bazos: la pulpa roja y la pulpa blanca.

“En relación a la hematopoyesis, es decir la producción de la sangre,”, comenta el especialista del Hospital Universitario Ramón y Cajal, “hay que señalar que en la etapa embrionaria las células sanguíneas empiezan a producirse en los propios va-

"En la Enfermedad de Gaucher existe una mala función de los macrófagos a la hora de eliminar determinadas sustancias"

sos sanguíneos del feto y, conforme éste va madurando, esta función pasa al hígado y luego al bazo. Posteriormente, en la edad adulta, la función la desarrollará la médula ósea. Pero lo cierto es que en la etapa fetal el bazo es el órgano hematopoyético por excelencia: produce hematíes, leucocitos, plaquetas y macrófagos y es un lugar de almacenamiento de hierro. Esto es de gran importancia, ya que si por cualquier circunstancia la médula ósea deja de funcionar, el bazo puede recobrar esta función hematopoyética, lo que conlleva un aumento de tamaño.

Otra función muy importante del bazo es la de actuar de filtro para la sangre, con la destrucción de muchas células y microorganismos, pero especialmente de los glóbulos rojos que son defectuosos o que han envejecido y pierden su funcionalidad, pues la vida media de los glóbulos rojos es de 120 días y luego han de ser eliminados de una forma ordenada, lo que en gran medida hace el bazo a través de los macrófagos. En la Enfermedad de Gaucher existe una mala función de los macrófagos a la hora de eliminar determinadas sustancias, pero en el caso de que pierda esta funcionalidad o sea extirpado, estas competencias pueden realizarlas las células del sistema retículo-endotelial.

"Las personas que no tienen bazo han de tener cuidado con las bacterias encapsuladas"

"El bazo", añade el doctor Villarrubia, "también contiene un tercio de las plaquetas del organismo. En caso de hemorragia las plaquetas cumplen la función de taparla; pero si el organismo necesita más plaquetas tarda entre cinco y siete días en producirlas, por lo que el bazo actúa como almacén de plaquetas a las que el organismo recurrirá cuando lo necesite. De ahí que las personas a las que se ha extirpado el bazo tengan unas cifras de plaquetas en sangre más altas de lo normal, ya que al no contar con su almacén natural permanecen en la sangre".

Las funciones inmunológicas del bazo también son muy importantes. Entre las más relevantes destaca la fagocitosis de células y los microorganismos que están cubiertos por anticuerpos, así como la síntesis de inmunoglobulinas M por los linfocitos B. "Podríamos decir", expone este experto, "que los anticuerpos, que son un tipo específico de inmunoglobulinas, actúan como un pegamento. Nosotros tenemos dos tipos de bacterias: las patógenas y aquellas otras que no lo son. La diferencia entre ambas es que los macrófagos no tienen ningún problema en fagocitar y eliminar las no patógenas. Sin embargo, las patógenas crean una serie de defensas que cambian y las hacen más resistentes dificultando que el macrófago las pueda fagocitar y eliminar. Es por ello por lo que el organismo ha ideado un sistema muy complejo que se fundamenta en la generación de inmunoglobulinas (anticuerpos) que producen los linfocitos y que se pegan a la bacteria impidiendo que ésta se escurra y facilitando que el macrófago la fagocite una vez que han sido recubiertas por esta inmunoglobulina. De este modo, estos anticuerpos multiplican por mil la capacidad de eliminar este tipo de bacterias. Las inmunoglobulinas M (IGM) son anticuerpos de baja afinidad que actúan mientras que el organismo produce otras, denominadas IGG o de alta afinidad, que tarda una semana en fabricar".

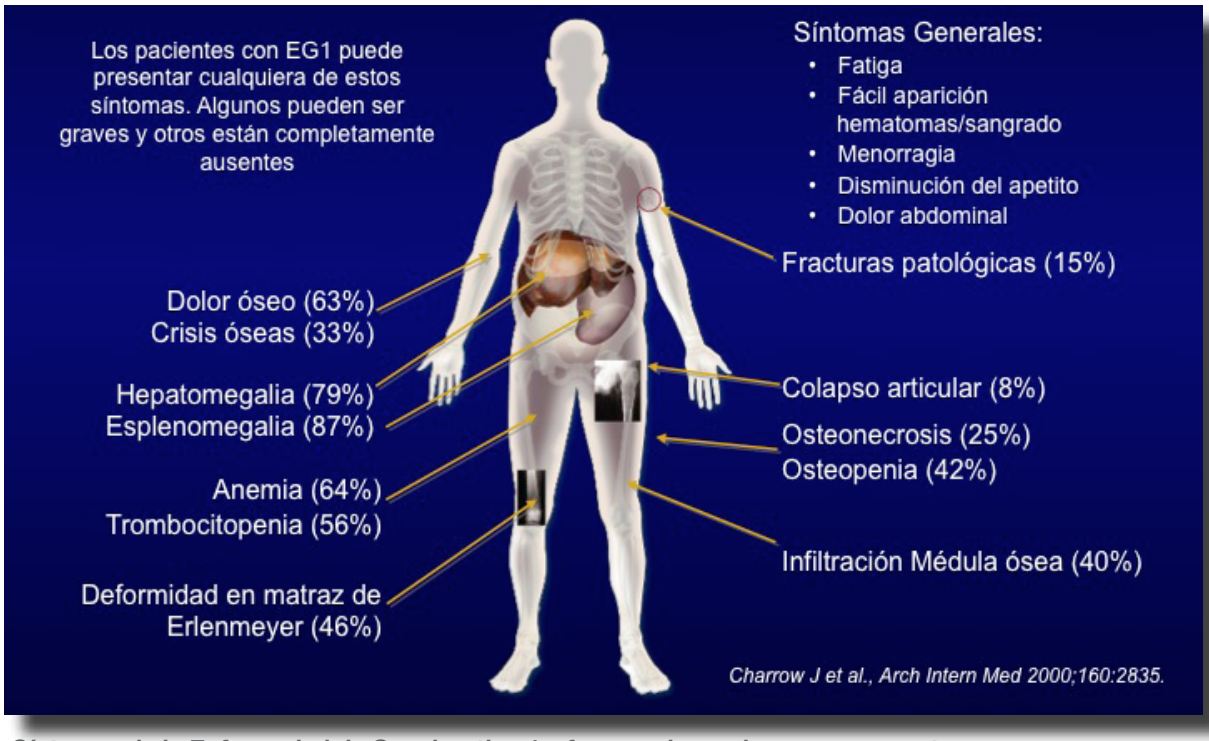
Por último hay que mencionar otra función del bazo, como es la producción de dos tipos de opsoninas, properdina y tuftina, que también se producen para que las bacterias puedan ser fagocitadas con mayor facilidad. Esto es importante porque hay un tipo de bacterias que están opsonizadas y que pueden ser eliminadas en el bazo o en el hígado. Pero hay otro, las denominadas capsuladas, que no pueden ser opsonizadas y que únicamente pueden ser eliminadas en el bazo, por lo que las personas que no tienen bazo han de tener cuidado con estas bacterias.

Esplenomegalia

El bazo aumenta de tamaño en muchas circunstancias:

- Secuestro de células rojas (esferocitosis hereditaria, anemia de células falciformes o hipertensión portal)
- Donantes de médula tras factor de crecimiento estimulante de colonias de granulocitos
- Traumatismo esplénico con formación de hematoma intracapsular
- Procesos inflamatorios o infecciosos crónicos (lupus eritematoso, endocarditis, artritis reumatoide)
- Causas congénitas (quistes, hemangioma esplénico)
- Trastornos de depósitos de lípidos (Enfermedad de Gaucher)
- Tumores hematológicos malignos
- Tumores vasculares primarios del bazo (angiosarcoma)
- Metástasis de otros tumores primarios

"El problema que tiene la Enfermedad de Gaucher en relación al bazo", explica el doctor Villarrubia, "es que falta una de las enzimas, la betaglucosidasa, que son necesarias para que los macrófagos puedan llevar a cabo correctamente el proceso de degradación de los glóbulos rojos defectuosos y, como consecuencia, éstos empezarán a acumularse en el lisosoma configurando lo que se conoce como células de Gaucher, que no son otra cosa que macrófagos patológicos. Y debido a ello el volumen del bazo comenzará a aumentar. Tanto es así, que la esplenomegalia, como se denomina al



Síntomas de la Enfermedad de Gaucher tipo 1 y frecuencia con la que se presentan

aumento de tamaño del bazo, es el signo más frecuente de Enfermedad de Gaucher, hasta el punto de que el de la enfermedad llega por esta causa en más del 90% de los casos".

Tenemos macrófagos prácticamente en todo el organismo, ya que en cualquier lugar del mismo existe la necesidad de eliminar células, bacterias, etc. En la Enfermedad de Gaucher, al faltar la enzima, se van a afectar los órganos en los que deben actuar esos macrófagos: bazo, médula ósea, hígado, pulmón, huesos. Aunque la disponibilidad de tratamiento para activar la enzima faltante reducirá significativamente tales afectaciones.

En su exposición sobre los aspectos clínicos de la esplenomegalia el doctor Villarrubia se refiere fundamentalmente a la Enfermedad de Gaucher tipo 1, que es la más frecuente (92% de los casos) y no presenta afectación neurológica. Es una enfermedad crónica, progresiva, heterogénea, multisistémica, que puede debutar de muchas maneras y desarrollarse de forma muy variable, de tal modo que pueden pasar muchos años antes de que se llegue a diagnosticar. Ello facilita que se acumulen progresivamente los macrófagos patológicos, de tal manera que con el paso del tiempo se pueda producir el aumento del tamaño del bazo y del hígado. "Sin embargo", advierte este especialista, "los primeros síntomas son muy inespecíficos, pues se refieren a astenia, fatiga moderada y dolores óseos, lo que hace muy difícil que los médicos que no tienen experiencia con la Enfermedad de Gaucher puedan llegar a diagnosticarla. Esta situación puede cronificarse y durar años, llevando al paciente a un peregrinaje por numerosos especialistas hasta que uno de ellos da con el diagnóstico".

"En España sólo uno de cada 40.000 casos de esplenomegalia corresponde a un paciente con Enfermedad de Gaucher"

"También –añade– se puede producir un sangrado espontáneo en la nariz o las encías, así como una propensión a hematomas y, en las mujeres, hipermenorrea. Pero lo que realmente nos interesa destacar son las molestias y dolores abdominales, sensación de plenitud, pinchazos en costados y abdomen dilatado, que corresponden a la existencia de esplenomegalia y hepatomegalia. De hecho, el 87% de los adultos con Enfermedad de Guacher en algún momento presentan un aumento significativo del tamaño del bazo. Y en los niños aún más, ya que el 95% tienen una esplenomegalia leve o severa".

En 2011 el doctor Villarrubia participó con un grupo de investigadores en el desarrollo de un algoritmo para el diagnóstico de Enfermedad de Gaucher, y el dato de referencia que se adoptó fue la esplenomegalia. "El problema", comenta, "estriba en que en la población general uno de cada 40.000 casos de esplenomegalia corresponde a una Enfermedad de Gaucher, por lo que es difícil pensar en esta posibilidad, aun cuando disponemos de un protocolo para determinar la sospecha de este diagnóstico (no así en el caso de los judíos ashkenazi, entre los que esta proporción es de una de cada 800 esplenomegalias)".

La acumulación de células de Gaucher puede producir hiperesple-

nismo, es decir que el bazo capture muchas células de la sangre. Así, si captan muchos glóbulos rojos se producirá una anemia, si lo hace con los leucocitos será una leucopenia, y si se trata de plaquetas, trombopenia. La valoración del bazo se realiza inicialmente mediante la exploración física (palpación y percusión) y posteriormente con radiografías, ecografía, TAC o Resonancia Magnética. En estas exploraciones es frecuente que aparezcan nódulos esplénicos, lo que lleva a la necesidad de establecer un diagnóstico diferencial con el linfoma esplénico.

"El volumen del bazo", dice el doctor Villarrubia, "puede aumentar entre 5 y 15 veces y puede haber masas esplénicas debidas al acúmulo de células de Guacher o a focos de hematopoyesis. En esplenomegalias gigantes, con un aumento de hasta 50 veces el volumen del bazo, se pueden producir infartos esplénicos".

Esplenectomía

¿Se debe esplenectomizar o, dicho de otro modo, extirpar el bazo a un paciente con Enfermedad de Gaucher? "La respuesta a esta pregunta", afirma el doctor Villarubia, "es que, desde que se dispone del tratamiento enzimático sustitutivo (TES), no se debe extirpar el bazo, o en todo caso sólo debe hacerse de forma excepcional. Hay que tener en cuenta que en el transcurso de los últimos años se ha podido asociar la esplenectomía a una mayor afectación hepática, ósea y pulmonar. Por tanto, esta intervención quirúrgica únicamente estará indicada si no se consigue controlar una trombopenia potencialmente mortal o ante una clínica de comprensión abdominal severa (hidronefrosis). En tal caso, después de la esplenectomía, el uso la TSE normaliza las plaquetas en un plazo de un año".

De hecho, en la Enfermedad de Gaucher los objetivos terapéuticos en relación al bazo están claramente definidos:

- Reducir y mantener el volumen esplénico entre 2-8 veces lo normal.
- Reducir volumen esplénico entre 30-50% en el primer año y entre 50-60% entre el segundo y quinto año.
- Aliviar los síntomas debidos a la esplenomegalia: distensión abdominal, saciedad precoz, nuevos infartos esplénicos.

"En la actualidad la esplenectomía en pacientes con Enfermedad de Gaucher sólo debe realizarse en casos excepcionales"

Eliminar el hiperesplenismo.

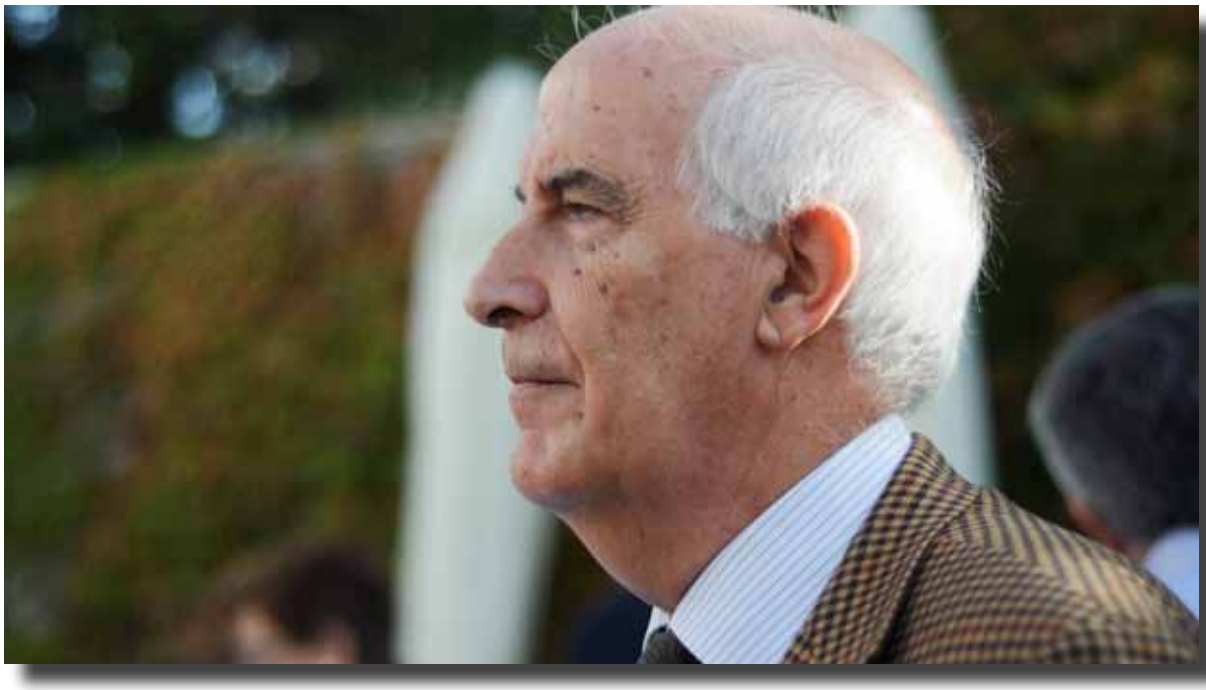
"Ello implica", concluye este especialista, "que si con el TES no se reduce el volumen del bazo según lo establecido en las guías terapéuticas habrá que modificar el tratamiento para aumentar su efectividad".

Pero, si por las razones que fuese, ha sido necesario proceder a la extirpación del bazo, lo más importante es informar debidamente a los pacientes de qué puede ocurrir a partir de ese momento y educarles en el mantenimiento de una serie de cuidados y precauciones que deberán seguir:

- Los pacientes asplénicos tienen riesgo de desarrollar septicemias rápidamente que pueden ser muy graves.
- Deben saber que cualquier enfermedad con fiebre, o con síntomas importantes pero sin fiebre, puede ser un hecho indicativo de la existencia de una infección grave.
- Cuando desarrollan fiebre, deben recibir antibióticos empíricos inmediatamente. Incluso, si sin tener fiebre presentan síntomas importantes de infección deben acudir inmediatamente a urgencias.
- Deben vacunarse con las vacunas adecuadas (pneumococo, haemophilus, meningococo), incluyendo la vacuna de la gripe.

Para evitar la sepsis es importante adoptar las siguientes medidas:

- Educación del paciente y la familia.
- Vacunación.
- Profilaxis antibiótica en determinados pacientes.
- Terapia antibiótica empírica temprana en los episodios febriles.



“En el 70% de los casos la Enfermedad de Gaucher debuta en la edad infantil”

Dr. Anotinio Baldellou. Departamento de Pediatría. Universidad de Zaragoza.

Sólo existe una Enfermedad de Gaucher que es hereditaria y que puede debutar de forma diversa en cualquier edad de la vida. Pero lo cierto es que en el 70% de los casos ésta debuta durante la infancia, por lo que es importante realizar un planteamiento centrado en cómo se debe abordar su atención en el niño. “Hace diez años”, explica el doctor Antonio Baldellou, del Departamento de Pediatría de la Universidad de Zaragoza, “publicamos, con un grupo de expertos internacionales, una revisión del manejo de la Enfermedad de Gaucher en el niño, cuyas recomendaciones acaban de ser revisadas. Cuando uno lee esta última puede tener la impresión de que casi no ha habido ninguna novedad, sólo pequeñas variaciones y diferencias sutiles. Pero leída con atención se puede percibir con claridad que las cosas han cambiado bastante con relación a la primera; es posible que no hayamos aprendido grandes cosas nuevas, pero sí empezamos a conocer qué es lo que no sabemos todavía bien de la enfermedad de Gaucher y se han abierto nuevos horizontes para enfocar esta patología que presenta todavía grandes desafíos”.

Sabemos que la Enfermedad de Gaucher es debida a la mutación de un gen bien identificado y conocido, el GBA, del que existen más de 300 mutaciones relacionadas con esta patología. Pero este gen no actúa solo. Aunque conceptualmente se pueda afirmar que la Enfermedad de Gaucher es monogénica, pues no se dará si no existe una mutación del gen GBA, éste forma parte de un grupo de genes que conforman la denominada red CLEAR y todos ellos intervienen en la función o en la biogénesis del lisosoma y de otras organelas celulares. “Todos estos genes”, añade este especialista. “tienen un regulador común, denominado TFEB, que está codificado por un “supergen” localizado en el cromosoma 6. En otras palabras, existe un único gen que regula la expresión de todos los que componen la red CLEAR. Simplificando mucho, si por ejemplo hay un déficit en el gen GBA, el TFEB lo identifica y tiende a influir en el primero para que funcione mejor, para que se exprese más; pero ello implica que también influye en la expresión de todos los demás genes de la red, lo que es la causa de que la Enfermedad de Gaucher sea tan complicada en su patogenia y que finalmente no haya dos enfermos que manifiesten la enfermedad del mismo modo. Se puede decir, por tanto, que sigue siendo una enfermedad monogénica en su etiología, pero poligénica en su expresión”.

“La Enfermedad de Gaucher es monogénica en su etiología, pero poligénica en su expresión”

También conviene recordar que la Enfermedad de Gaucher es una más de la patologías relacionadas con el

gen GBA, entre las que figuran determinadas sinucleopatías, como algunas formas esporádicas de la Enfermedad de Parkinson, la demencia de cuerpos de Lewy (la presencia de una mutación GBA en homozigosidad o en heterozigosidad es el factor de riesgo independiente más importante para desarrollar Parkinson) y puede ser que ciertas neoplasias y hemopatías malignas. Estas enfermedades, pues, no son complicaciones de la Enfermedad de Gaucher, sino que son patologías asociadas a una anomalía del gen GBA, que también produce esta enfermedad.

Déficit enzimático

"Es sabido", aclara el doctor Baldellou, "que el gen GBA codifica el enzima lisosomal betaglucosidasa ácida, o glucocerebrosidasa. Así, en la Enfermedad de Gaucher su ausencia o alteración funcional induce un acúmulo de glicosilceramida y glucosilesfingosina (probablemente más tóxico que la anterior) en los lisosomas de las células viscerales de la línea monocito/macrófago, que se convierten en células de Gaucher; y en otras células como las neuronas del S.N.C y los osteoblastos. De un modo muy esquemático, parece que la glicolsilceramida que se acumula en los macrófagos de la periferia es rica en ácido palmítico y ello da lugar a una respuesta primaria inflamatoria en el Gaucher sin afectación neurológica; pero la que se acumula en el SNC es rica en ácido esteárico, que seguramente facilita el predominio de la pérdida neuronal en la patogenia de la enfermedad con afectación neurológica. El resultado del acumulo de glicosilceramida en los osteoclastos resulta todavía más complejo: es posible que existan distintos tipos de osteoclastos; y parece que en los osteoclastos "viejos" es más difícil eliminar con el tratamiento la glicosilceramida acumulada. Ello explica también, la dificultad para el manejo de la enfermedad ósea en el Gaucher".

Patogenia

Las consecuencias del déficit enzimático son muy complicadas. La Enfermedad de Gaucher empieza por la mutación de un gen, que da lugar a una secuencia irreversible de acontecimientos si la enfermedad es abandonada a su evolución natural. Inicialmente los daños ocurren dentro del lisosoma pero secundariamente afectan a todas las organelas citoplasmáticas y globalmente en toda la celula. El déficit enzimático da lugar a un acumulo de sustancias no hidrolizadas que a se vez produce una alteración del metabolismo celular y un fallo en la regeneración del lisosoma. Esto da lugar a una reducción en el flujo autofágico y a una acumulación de autofagosomas, lesionando el lisosoma de un modo muy complejo. Como consecuencia del trastorno de la autofagia, tiene lugar una acumulación de polipéptidos (sinnucleinas, por ejemplo), una disfunción de la mitocondria (mitofagia), una alteración del aparato de Golgi y de los proxisomas, así como un aumento de los elementos reactivos del oxígeno, una reacción inflamatoria atípica con una alteración de la apoptosis (las señales que determinan la muerte celular), una alteración del metabolismo del calcio y de la homeostasis en el retículo endotelial y en la mitocondria.

"Los daños celulares que caracterizan la Enfermedad de Gaucher generan la aparición de manifestaciones clínicas concretas"

"En relación a todos estos acontecimientos", matiza el doctor Baldellou, "es fundamental recordar que uno es el origen del siguiente y que son absolutamente irreversibles, por lo que una vez que se ha avanzado en la patogenia ya no se puede volver atrás. De ahí de la transcendencia que tiene el diagnóstico precoz en la Enfermedad de Gaucher y, por tanto, instaurar el tratamiento en las fases más iniciales de su desarrollo.

Más complicado todavía es lo que ocurre con las sinucleopatías y de hecho todavía está muy confuso lo que sabemos de su asociación con el Parkinson no familiar. No sabemos con certeza si la aparición de estos tipos de enfermedad de Parkinson se deben a una ganancia de función génica, a una alteración de la autofagia lisosomal, a una disfunción mitocondrial, a una alteración del sistema de control de calidad del retículo endotelial, a una alteración en la composición o el metabolismo lipídico o a que la glucocerebrosidasa mutada se comporta como un prion en los macrófagos".

De todos modos, cada vez hay más datos objetivos que avalan en hecho de que el trastorno de la autofagia y el de la mitofagia, son seguramente la clave en la etiopatogenia de estas enfermedades (Gaucher y Parkinson).

Manifestaciones clínicas

Todos estos daños celulares propios de la Enfermedad de Gaucher implican la aparición de manifestaciones clínicas concretas:

- Afectación visceral: hepatoesplenomegalia
- Afectación hematológica: anemia, trombopenia, leucopenia.
- Afectación ósea: osteopenia, necrosis, crisis ósea, deformidades esqueléticas.
- Patología pulmonar: hipertensión pulmonar, fibrosis intersticial
- Patología cardiaca: hipertrofia ventricular izquierda
- Afectación neurológica: trastornos psicosomáticos, parálisis supranuclear, mioclonias, retraso cognitivo, neuropatía periférica.
- Afectación renal: esclerosis glomerular secundaria
- Afectación ocular: pinguécula, acúmulo de sustrato en vítreo
- Alteraciones inmunológica: gammapatía policlonal
- Enfermedades malignas: mieloma múltiple, linfomas
- Retrasos en el desarrollo: crecimiento, pubertad

En función de las manifestaciones clínicas predominantes, la enfermedad de Gaucher ha venido clasifi-

cándose en diferentes subgrupos, teniendo en cuenta el tipo de manifestaciones clínicas:

A. Enfermedad no neuropática o tipo 1:
- Tipo 1 asintomático
- Tipo 1 sintomático

B. Enfermedad neuropatica aguda o tipo 2:
- Tipo 2 del recién nacido
- Tipo 2 infantil

C. Enfermedad neuropatica crónica o tipo 3
- Tipo 3 A, con predominio de las manifestaciones neurológicas
- Tipo 3 B, con predominio de las manifestaciones viscerales
- Tipo 3 C, con alteraciones cardiacas características

"Ésta clasificación", comenta el doctor Baldellou, "es de carácter académico, pero hay que tener muy claro que sólo existe una Enfermedad de Gaucher, pues es una enfermedad génica que se transmite al recibir la herencia del gen GBA mutado de los dos progenitores y que se inicia en la fase embrionaria. Desde el punto de vista clínico es un continuo que va desde las formas más graves de debut fetal, a las formas asintomáticas. Otra cosa es cuándo y cómo se expresa: en el feto lo habitual es en forma de hidrops fetalis o de colodión del recién nacido; en el recién nacido o en el niño puede hacerlo con las formas 1, 2 y 3; en el adulto lo habitual es que lo haga en la forma tipo 1. Esto ocurre en función de los genotipos particulares de cada caso, (aunque no siempre hay una correlación exacta entre el genotipo y el fenotipo); en función del resto del genotipo correspondiente a la red CLEAR; y de factores epigenéticos que no son conocidos y que son factores ambientales (radiaciones, tóxicos, etc.) capaces de modificar la expresión de los genes. Al final, todo ello implica que cada persona tenga su propia enfermedad".

Enfermedad de Gaucher infantil

En el 70% de los casos la Enfermedad de Gaucher debuta en la edad infantil y ello implica que su evolución suele ser más rápida y las manifestaciones clínicas peores. En los niños los mecanismos patogénicos afectan a un organismo en crecimiento y desarrollo, por lo que todo lo que va ocurriendo daña progresivamente el organismo y lo hace con mayor intensidad que en una persona adulta. Además, hay formas clínicas que son específicas de la infancia y que pueden llevar consigo la muerte del recién nacido o la afectación neurológica grave del lactante y del niño.

Ahora que se trata muy bien la Enfermedad de Gaucher, las personas que la padecen tienen una supervivencia prácticamente normal, pero ello ha puesto en evidencia la aparición tardía de complicaciones propias de la enfermedad, como hepatopatía crónica, trastornos inmunitarios o hipertensión pulmonar; y de asociaciones con otras patologías, como la Enfermedad de Parkinson,

demencia con cuerpos de Lewy o hemopatías. Por tanto, a partir de ahora será necesario definir qué niños pueden estar expuestos a ellas y cuál es la terapia más adecuada a desarrollar durante la infancia para su prevención, ya que en el adulto no se pueden prevenir.

"Por ello", explica el doctor Baldellou, "hay que tener en cuenta cuatro consideraciones importantes o lo que es lo mismo es necesario poner el foco de nuestra atención en cuatro aspectos fundamentales – que no todos– de la Enfermedad de Gaucher durante la infancia".

Diagnóstico Precoz

Si el tratamiento precoz es fundamental, el diagnóstico precoz lo es más, pues es la única forma de hacerlo posible. Sabemos diagnosticar muy bien la enfermedad de Gaucher, pero nos podemos plantear si el diagnóstico tiene que seguir la vía clásica de la sospecha clínica, los test paraclínicos, los biomarcadores, el estudio enzimático y biomolecular; o bien, a partir de la sospecha clínica o de los antecedentes familiares positivos, ir directamente a este último, ya que la secuenciación de los genes relacionados con la Enfermedad de Gaucher es posible y asequible, de tal modo que puede ahorrar gasto, tiempo e incertidumbre, pues con la secuenciación directa se obtiene el diagnóstico del paciente y de portadores, además de poderse realizar el diagnóstico prenatal y el diagnóstico preimplantacional".

Si se tiene en cuenta que se puede modificar la evolución de la Enfermedad de Gaucher iniciando el tratamiento lo antes posible, es lógico plantearse la posibilidad de hacer un cribado neonatal de esta enfermedad. Sin embargo, no deja de ser un tema complejo. En España no se lleva a cabo al no figurar la Enfermedad de Gaucher en las últimas recomendaciones aprobadas, aunque en algunos países sí se empieza a realizar. "Técnicamente es posible", señala el doctor Baldellou, "y se podría realizar a todos los recién nacidos o, en todo caso, a poblaciones previamente seleccionadas. El hecho de que el cribado neonatal sistemático para la Enfermedad de Gaucher no se haya incluido en los programas sanitarios europeos probablemente se deba a las incertidumbres aún sin resolver. Todavía no se conoce bien en todos los casos, la relación entre el genotipo el fenotipo enzimático y el clínico, por lo que el detectar en un recién nacido una deficiencia enzimática o una mutación GBA, muchas veces no va a permitir conocer la evolución que pueda tener la enfermedad, ya que puede no llegar a expresarla nunca y por tanto – a lo mejor - no necesitará tratamiento. Tampoco nos dirá con seguridad cuándo iniciar el tratamiento. Y también puede haber personas que no quieran saber que son portadoras de la mutación del gen. El

problema no es sólo científico, sino también ético, por lo que la decisión es difícil. Además, para tomar una decisión con certeza necesitaríamos conocer mejor la patogenia, el significado de las mutaciones, la regulación de la expresión génica y los factores epigenéticos. Pero como en estos problemas, al tomar una decisión de este tipo se debe valorar la eficiencia y la equidad del tratamiento, pero no puede dejar de tenerse en cuenta la empatía con el paciente; creo que finalmente la balanza se inclinará al lado de incluir la Enfermedad de Gaucher en los criterios de cribado neonatal europeos y españoles".

Manifestaciones neurológicas

Otro aspecto a resaltar de la Enfermedad de Gaucher infantil es la enfermedad neuropática. Nunca se sabe si un niño que tiene un modo de inicio característico, con hepatomegalia, alteraciones esqueléticas y trastornos hematológicos va a desarrollar o no una alteración neurológica, sobre todo tipo 3. Y esto tiene importancia no sólo para el pronóstico, sino también para las medidas de tratamiento que se puedan abordar.

"Es muy importante realizar un estudio clínico muy minucioso de los pacientes con Enfermedad de Gaucher"

"Actualmente", explica e especialista de a Universidad de Zaragoza, "lo más fácil sería recurrir al examen molecular, pues es cierto que algunos genes se asocian con determinadas manifestaciones (enfermedad neurológica, formas perinatales, formas cardiovasculares, etc.). Incluso es posible que existan algunos genotipos letales. Pero no hay una correlación exacta, por lo que no se puede decir con total seguridad que un niño que sea portador de dos de las mutaciones L444P, V394L, G377S, N188S, D409H y H255Q vaya a desarrollar una enfermedad neurológica. El examen molecular nos ofrece tan sólo una orientación".

El examen nuerodiagnóstico clásico, mediante resonancia magnética, TAC o radiografías, lo que en ocasiones identifica son las consecuencias del daño neurológico pero no permite determinar si un paciente lo va a desarrollar. "Lo que todavía en la actualidad, sí es verdaderamente importante, es el estudio clínico minucioso de estos pacientes. En la Enfermedad de Gaucher tipo 2 no suele haber problemas en identificar las manifestaciones clínicas neurológicas. En el tipo 3 éstas son a veces más sutiles y se desarrollan poco a poco, pero lo que resulta trascendental la detección de la alteración de los movimientos oculares y de los potenciales evocados. Probablemente la alteración de los movimientos sacádicos y otras alteraciones oculares, una prueba que se puede hacer a pie de cama, es lo que más nos puede alertar acerca de la posibilidad de desarrollar una posible enfermedad neurológica en las formas tipo 3 crónicas que todavía no se han manifestado claramente", concluye el doctor Baldellou.

Manifestaciones óseas

Otro aspecto importante de la Enfermedad de Gaucher en la infancia es el control de la enfermedad ósea, que en esta etapa de la vida tiene una extraordinaria importancia, ya que, además de cumplir una función terapéutica, es de carácter preventivo. Sabemos que en el niño se produce un crecimiento continuado en la longitud y el grosor del sistema esquelético, así como un aumento de la masa y densidad mineral óseas. Estos procesos se desarrollan al mismo ritmo desde el punto de vista cronológico hasta alcanzar su máximo apogeo al final de la pubertad. Es por ello que en la infancia y en unos momentos concretos del crecimiento del niño es necesario comprobar, mediante las tablas infantiles (que existen) de densitometría ósea, que el niño tenga el acumulo necesario de masa ósea, una densidad mineral ósea adecuada y el espesor cortical óseo indicado para su edad, pues estos serán los primeros datos que nos va a permitir actuar para prevenir el desarrollo de la patología ósea en la Enfermedad de Gaucher.

"Es importante tener presentes algunos conceptos", advierte el doctor Baldellou. "El primero de ellos es que hay un acumulo de células de Gaucher en la médula ósea y algunas de ellas son resistentes al tratamiento, ya que parece que no pueden ser eliminadas del hueso por el tratamiento cuando se hacen muy viejas. También hay autores que aseveran que hay diversas formas de células de Gaucher en el hueso y que unas son más sensibles que otras al tratamiento. También que en la enfermedad, se produce un acúmulo de glucocerebrósidos en los osteoblastos, además de una afectación de las citoquinas procedentes de osteoblastos y macrófagos".

"Hay que asegurar la correcta mineralización ósea, prevenir la aparición de lesiones y curar aquéllas que ya sehan producido"

Todo ello produce las siguientes manifestaciones clínicas:

- Osteopenia, osteoporosis y deformidades esqueléticas.
- Disminución de la densidad mineral ósea y del espesor de la cortical.
- Crisis óseas agudas y osteonecrosis.
- Fracturas, aplastamiento articular y dolor crónico.
- Disminución del crecimiento lineal.

En cualquier caso, y esto es importante, la evolución natural siempre es progresiva y la patología ósea de la Enfermedad de Gaucher nunca se detiene de forma espontánea y no siempre se correlaciona con la afec-

tación visceral o la hematológica, que son las que se detectan y manejan con mayor facilidad.

Por todo ello es importante que incluso en los niños asintomáticos se lleve a cabo un seguimiento muy minucioso de la mineralización ósea y las complicaciones óseas de la Enfermedad de Gaucher. Puede utilizarse la radiografía simple con las que identificar los casos más evidentes de deformidades, necrosis y otras alteraciones; pero lo ideal es utilizar la densitometría ósea o la resonancia magnética, con lo que realmente se identifican, miden, cuantifican y cualifican las lesiones óseas de estos pacientes.

"El objetivo terapéutico que hay que plantearse", indica este especialista, "es asegurar la correcta mineralización, prevenir la aparición de lesiones y curar aquéllas que ya se han establecido. En los niños que no tienen la Enfermedad de Gaucher para conseguirlo es necesario tener la dotación génica adecuada, un perfil hormonal adecuado, cuidar el ejercicio físico, tener una insolación adecuada para que la piel produzca vitamina D y mantener una alimentación adecuada y finalmente realizar un aporte de vitamina D cuando sea necesario. En los niños con Enfermedad de Gaucher, además, de estas medidas comunes, hay que sumar el tratamiento enzimático sustitutivo (TES), que hoy por hoy es el tratamiento más adecuado para prevenir y curar las alteraciones óseas propias de esta enfermedad. La dosis de TES se establecerá en función de las necesidades de cada niño, aunque parece que el umbral mínimo para evitar la aparición de alteraciones esqueléticas se sitúa en 30 unidades por kilo cada 15 días".

Tratamiento Específico en el niño

En relación al tratamiento hay que plantear dos cuestiones básicas: cuándo iniciarlo y cómo realizarlo. "La respuesta al cuándo hay que tratar aun niño con Enfermedad de Gaucher", explica el doctor Baldellou, "procede de una serie de criterios bastante bien establecidos". Unos se obtienen a la hora de realizar la anamnesis: que sea en las primeras dos décadas de la vida, que tenga síntomas, que tenga hermanos con enfermedad severa que requiera TES y que tenga un genotipo muy sospechoso de desarrollar una enfermedad grave. Otros son criterios hematológicos, como la existencia de una trombocitopenia, anemia o un recuento leucocitario inferior a 3.000. Asimismo, existen criterios esqueléticos: presencia de enfermedad ósea. Y relacionados con el crecimiento y desarrollo: déficit de crecimiento y retraso puberal.

> ***"En presencia de un gen alterado lo ideal sería corregirlo introduciendo un gen sano o modificando su expresión"***

"En cuanto a cómo los niños deben recibir este tratamiento, este experto considera que lo lógico desde el punto de vista teórico, es que se hiciera siempre considerando la secuencia de acontecimientos fisiopatológicos. En presencia de un gen alterado lo ideal sería corregir ese gen introduciendo un gen sano o modificando la expresión del mutado (saltándose la señal de stop de ese gen, por ejemplo). Cuando la anomalía génica hace que la proteína glucocerebrosidasa no esté bien plegada en las tres dimensiones, se debería hacer que esa proteína se pliegue bien o no se destruya por estar mal plegada, mediante el uso de chaperonas farmacológicas o reguladores de la proteostasis (homeostasis del lisosoma). Puesto que no tenemos enzima funcionante, hay que aportar enzima de un modo exógeno (TES, o quizás trasplante de células productoras). Si se ha acumulado demasiado sustrato dentro de los lisosomas, se debería inhibir la síntesis de ese sustrato. Y finamente debería manipularse la autofagia (que es secuencia clave en la de estos pacientes) estimulándola al igual que la exocitosis lisosomal".

> ***"Está por aclarar si el tratamiento de niños asintomáticos puede modificar su futura evolución clínica"***

Para cada uno de estas posibles opciones terapéuticas, actualmente se cuenta con diferentes herramientas:

- Asistencia global al paciente y familia. Es fundamental, aunque a veces se nos olvida por estar demasiado centrados en el tratamiento "farmacológico".
- Tratamiento Enzimático Sustitutivo (TES). Es el tratamiento de elección en la Enfermedad de Gaucher tipo 1. En la de tipo 2 podría administrarse como tratamiento compasivo ante situaciones dramáticas de gran visceromegalia para tratar de aliviar la situación y sabiendo que no tiene efecto para el problema neurológico. En cuanto a la de tipo 3 en algunos países se acepta utilizarlo sistemáticamente para resolver los problemas de visceromegalia, anemia, etc., pero sabiendo que no hay evidencias clínicas acerca de su eficacia en el sistema nervioso central.

Para ello se dispone de los siguientes fármacos:

- Imiglucerasa (Cerezyme®)
- Velaglucerasa (VPRIV®)
- Taliglucerasa (Elelyso®, pendiente de aprobación en este momento, por parte de la Agencia Europea del Medicamento)
- Restricción Síntesis de Sustrato. No hay una evidencia clara de su eficacia en la Enfermedad de Gaucher infantil; y hoy por hoy es un tratamiento reservado para los pacientes adultos, especialmente para aquellos que por cualquier motivo deciden no utilizar el TES o no pueden recibirlo. Hay dos fár-

macos que cumplen esta función:

- Miglustat (Zavesca®). Se utiliza en la Enfermedad de Gaucher tipo 3 ya que pasa la barrera hematoencefálica y su utilización es por tanto muy tentadora; pero con publicaciones contradictorias acerca de sus resultados, no hay evidencias de su eficiencia.
- Eliglustat/Genz-112638 (pendiente de la finalización de ensayos clínicos).
- Trasplante células madre. Se utilizó inicialmente en la Enfermedad de Gaucher tipo 3, pero se desechó de una forma prácticamente total ante la falta de evidencia clara en los resultados y ante los problemas de morbimortalidad que el trasplante de médula ósea planteaba en estos pacientes. El hecho de que en la actualidad las técnicas utilizadas han mejorado mucho y que la morbimortalidad es menor que la de hace diez años, algunos autores comienzan a replantearse a posibilidad de utilizarlo, habida cuenta de que no se dispone de otras medidas terapéuticas claras para controlar la evolución neurológica de la enfermedad.
- Terapias combinadas. Siempre se habla de que en ella está el futuro y se han utilizados chaperonas farmacológicas con ERT, o inhibidores de la síntesis del sustrato con TES, parece que con claros beneficios en algunos pacientes. Pero todavía no es un tratamiento aceptado y recomendado universalmente
- Otras opciones farmacológicas:
- Chaperonas farmacológicas. Por el momento sin uso asistencial.
- Tartrato de isofagomina / AT3375
- Sucrosa, NN-DNJ y Ambroxol
- Reguladores de la protostasis. Por el momento sin uso asistencial.
- Celastrol, MG-132 y Lacidipin
- Inhibidores de la decilación de histonas
- Quelantes del hierro
- Estimulantes de la autofagia lisosomal. Se ha utilizado en casos de Niemann-Pick tipo C.
- Exosomas. Se han utilizado en algún caso de mucopolisacaridosis, aunque todavía no se utilizan en la clínica de la Enfermedad de Gaucher, ni siquiera de forma experimental
- Terapia génica. Parece que en algunas enfermedades lisosomales podría funcionar. En relación a la Enfermedad de Gaucher, aun no se han publicado los resultados de los ensayos que se han realizado o estos no son todavía suficientemente claros. Pero no cabe duda de que antes o después se dará con la forma inocua y eficaz de introducir un gen sano capaz de sintetizar glucocerebrosidasa o de utilizar modificadores de la expresión génica que permita un tratamiento adecuado de los pacientes.

El futuro

Los objetivos terapéuticos en la Enfermedad de Gaucher están claramente definidos y son de todos conocidos y para su evaluación deben realizarse los controles periódicos establecidos en protocolos universales y conocidos por todos ustedes. Pero, ¿qué se consigue en los niños con el tratamiento específico? A juicio del doctor Baldellou, que la patología visceral y hematológica se recupere prácticamente por completo y evitar o controlar bastante bien (no siempre al 100 por 100) la patología ósea durante la infancia. Asimismo, se logra una recuperación normal del crecimiento y el retraso puberal (cuando el tratamiento se aplica antes de los 10 años de edad). Pero no hay evidencias científicas de que se pueda evitar o prevenir las complicaciones como la fibrosis hepática o la fibrosis pulmonar. En cuanto a la patología asociada a la Enfermedad de Gaucher, es probable que con el TES pueda reducirse la aparición de hemopatías hematológicas, aunque actualmente en la práctica clínica no ocurre siempre así, ya que hay pacientes que tienen muy pocas manifestaciones clínicas o éstas se han iniciado muy tarde y la hemopatía aparece al cabo de muchos años o viceversa. Y cada vez hay más evidencias que sugieren que el tratamiento con glucocerebrosidasa puede disminuir el acumulo de la proteína sinnucleina, fundamental en el Parkinson. Pero este es un punto que el Dr. Capablo va a desarrollar a continuación.

Finalmente todavía queda por definir un tema importante: a qué niños no hay que tratar. “Damos por sentado que si un niño es asintomático no hay que tratarle”, señala este experto. “Pero ¿qué pasa si este niño asintomático se identifica a partir de un estudio familiar o un cribado neonatal? ¿Hay que esperar a que presente síntomas o empezar a tratarlo para evitar que desarrolle síntomas? ¿Puede el tratamiento precoz y continuado evitar la aparición de complicaciones o asociaciones?. Por el momento no hemos manejado suficientes niños en esta situación como para saber qué ocurriría. ¿Qué haríamos si en vez de un tratamiento complejo y caro se tratase de uno barato y fácil de administrar? Es una duda a la que todavía no se ha dado respuesta”.

En relación al control de los niños afectos que no reciben tratamiento, no está muy claro la frecuencia con la que hay que aplicar el protocolo a seguir. Si tienen un genotipo de riesgo a lo mejor se le debe controlar cada seis meses en lugar de cada doce. Pero también hay que tener en cuenta la fratria, es decir, si tienen hermanos afectos con enfermedad grave.

Está por aclarar si el tratamiento puede modificar en niños asintomáticos su futura evolución. “En el caso de algunas enfermedades lisosomales”, comenta el doctor Baldellou, “se empieza a hablar de que un tratamiento muy precoz sería capaz de modificar en gran medida la evolución de la enfermedad e incluso las alteraciones neurológicas. Puede ser que en el caso de la Enfermedad de Gaucher un niño asintomático que sea tratado cuando esté asintomático vea modificada la evolución de la enfermedad. En cualquier caso, queda responder a la pregunta de cómo se miden los efectos nocivos de un tratamiento que en principio no es necesario”.

Seguro que los próximos años nos ofrecerán respuestas satisfactorias a estas interesantes cuestiones.

“El tratamiento de las manifestaciones óseas debe tener como objetivo obtener una mejor calidad de vida y prevenir posibles lesiones”

Dra. Pilar Giraldo. Unidad de Investigación Traslacional del Hospital Universitario Miguel Servet. CIBER enfermedades raras. CIBERER. Zaragoza

Los ensayos clínicos en humanos son una parte fundamental de la investigación antes de que un nuevo medicamento pueda ser autorizado para su comercialización. De ellos se obtiene información acerca de cómo la molécula funciona dentro del organismo, cómo se absorbe, cómo se distribuye y cómo se elimina; qué dosis es la más adecuada; si es efectivo o no para el tratamiento de una determinada enfermedad; y cuáles son sus efectos adversos. “Cualquier medicamento que en estos momentos se quiera introducir en el mercado”, explica la doctora Pilar Giraldo, de la Unidad de Investigación Traslacional del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, “debe cubrir las diferentes fases de ensayos clínicos, según las normas de obligado cumplimiento que en España están establecidos en la Ley de Sanidad y en concreto por dos Reales Decretos –uno de 1993 y otro de 2004-. Por otra parte, la Unión Europea ha publicado diferentes directivas reguladoras” y en los próximos meses se activara el Reglamento de la Unión Europea sobre los Ensayos Clínicos.

Antes de que la Food and Drug Administration (FDA), en Estados Unidos, o la Agencia Europea del Medicamento (EMEA), en Europa, autoricen la comercialización y el uso clínico de un nuevo medicamento, éste debe pasar por cuatro fases de ensayos clínicos. La Fase I es el primer paso en la investigación y en ella se tratan sujetos sanos o en algunos casos pacientes muy puntuales para obtener información sobre el efecto del nuevo medicamento sobre el organismo.

En la Fase II se utiliza el fármaco únicamente en pacientes que padecen la enfermedad y su objetivo es proporcionar información sobre la eficacia del producto y establecer la dosis más adecuada mediante estudios comparativos en pacientes tratados con diferentes dosis, así como la seguridad del fármaco. Se trata de ensayos clínicos generalmente controlados, lo que supone que hay un grupo de pacientes que no recibe el fármaco, sino el tratamiento habitual de esa enfermedad, o placebo cuando no existe otro tratamiento. Los pacientes que reciben el nuevo fármaco y los que no se distribuyen al azar.

La fase III corresponde a estudios más avanzados y están destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso en la clínica habitual. Se realiza con una muestra de pacientes más amplia que sea representativa de la población general y son también controlados y aleatorizados.

Los fármacos que han superado todas estas fases reciben la autorización de comercialización y pasan a la Fase IV cuyo objetivo es comprobar que todos los datos obte-

nidos en la fase experimental se reproducen en la práctica clínica ordinaria. Pero, además, en el caso de un medicamento huérfano –como los que se utilizan en el tratamiento de las enfermedades raras–, existe la obligación de que una vez que éste ha sido comercializado el laboratorio titular de la autorización lleve a cabo un programa de estudios de farmacovigilancia cuyo objetivo es hacer un seguimiento de los posibles efectos adversos que puedan surgir y que, llegado el caso, deben ser notificados a las autoridades sanitarias (en España a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios). Los resultados de estos estudios serán la base de una nueva evaluación beneficio/riesgo.

Hay que tener en cuenta que en la definición, control y realización de cualquier tipo de ensayos clínicos participan muchas personas y que están sujetos a la aprobación y supervisión de un comité ético integrado por diferentes profesionales, además de cumplir con estrictos requisitos de confidencialidad y protección de la identidad de los pacientes que participan en ellos y que, a su vez, han de firmar el correspondiente documento de consentimiento informado.

En este sentido, todos los medicamentos que han sido aprobados para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher y otros en proceso de investigación han realizado o están realizando este recorrido. La doctora Giraldo expone algunos ejemplos muy recientes de los ensayos clínicos que se han llevado a cabo con distintos fármacos.

Velaglucerasa alfa

Se realizó un ensayo en fase III con velaglucerasa alfa en pacientes adultos con Enfermedad de Gaucher tipo 1, cuyos resultados se presentaron en el último Congreso de Enfermedades Lisosomales que se celebra anualmente en Estados Unidos. El HGT-GCB-044 es un estudio de extensión que provenía de dos estudios previos (TKT032 y HGT-GCB-039) realizados en pacientes con enfermedad de Gaucher tratados en primera línea y en el que participaron 41 pacientes procedentes de los estudios anteriores y que estaban siendo tratados con velaglucerasa alfa, y de los que 31 eran mayores de 18 años.

"El objetivo del estudio", comenta la doctora Giraldo, "era analizar la seguridad y eficacia del fármaco a largo plazo en pacientes adultos con Enfermedad de Gaucher tipo 1. El objetivo primario era estudiar los posibles efectos adversos que pudieran presentar los pacientes y ver si desarrollaban anticuerpos hacia el fármaco. La eficacia fue el objetivo secundario, dado que ya se había estudiado en los estudios anteriores, pero se trataba de comprobar si más a largo plazo había algún cambio en las variables que definen los objetivos terapéuticos (hemoglobina, plaquetas, tamaño del bazo y del hígado y densidad mineral ósea)".

De los pacientes que participaron en el estudio, 31 habían recibido una dosis media de 59,9 U/kg de velaglucerasa alfa, durante una media de 55,5 meses (más de cuatro años). Se comprobó que en los dos estudios previos más del 50% de los pacientes habían tenido algún problema, por ejemplo con la infusión, mientras que en el de extensión sólo un 13%. En cuanto a los problemas considerados graves ha habido dos pacientes en los estudios previos y seis en el de extensión, pero ninguno de ellos relacionados con el fármaco. En relación a los anticuerpos frente a la velaglucerasa alfa, es decir las sustancias que el organismo crea frente al fármaco, solo un paciente los desarrolló y fue una situación transitoria ya que posteriormente no se volvió a detectar.

"Los cambios en las variables de los objetivos terapéuticos", añade la investigadora del Hospital Universitario Miguel Servet, "son favorables en todos los pacientes. La hemoglobina y las plaquetas suben y se mantienen, alcanzando un alto grado de mejoría al cabo de un año de tratamiento. También se reduce el tamaño del hígado y el bazo y continúa haciéndolo a lo largo del tiempo. Asimismo, los cambios en la densidad mineral ósea, ésta va aumentando en la columna lumbar y el cuello del fémur. Por todo ello, la conclusión que se puede extraer de los resultados de este estudio es que la velaglucerasa alfa tiene un perfil de seguridad aceptable en pacientes adultos con Enfermedad de Gaucher tipo 1. No han aparecido efectos adversos importantes a largo plazo y los beneficios obtenidos con el tratamiento con este fármaco se mantienen e incluso mejoran en el tiempo". Los estudios realizados en niños también han mostrado resultados favorables.

"La velaglucerasa alfa tiene un perfil de seguridad aceptable en pacientes adultos con Enfermedad de Gaucher tipo 1"

Taliglucerasa alfa

La taliglucerasa alfa es un enzima que se obtiene por ingeniería genética a partir de células vegetales. No ha sido todavía aprobada en Europa, pero sí en Estados Unidos, Australia y Latinoamérica. El ensayo clínico con este fármaco presentado por la doctora Giraldo en la XVI Reunión Nacional de la AEEFEG refleja los resultados de estudió la seguridad y eficacia de la taliglucerasa alfa a los tres años de tratamiento en pacientes con Enfermedad de Gaucher que fueron tratados inicialmente con este medicamento. "El análisis de datos", comenta esta especialista, "es muy similar al realizado en el estudio con velaglucerasa alfa, y los resultados determinan que se alcanzan y mantienen los niveles de hemoglobina y plaquetas en valores normales, así como el volumen del hígado y bazo, así que se redujo en un 51,5 % la actividad del biomarcador quitotriosidasa. Las conclusiones del estudio amplían y refuerzan los datos de seguridad y eficacia

clínica sobre taliglucerasa alfa, ya que a los 36 meses de tratamiento con este fármaco todos los pacientes mostraron una continua mejoría de la enfermedad y a largo plazo se mantuvieron clínicamente estables. Además, los efectos adversos relacionados con el tratamiento (diarrea, vómitos, nasofaringitis, dolores articulares y muculoesqueléticos) fueron leves o moderados y desaparecieron en poco tiempo".

Eliglustat

Tanto la velaglucerasa alfa como la taliglucerasa alfa son fármacos cuyo agente activo es un enzima. Hasta ahora se ha hablado de ensayos clínicos con enzimas. "Sabemos", explica la doctora Giraldo, "que ninguno de los tratamientos disponibles para la Enfermedad de Gaucher cura la enfermedad, aunque se logra una remisión de los síntomas, así como estabilizar y en muchos casos normalizar las manifestaciones clínicas lo más posible

"Está demostrado que eliglustat es eficaz en el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher y que además es seguro"

los datos clínicos. Disponemos de enzimas que aportan lo que el paciente no fabrica con normalidad, que es la glucocerebrosidasa ácida. Pero también hay otros fármacos cuya actividad se basa en la interrupción de la vía metabólica de la glucocerebrosidasa ácida para evitar que se forme el sustrato y reducir así su acúmulo en el organismo. Uno de ellos, el miglustat, tiene un mecanismo de acción basado en interferir a otro enzima, la ceramida glucosil-transferasa. Otro, el eliglustat, que recientemente se ha comercializado en Estados Unidos, cumple este objetivo imitando la acción de la ceramida. Lo que se acumula en el organismo de los pacientes con Enfermedad de Gaucher es un complejo de glucosa (azúcar) y ceramida (lípido). Miglustat tiene una estructura muy parecida a la glucosa (es un iminoazúcar) y engaña a esa molécula de modo que ya no se forma el sustrato. Eliglustat, por el contrario, es un análogo de la ceramida, e inhibe también a la enzima ceramida glucosil-transferasa, por lo que consigue el mismo efecto pero por el camino opuesto".

Con miglustat se tienen diez años de experiencia en el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher y son muy numerosos los estudios realizados con él, por lo que se conoce bien todo lo relacionado con su eficacia y seguridad. Sin embargo, en la actualidad se está desarrollando en diversos paises, y concretamente en España, un estudio en fase II con eliglustat, cuyos resultados a cuatro años, han sido publicados en la revista Blood Cell. Molecules and Diseases en 2014 y muestran que este fármaco es eficaz, ya que se incrementa la cifra de plaquetas y los niveles de hemoglobina, además de disminuir el volumen del bazo y el hígado. Los resultados positivos ya se obtienen al año de tratamiento y continúan mejorando con el tiempo. También se ha analizado el efecto del tratamiento con eliglustat sobre la densidad mineral ósea en la columna lumbar y la cabeza del fémur y se constató esta mejoría sostenida en el tiempo.

"Eliglustat está demostrando que es eficaz en el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher. Y también su seguridad, ya que el 68% de los efectos adversos registrados fueron leves y no relacionados con el fármaco (dolor abdominal, diarrea, palpitaciones, taquicardia ventricular y dolor de cabeza)", concluye la doctora Giraldo.

Nuevos fármacos

En la actualidad hay un nuevo fármaco en fase de investigación, denominado PRX-112 que ha sido desarrollado por la empresa Protalix y es un enzima de origen vegetal. Algún ensayo clínico ha demostrado en animales que este enzima, administrado por vía oral, llega a los órganos diana. En el Congreso Europeo de Enfermedad de Gaucher (EWGGD) celebrado en Haifa en 2014, se presentaron los resultados preliminares de un ensayo en Fase IIa en el que han participado 10 pacientes adultos sin tratamiento previo y a los que se administró durante 28 días PRX-112, mediante dosis secuenciales y escaladas para evaluar seguridad, y farmacocinética. El estudio demuestra que con la administración una vez al día PRX-112 se obtiene una actividad enzimática normal en sangre de la beta-glucosidasa ácida y que ésta persiste durante 30 horas. Las plaquetas aumentaron rápidamente entre un 27 y 78% en tres de los ocho pacientes que presentaban trombocitopenia.

"Aunque interesantes", advierte la doctora Giraldo, "estos resultados son muy preliminares y al PRX-112 todavía le falta mucho recorrido

"Se ha demostrado que in vitro el ambroxol induce un aumento de la actividad de la glucocerebrosidasa en los lisosomas"

en lo que respecta a ensayos clínicos. Lo mismo ocurre con otros fármacos que inician su fase experimental como sucede con el ambroxol, que ha demostrado *in vitro* que induce un aumento de la actividad de glucocerebrosidasa en los lisosomas de las células implicadas posteriormente en el desarrollo de la Enfermedad de Parkinson. En nuestro grupo, desde hace tres o cuatro años, estamos ensayando una nueva molécula, la PS12/1209 que es una chaperona. Es un iminoazúcar y es capaz de activar a mutaciones del enzima que presentan un alto riesgo de desarrollar problemas neurológicos".

“La Enfermedad de Gaucher sólo determina una cierta predisposición a sufrir la Enfermedad de Parkinson”

Dr. José Luis Capablo. Jefe de Sección de Neurología. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

“Lo habitual”, comenta el doctor José Luis Capablo, jefe de la Sección de Nuerología del Hospital Miguel Servet de Zaragoza, “es que los neurólogos no tengan casi relación con las enfermedades raras y hematológicas. Sin embargo, hemos pasado de ser unos invitados en ciertos grupos de investigación a que en todos los congresos de la especialidad la Enfermedad de Gaucher salga a relucir en la mayoría de las sesiones sobre enfermedad extrapiramidal. Es un tema que está de actualidad, pero al mismo tiempo reviste una gran complejidad”.

Hasta ahora la participación del neurólogo era necesaria para identificar qué pacientes con Enfermedad de Gaucher son del tipo 2 y 3, en función de si hay o no afectación neurológica y el grado de la misma. Sin embargo, este especialista considera que en la actualidad se tiende a un continuo clínico en el que se debería considerar que los tipos 1, 2 y 3 son una gradación sintomática desde apenas cambios histológicos asintomáticos a formas clínicas graves. Y esta situación se ha hecho más evidente desde que la Enfermedad de Parkinson se ha visto relacionada con la Enfermedad de Gaucher.

Un paciente con Enfermedad de Gaucher tipo 2 presenta pobreza de neuronas que se encuentran encogidas y empequeñecidas y, además, se produce una reacción inflamatoria a su alrededor, lo que se conoce como astrogliosis. En el sistema nervioso central no se identifican las típicas células de Gaucher. “Realmente”, advierte el doctor Capablo, “no sabemos qué es lo que ocurre en un paciente que está afecto de una Enfermedad de Gaucher tipo 2 ó 3. Se supone que en la neurona aumenta el acúmulo de sustrato (glucocerebrósido) y, sin que se sepa cómo, esta neurona que empieza a funcionar mal lanza unas señales todavía no bien conocidas que hacen que unas células denominadas microglía, que están alrededor de la neurona dándole soporte, se activen y hagan su trabajo causando una inflamación que acabará matando a esa neurona. Así, con el tiempo el cerebro tendrá cada vez menos neuronas y presentará una reacción inflamatoria. Pero sobre el por qué ocurre todo esto, actualmente sólo hay hipótesis”.

Enfermedad de Parkinson

“Para los neurólogos”, explica el doctor Capablo, “la Enfermedad de Parkinson es puramente neurológica. Al principio es posible que nos molestara que los hematólogos vinieran a atribuir esta enfermedad una causa ajena al cerebro. De hecho, durante los últimos 30 años ha habido una resistencia a aceptar una correlación entre lo que es una enfermedad neurológica y una enfermedad hematológica como la Enfermedad de Gaucher”.

La Enfermedad de Parkinson siempre se ha considerado una enfermedad degenerativa que se caracteriza por el temblor, la lentitud (bradiquinesia) y la rigidez que llevan a una evolución de mayor dependencia a lo largo del tiempo. Con un buen tratamiento, como es la L-

DOPA, se consigue que en los primeros cinco o seis años el paciente pueda llevar una vida prácticamente normal, aunque luego evolucionará hacia formas más severas e incapacitantes.

Una de las características de la Enfermedad de Parkinson es que no tiene un marcador biológico, por lo que el diagnóstico es estrictamente clínico. Hay una serie de rasgos clínicos que llevan al diagnóstico, pero puede confundirse con un temblor esencial, que es un rasgo muy común en la población. Además, hay muchas enfermedades degenerativas que pueden ser catalogadas como parkinsonismos, pero no como Enfermedad de Parkinson. "Por ello", advierte el neurólogo del Hospital Miguel Servet, "si se le pregunta a un enfermo de Gaucher si hay alguien en su familia que tiene o ha tenido Parkinson y lo queremos correlacionar con hallazgos de la Enfermedad de Gaucher y determinar su asociación con el Parkinson, hay que tener en cuenta que en ocasiones nos podemos equivocar, pues a lo mejor lo que el paciente relata como tal no lo es. Por tanto, al establecer la correlación clínico-patológica entre ambas patologías, el índice de acierto a la hora de determinar que un paciente tiene Parkinson no supera el 75%".

La enfermedad de Parkinson es un trastorno metabólico que afecta a la producción de dopamina en la sustancia negra del mesencéfalo cerebral. La dopamina es un neurotrasmisor cuya finalidad es prepararnos para el movimiento. Cada vez que se quiere hacer un movimiento se parte siempre de un tono muscular, de una postura, que se organiza en esta parte del cerebro y que de esta forma prepara para la realización final de la acción muscular

"Cuando una persona desarrolla la enfermedad de Parkinson", explica el doctor Capablo, "en la neurona se forman los denominados cuerpos de Lewy, que son unos depósitos similares a los lisosomales en la Enfermedad de Gaucher y que alteran el funcionamiento del circuito provocando la enfermedad. En este caso los depósitos están formados por una proteína denominada sinucleína, que se desorganiza y se acumula generando estos cuerpos fibrilares de Lewy y que también podemos identificar en la inmunotinción, lo que nos servirá luego para poder estudiarlo en el cerebro de los pacientes que tengan ambas enfermedades".

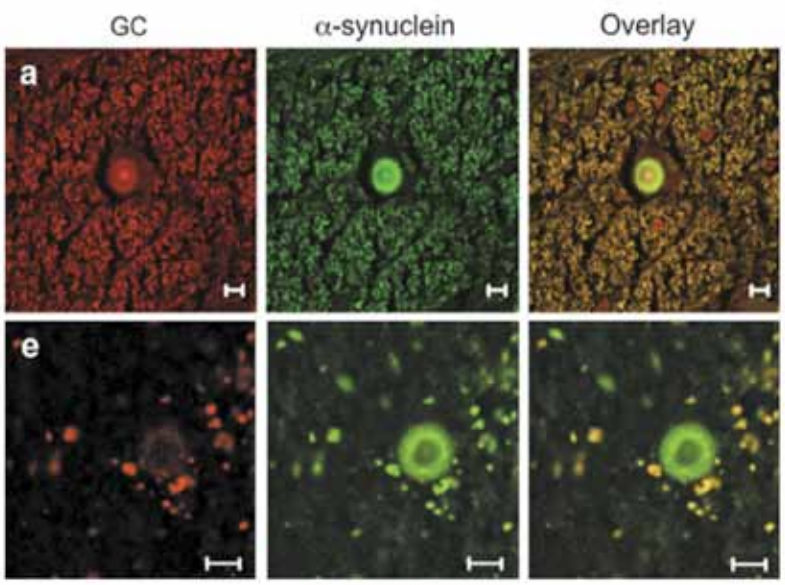
"El índice de acierto a la hora de determinar que un paciente tiene la Enfermedad de Parkinson es de un 75%"

Coincidencias genéticas

Cada vez se sabe más de la enfermedad de Parkinson, un conocimiento al que en los últimos años se ha sumado la genética y la mecánica proteica. En las formas familiares se identifican una serie de genes que ayudan a saber cuáles son las proteínas implicadas en la enfermedad. Pero algunas de ellas son genes que codifican proteínas que van a estar en los lisosomas o en los endosomas. "Son proteínas lisosomales", aclara este especialista, "y esto es muy interesante. Para comprenderlo bien se puede imaginar a las neuronas como unas fábricas en cuyo núcleo están los libros que codifican las proteínas que se producen en el cuerpo neuronal y que son enviadas por los axones hasta el final de la neurona (las neuronas no se juntan entre ellas, sino que hay un espacio que las separa. Allí se origina una descarga química que produce el estímulo (irritación) de la siguiente neurona para que ésta comience a realizar el mismo trabajo y así sucesivamente de una neurona a otra. Todo este tráfico de productos químicos que se produce a lo largo del axón va empaquetado en "burbujas" (endosomas). Por otro lado, todos los productos de desecho de la célula, se almacenan en otras "burbujas" en las que se terminan destruyendo y eliminando y que son los lisosomas, en los que se sitúa la base de la Enfermedad de Gaucher y, desde hace poco, también la base de la algunas formas de Enfermedad de Parkinson, por lo que cabría plantearse si el Parkinson es en realidad una enfermedad lisosomal".

"La mutación GBA está presente cinco veces más en pacientes con Parkinson que en aquéllos que sufren Alzheimer"

La investigación entre la relación de la Enfermedad de Gaucher y la Enfermedad de Parkinson se inició a finales de los años 80 tras la publicación de artículos en los que se daba cuenta de casos aislados de enfermos de Gaucher que tenían Parkinson. Inicialmente era algo que se achacó al azar, pues se trataba de muy pocos casos. Pero empezó a repetirse esta coincidencia, especialmente en judíos Ashkenazi. Y se comprobó que si se comparan las mutaciones de Enfermedad de Gaucher de grupos control y de pacientes de Parkinson y Alzheimer, la mutación del GBA tanto en homocigosis como en heterocigosis (portadores y pacientes) está representada cinco veces más en enfermos de Parkinson que en los controles y en los enfermos de Alzheimer, aun siendo ésta una enfermedad degenerativa. Y ello llevó a plantear la hipótesis de que las alteraciones de la glucocerebrosidasa podrían contribuir a la vulnerabilidad frente al Parkinson de las personas con Enfermedad de Gaucher. Además esta correlación entre ambas enfermedades se constatará poco después en comunidades americanas, asiaticas y europeas que no se circunscriben a los judíos Ashkenazi. También se



observa que aparece en los familiares de los individuos que tienen una mutación en heterocigosis, es decir que son portadores de la enfermedad de Gaucher.

Para descartar la posibilidad de que esta observación fuera consecuencia de un sesgo propio de la investigación, se realizó un estudio en muestras de tejido cerebral de personas normales, con Alzheimer y con Parkinson obtenidas del Banco de Cerebros del Reino Unido. En ellas se rastreó la mutación del gen GBA y se comprobó nuevamente que en el caso de tejidos procedentes de personas con Enfermedad de Parkinson la predominancia de la mutación era superior a la de los demás.

"A partir de ahí", explica el doctor Capablo, grandes estudios epidemiológicos vuelven a confirmar que entre los pacientes con Parkinson la Enfermedad de Gaucher está representada hasta cinco veces más que en los pacientes con otras enfermedades neurológicas degenerativas. El siguiente paso fue determinar el estudio del genoma completo de los pacientes no parkinsonianos y el de los que sí tienen esta enfermedad. Al compararlos y observar las variaciones que hay entre unos y otros se determinaron aquellas mutaciones frecuentes en el paciente parkinsoniano. De este modo, se pudo confirmar que la Enfermedad de Parkinson tiene una relación directa con la mutación del gen GBA, siendo ésta la mayor de todas las otras causas genéticas de la enfermedad. Por ello, ahora se puede decir que las mutaciones de este gen presentes en portadores o pacientes con Enfermedad de Gaucher es el factor de riesgo más importante de cuantos se conocen para la Enfermedad de Parkinson".

Todo ello lleva finalmente a plantear hipótesis en las que la alfa-sinucleína que causa la enfermedad de Parkinson ha de estar relacionada de algún modo con la glucocerebrosidasa para que la acción conjunta de ambas faciliten el desarrollo de Parkinson en personas con la Enfermedad de Gaucher.

En 2014, el grupo de investigación dirigido por la doctora Ellen Sidransky, una de las especialistas más relevantes en el estudio de la Enfermedad de Gaucher, publica en la revista *Brain* un artículo en el que afirma que la glucocerebrosidasa ha causado un revuelo dentro de las sinucleopatías, entre las que se encuentra la enfermedad de Parkinson. Y se fundamenta en dos cosas: el papel a nivel celular de la glucocerebrosidasa en la neuropatología de la sinucleína y la regulación de la expresión de ambas. En relación al papel de la glucocerebrosidasa en la neuropatología de las enfermedades de Parkinson se ha demostrado que hay una relación recíproca entre la cerebroglucosidasa y la sinucleína, pero también entre ellas y la función lisosomal.

"En pacientes con Parkinson la Enfermedad de Gaucher está representada cinco veces más que en otras enfermedades neurológicas"

"Se he demostrado que en la Enfermedad de Parkinson hay una relación recíproca entre la cerebroclucosidasa y la sinucleína"

"En 2011", comenta el doctor Capablo, "se publicó en la revista *Cell* un estudio realizado en modelos animales que reproducen la enfermedad y en neuronas de cerebro de pacientes de Parkinson y que aclaró un poco más la relación entre glucocerebrosidasa y sinucleína. Ambas se producen en el núcleo de la neurona y pasan del retículo endoplasmático al aparato de Golgi, y de ahí al lisosoma. Pero en un enfermo de Parkinson se observa que en el lisosoma hay poca glucocerebrosidasa y mucho glucocerebrosido acumulado, ocurriendo algo similar con la sinucleína, es decir, que se hace insoluble y se acumula. Y esto no ocurre para otras proteínas relacionadas con otras enfermedades. Esta alfa-sinucleína cristalizada es capaz también de frenar el metabolismo de la glucocerebrosidasa de manera progresiva, por lo que cada vez habrá más glucocerebrósido y más cristalización, de tal manera que llega un momento en que la neurona supera un nivel patogénico y se muere. Y esto es lo que hace que finalmente aparezca la enfermedad de Parkinson".

Relación fenotipo-genotipo

A los hematólogos y pacientes con Enfermedad de Gaucher siempre les ha preocupado mucho el por qué en esta patología existe una mala relación fenotipo-genotipo, es decir, por qué si existen cinco veces más enfermos de Gaucher con enfermedad de Parkinson, los otros pacientes con esa enfermedad no desarrollan el Parkinson. "En el estudio de *Brain*, añade el neurólogo, "se estudia la existencia de una serie de reguladores de la expresión de la glucocerebrosidasa que pueden hacer que este enzima actúe mejor o peor, dando más o menos síntomas dentro del lisosoma de la neurona o de otras células y, por tanto, tener más o menos impacto en el fenotipo de la enfermedad. Lo que ocurre es que hay otros factores metabólicos, otros enzimas, que facilitan la llegada de la glucocerebrosidasa, sea ésta sana o enferma".

La glucocerebrosidasa se moviliza mejor cuando está ligada a una proteína denominada LIMP2, que la transporta de un modo muy eficaz hasta el lisosoma. Si sale sola se elimina fácilmente. Puede decirse que existe un factor de acoplamiento metabólico enzimático que si falla, las posibilidades de que se produzca un acúmulo de glucocerebrósido en el lisosoma serían mayores que si no falla. Y en un paciente haría que la enfermedad se expresara de forma más intensa que lo que cabría esperar por la mutación aislada de la glucocerebrosidasa. Esto se ha demostrado por ejemplo en un estudio realizado en dos gemelos con Enfermedad de Gaucher que tienen el mismo genotipo, pero uno de ellos es portador de una mutación en el gen LIMP2 y, como consecuencia, tiene un fenotipo Gaucher mucho más grave que su hermano. "Si finalmente se demostrase que ésta es una situación generalizable", señala el doctor Capablo, "empezaríamos a entender el problema de la relación fenotipo-genotipo".

Por otra parte, el estudio analiza también el enzima saposina C, que se encuentra en la pared de los lisosomas y que facilita la unión entre el glucerebrosido y la glucocerebrosidasa. La saposina C también tiene sus mutaciones y se ha demostrado en modelos animales con Enfermedad de Gaucher que las formas con mutaciones manifiestan unos síntomas mucho más graves que los que no la tienen. Por tanto, éste es otro factor que puede estar modificando la presentación de la misma Enfermedad de Gaucher. "Además", comenta el doctor Capablo, "tanto la LIMP2 como la saposina C tienen mutaciones que se han descrito en la enfermedad de Parkinson, lo que implica que hay una doble relación que podría explicar en parte porqué algunos pacientes tienen Parkinson y otros no, así como aún teniendo el mismo genotipo Gaucher estos presentan un fenotipo completamente diferente".

Finalmente, en el estudio se analiza también la proteína TFEB, que es un regulador de la expresión genómica, que habitualmente se encuentra pegado a la membrana del lisosoma, de modo que cuándo éste tiene algún problema para funcionar o está muy sobrecargado se libera de la membrana, va al núcleo y estimula la producción de todos los enzimas que ayudan a destruir dentro del lisosoma los productos que hay que eliminar. Curiosamente, el TFEB es inhibido por la sinucleína, de modo que cuando ésta se acumula, se frena al TFEB y éste no puede estimular la producción de todos los enzimas que llegan al lisosoma.

"El tratamiento con chaperonas podría facilitar el control de la malfunción de los lisosomas de las neuronas"

Estrategias terapúticas

Hasta ahora, ninguno de los fármacos utilizados en el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher actúa a nivel neurológico. Únicamente las chaperonas farmacológicas permiten que la glucocerebrosidasa defectuosa llegue al lisosoma y desarrolle una mayor actividad metabólica de la que normalmente podría realizar. "Hay un estudio realizado en fibroblastos de pacientes y modelos animales con ambroxol", explica el doctor Capablo, "en el que parece evidenciarse que el uso de este fármaco aumenta la producción de glucocerebrosidasa en las células y disminuye la presencia del sustrato (glucocerebrosido). También se ha medido el estrés oxidativo que produce la inflamación en la célula. Y éste disminuye en la misma medida y de un modo significativo en comparación con los controles. Esto abre una expectativas acerca de estos fármacos que, al poder entrar en el sistema nervioso central, podría facilitar el control de la malfunción de los lisosomas de las neuronas".

Factor de riesgo

Un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión. No producen la enfermedad, sino que únicamente determinan cierta predisposición a tenerla. Así, la incidencia anual de la enfermedad de Parkinson en una persona de 50-80 años es de 0,15-1,5% de la población. En el caso de las personas con Enfermedad de Gaucher esta incidencia oscila entre el 0,6-6%, y a los 80 años sería de un 10%. "Por tanto", concluye el doctor Capablo, "podemos asegurar que la mutación de la Enfermedad de Gaucher es un factor de riesgo frente a la enfermedad de Parkinson, si bien deben existir factores genéticos y epigenéticos modificadores. No obstante, no se acaba de conocer con precisión cuál es el mecanismo íntimo de esta relación entre ambas enfermedades, aunque cuanto más se avanza en la investigación se van identificando enzimas o cadenas metabólicas que podrían acabar siendo dianas terapéuticas para el tratamiento tanto de la Enfermedad de Gaucher como de la Enfermedad de Parkinson".

“En general se han alcanzado niveles aceptables en cuanto a los objetivos terapéuticos de las personas con Enfermedad de Gaucher tipo 1”

Dr. Jordi Pérez. Servicio de de Medicina Interna. Hospital Vall d’Hebron. Barcelona

El doctor Jordi Pérez, responsable de la Unidad de Errores Congénitos del Metabolismo de Adultos del Hospital Vall d’Hebrón de Barcelona y coordinador nacional del Grupo de Trabajo de Enfermedades Minoritarias de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) expuso en la XVI Reunión Nacional de la AEEFEG los resultados del estudio Mapping, cuyo objetivo no era otro que el de analizar la situación clínica actual en España de los pacientes con Enfermedad de Gaucher y determinar si éstos han alcanzado o no los objetivos terapéuticos consensuados por los expertos.

“El término Mapping”, señaló este experto, “puede llevar a error, ya que no se trata de un estudio dirigido a analizar la distribución geográfica de los pacientes, sino que parte de una herramienta diseñada para monitorizar la respuesta al tratamiento en los pacientes con Enfermedad de Gaucher. Las siglas MAP corresponden a las iniciales de los términos monitorización, acción y progreso; es decir, analizar la respuesta a una serie de variables que hemos marcado como objetivos terapéuticos y a partir de aquí ver qué tipo de acciones se han de emprender para que la progresión los pacientes sea lo más favorable posible, estudiando asimismo su evolución clínica”.

Se trata, por tanto, de un estudio de carácter epidemiológico, planteado como descriptivo y multicéntrico. En él participaron 35 investigadores adscritos a 28 hospitales de 10 Comunidades Autónomas y se incluyeron en el mismo 108 pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1 que de alguna forma estaban controlados clínicamente en un centro específico. Se excluyeron aquellos pacientes que o bien no llevaban un control clínico específico y correcto o que tenían sus habilidades de comunicación disminuidas por diferentes razones (psiquiátricas, habilidades cognitivas y sensoriales, barreras de idioma, etc.) y consecuentemente no podían responder de forma adecuada a las preguntas de los investgadores. De los 108 pacientes, el 52,8% fueron mujeres y el 47,2% varones, con una edad media de 44 años (entre 6,5 y 82 años), siendo el 9% de edades inferiores a los 18 años, el 36% entre 19 y 40 años, el 52% de 40 a 65 años y el 10% restante mayores de 65 años.

“Es muy importante que los pacientes con Enfermedades Raras acudan a los servicios de Genética de los Hospitales”

Variables del estudio

Además de los objetivos terapéuticos, se recogieron otras variables,

entre ellas el género, la edad, la altura, el peso, la edad de inicio de los síntomas, la edad de diagnóstico, si tenía o no historia familiar, historia de partos, genotipo, marcadores bioquímicos, el tipo de tratamiento, la dosis, si tomaba medicamentos añadidos, si después del tratamiento específico había tenido algún tipo de reacción o efecto adverso, etc. También se miraron otras variables, como la presencia de complicaciones de la enfermedad: afectación pulmonar, afectación neurológica, comorbilidades, etc.

Los objetivos terapéuticos establecidos como referencia a alcanzar por los pacientes incluidos en el estudio Mapping fueron los siguientes:

- Hemoglobina: ≥12 g/dl en el hombre y ≥11 g/dl en la mujer
- Recuento de plaquetas en sangre: ≥ 120.000/dl
- Esplenomegalia: tamaño de bazo inferior o igual a ocho veces el tamaño normal
- Hepatomegalia: tamaño de hígado inferior o igual a 1,5 veces el tamaño normal
- Dolor: se consideró que la escala analógica utilizada para la valoración subjetiva del dolor tenía que ser inferior a uno.
- Densidad mineral ósea: z-score >-1
- Calidad de vida: ≥ 70 en la escala QoL

"Hay que advertir", explica el doctor Pérez, "que en lo relativo al dolor a la hora de preguntar a los pacientes se preguntó sobre el dolor músculoesquelético en general y no sobre el dolor óseo, específico de la patología de Gaucher".

En relación a las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, cabe destacar que a todos ellos se les hizo un análisis molecular de genotipos resultando, como cabría esperar que la mutación más prevalente fue la N370 presentándose de forma aislada en un 26,9% de los pacientes y junto a la L444P en un 33% de ellos. El 37% tenían mutaciones diferentes entre las que la N370 seguía siendo la más prevalente.

"Por otra parte", añade este investigador, "la edad media de inicio de los síntomas de los pacientes fue de 22 años, mientras que la edad media a la que tuvieron el diagnóstico fue de 27 años. Sólo este dato ya nos proporciona una idea clara acerca del retraso en el diagnóstico, que es de una media de cinco años desde el momento en que se producen los primeros síntomas. Además, el 42% tenía historia familiar de Enfermedad de Gaucher, el 21,3% presentaba algún tipo de complicación ósea, y el 25% había sufrido una esplenectomía".

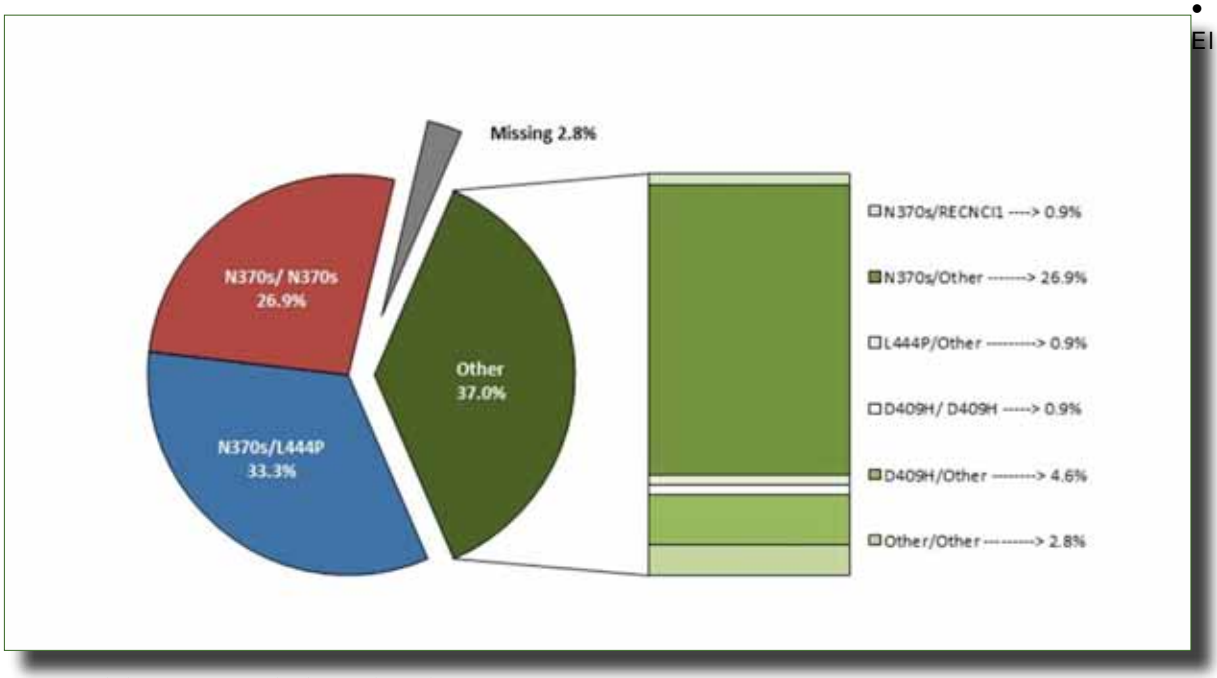
El estudio Mapping también aportó datos sobre el tratamiento: el 88% de los pacientes estaban siendo tratados; de ellos, el 42,6% con imiglucerasa (IMI), el 20,4% con velaglucerasa (VELA), ninguno con alglucerasa (AL), el 18% con miglustat (MI), y el 3% con una combinación de IMI y MI. El tiempo medio transcurrido desde el inicio del tratamiento era de 119 meses y el 85% de los pacientes no tenía una medicación concomitante relacionada con la Enfermedad de Gaucher.

Finalmente, en relación a los marcadores bioquímicos habituales en la práctica clínica, la media del CCL18 fue de 467,8 ng/dl, con un rango entre 47 ng/dl y 3.720 ng/dl; y la media del CHITO fue de 3.070 nmol/ml*h, con un rango entre 10 nmol/ml*h y 65.000 nmol/ml*h.

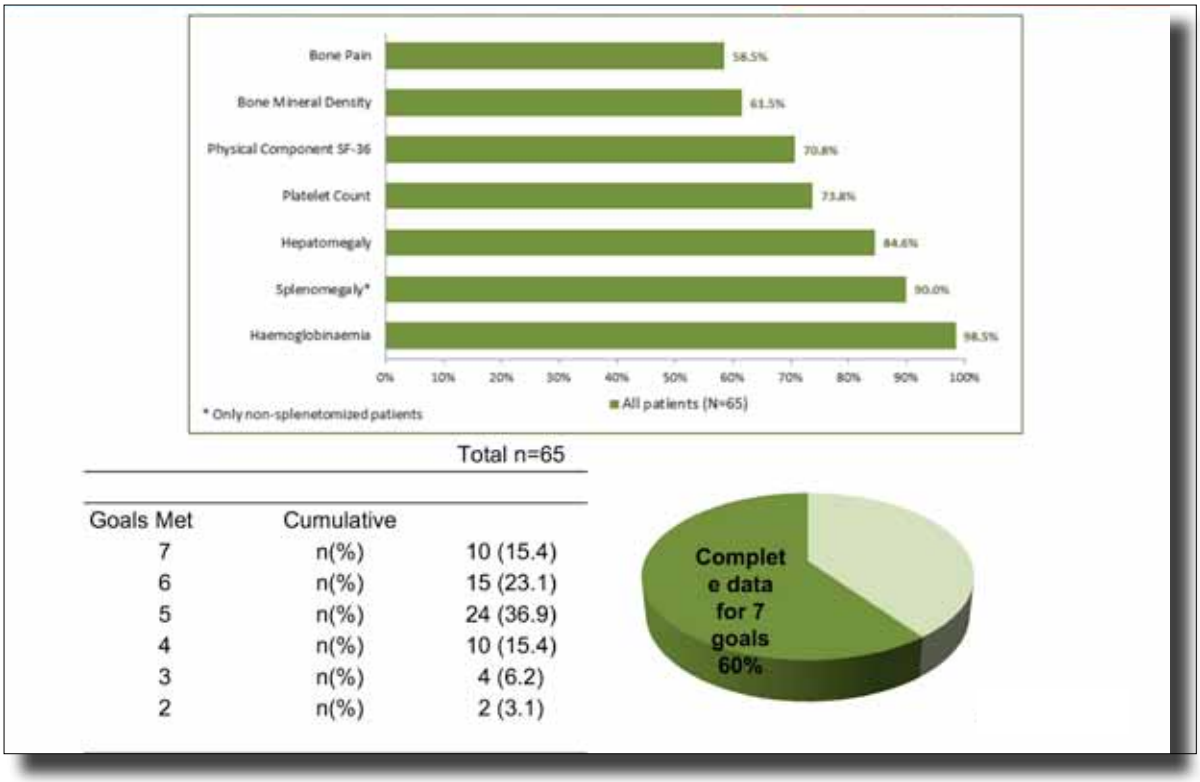
Objetivos terapéuticos

Otra de las cuestiones para la que se buscó una respuesta en el estudio Mapping fue la medida en que el tratamiento había permitido alcanzar los objetivos terapéuticos. Y los resultados fueron los siguientes:

- El 97% habían alcanzado uno niveles de hemoglobina aceptables.
- El 75% tenía un recuento plaquetario aceptable
- El 87% tenían un tamaño de bazo acorde con los objetivos terapéuticos; lo mismo en cuanto a la reducción de la hepatomegalia
- El



Genotipo de los pacientes incluidos en el estudio



Cumpliento de los objetivos terapéuticos

53% en cuanto al dolor óseo, según una escala analógica que variaba entre 0 y 10.

- En relación a la densidad mineral ósea adecuada con un z-score ≥-1, sólo el 64% de los pacientes lo había alcanzado.
- Se alcanzó el objetivo terapéutico de calidad de vida en el 63% de los pacientes.

"Con relación a estos datos", advierte el doctor Pérez, "hay que considerar el hecho de que en lo relativo al dolor óseo, aunque esta cifra pueda considerarse como muy baja, no se trata de un estudio específico sobre el dolor óseo secundario a la Enfermedad de Gaucher, por lo que este dato hay que manejarlo con cierta reserva. Otra cosa muy importante es que de los 108 pacientes incluidos en el estudio a 33 no se les había realizado previamente una densitometría ósea (DXA), por lo que no se disponía de una referencia para analizar su evolución en relación a la densidad mineral ósea después del tratamiento".

Con o sin tratamiento

También se analizaron las posibles diferencias entre los pacientes que no habían sido tratados y los que sí. "La edad media a la que fueron diagnosticados los pacientes que no estaban siendo tratados es de 37,9 años, mientras que la de los tratados se sitúa en los 25,9 años. Esta diferencia podría indicar que los pacientes tratados habían desarrollado antes la clínica propia de la Enfermedad de Gaucher y que, por tanto, tenían una forma más grave de la enfermedad. En el resto de las características de inclusión en el estudio (edad, sexo, antecedentes familiares, etc.) no había diferencias estadísticamente significativas, salvo en la edad de inicio del tratamiento", comenta el investigador del estudio Mapping.

En cuanto se refiere a los objetivos terapéuticos había pocas diferencias significativas, salvo en lo que se refiere al recuento de plaquetas, que era aceptable en un 57,3% de los pacientes no tratados frente al 91,2% de los que sí estaban siendo tratados. Asimismo, los tratados tenían unas cifras analógicas de dolor óseo inferiores a los no tratados. Asimismo, no se encontraron diferencias significativas con respecto a la densidad mineral ósea y la calidad de vida. "En cambio", advierte el doctor Pérez, "sí las hubo en relación a los biomarcadores de actividad de la enfermedad, el CCL18 y el CHITO. Hay que tener en cuenta que probablemente los pacientes que estaban en tratamiento (215 ng/dl y 987 nmol/ml*h, respectivamente) estaban más controlados bioquímicamente que los no tratados (515 ng/dl y 2.896 nmol/ml*h, respectivamente). Todos estos datos hay que tomarlos con reservas, pero sí puede decirse que marcan una tendencia general".

Desde una perspectiva global, el 15,4% había alcanzado siete de los objetivos terapéuticos, el 23,1% seis, el 36,9% 5, el 15,4% cuatro, el 6,2% tres y el 3,1% dos.

Según género

El estudio Mapping no mostró diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en relación a los objetivos terapéuticos. "Sí las hubo con respecto a los niveles de hemoglobina, pero hay que tener en cuenta que las mujeres tienen ya de por sí unos niveles inferiores a los de los hombres, por lo que las diferencias pueden considerarse puramente fisiológicas", matiza el doctor Pérez.

Esplenectomía

"Una de las preguntas a las que tratamos de responder", añade el investigador, "es si había diferencias entre los pacientes esplenectomizados y los que no lo habían sido. En cuanto a las características de los pacientes únicamente había una ligera diferencia en lo que respecta a la historia familiar de Enfermedad de Gaucher, pero no puede considerarse relevante desde el punto de vista clínico. Pero sí hubo una diferencia significativa en relación a los objetivos terapéuticos: el recuento de plaquetas era sensiblemente superior en los pacientes a los que se había extirpado el bazo y, aunque no es muy significativo, se apreció una tendencia a un nivel de dolor superior al de los pacientes que conservaban el bazo. También tenían unas cifras de mineralización ósea inferiores, lo que parece concordar con la evidencia científica actual, según la cual la esplenectomía podría empeorar las complicaciones óseas".

Finalmente, en cuanto a los parámetros bioquímicos se aprecia una tendencia en la que los pacientes esplecnectomizados tenían unos niveles de la actividad de la enfermedad algo superiores.

Más análisis

A partir de aquí se han realizado otros análisis de los datos cruzando las diferentes variables, como los pacientes esplectenomizados o no que estaban con o sin tratamiento. Nuevamente hay que considerar que los resultados marcan tendencias ya que en algunos casos los pacientes que cumplían dos variables eran muy pocos o ninguno, por lo que no es posible extraer conclusiones definitivas. No obstante, tanto los pacientes a los que se se había extraído el bazo como los no esplectenomizados que estaban en tratamiento tenían un recuento de plaquetas más elevado. Así mismo, los no esplectenomizados en tratamiento habían reducido significativamente el tamaño del bazo y el dolor óseo. Los pacientes que conservaban el bazo y estaban en tratamiento tenían además una mejor mineralización ósea que aquéllos que no lo estaban, mientras que en los esplectenemizados tratados era inferior que en los no esplectenomizados.

También se hizo un análisis de los resultados teniendo en cuenta el género y la edad de los pacientes, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco las hubo en relación a la edad y los objetivos terapéuticos alcanzados, ni al tiempo de tratamiento y los objetivos terapéuticos.

"Los pacientes esplenectomizados tienen unos niveles de la actividad de la enfermedad algo superiores"

"Hay que concienciarse de la importancia de realizar el correspondiente estudio óseo a todos los pacientes"

Análisis global

Hay que recordar que de los 108 pacientes incluidos en el estudio en 33 faltaban datos previos relativos a la mineralización ósea, por lo que decidió hacer un estudio incluyendo únicamente a aquéllos sobre los que se tenía toda la información clínica, que fueron finalmente 65.

En estos, el 98% había alcanzado buenos niveles de hemoglobina, el 90% un volumen de bazo óptimo, el 84% un buen tamaño de hígado, un 73% una cifras de plaquetas aceptables, el 70% tenían una buena calidad de vida y el 61% había alcanzado un objetivo terapéutico con unos niveles de mineralización ósea aceptables y solo el 58,2% tenía un nivel aceptable de dolor músculo-esquelético.

"Estos datos", explica el doctor Pérez, "se trasladaron a una herramienta gráfica que permite al médico determinar visualmente si un paciente va bien o va mal y monitorizar su respuesta al tratamiento y evolución. Es una figura geométrica en la que se ven diferentes dominios que son los objetivos terapéuticos. Según las cifras obtenidas de cada paciente se van colocando los valores en la gráfica y de este modo se puede ver si se sale o no de los datos que cabría considerar como óptimos".

También se realizó una valoración teniendo en cuenta si estos 65 pacientes estaban o no en tratamiento. Sólo había nueve pacientes que no estaban siendo tratados, pero en general los pacientes que estaban en tratamiento obtuvieron mejores resultados en cuanto a los objetivos terapéuticos. En relación a la esplenectomía, se apreció cómo en aquellos a los que se había extraído el bazo únicamente superaban a los demás en el objetivo terapéutico relativo al recuento de plaquetas, lo que concuerda con la fisiopatología de esta víscera, ya que su función es secuestrar las plaquetas que circulan por el torrente sanguíneo. Pero estos pacientes tenían unos niveles inferiores de mineralización ósea.

Conclusiones

"Tras revisar todos los datos obtenidos", dice el investigador del estudio Mapping a modo de conclusión, "cabe pensar que en los pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1 en general se han alcanzado niveles aceptables en relación a los objetivos terapéuticos, especialmente desde la perspectiva hematológica y en un segundo plano la visceral. Pero hay que trabajar mucho más y al mismo tiempo concienciarnos de la importancia de la afectación ósea de la enfermedad y de la necesidad de realizar el estudio óseo correspondiente a todos los pacientes".

Asamblea General Ordinaria de la AEEFEG

El 26 de octubre de 2014, por la mañana se celebro la Asamblea General Ordinaria Anual, conforme a los puntos del Orden del Día que rezaban en la convocatoria.

- **Lectura del Acta de la Sesión Anterior:** es aprobada por unanimidad.
- **Examen de las Cuentas del Ejercicio Asociativo 2013/2014**. Se presenta a la Asamblea el Balance de las cuentas, cerrado a fecha 30 de septiembre de 2014. Tras una detallada explicación de cada una de las partidas que integran el estado de gastos e ingresos, y visto el contenido de las cuentas, se somete a votación, resultando aprobadas unánimemente por los socios asistentes a la Asamblea.
- **Actividades realizadas 2013/2014.** La Presidencia informa a la Asamblea de las distintas actividades llevadas a cabo durante el año:
  - Asistencia en Madrid para participar en el día mundial de Gaucher.
  - Asistencia a las Asambleas de FEDER. (En estos momentos está formada por 268 Asociaciones).
  - Testimonio de pacientes para Shire.
  - Diferentes reuniones con los Laboratorios.
  - Se informa a todos los asociados, de la aprobación por parte de la Agencia Española del Medicamento, de que ha aprobado un medicamento genérico del oral Zavesca (solo para España),
  - Este año no ha sido posible asistir a la reunión de la EGA, que fue en Junio en Haifa (Israel).
- **Próximo Reunión Anual 2015**.
  - **Fecha**. Se proponen dos fechas, sábado 17 de octubre y sábado 24 de octubre, resultando elegida por mayoría absoluta la del sábado 24 de octubre de 2015.
  - **Temas a tratar**. Se someten a votación las propuesta presentadas, obteniéndose el siguiente resultado:
    - Discapacidad, Minusvalías, trámites a seguir. (38 votos)
    - Reumatólogo, pendiente de confirmar que pueda ser impartida por el Dr. Enrique Raya, (32 votos)
    - Embarazo, pautas para la madre. (22 votos).
    - Endocrino, tiroides. (21 votos).
    - Esplenomegalias, hígado y bazo, (15 votos).
    - Cardiología y Gaucher, (15votos).
- **Varios**. Se vuelve a replantear la idea de la venta de la lotería como uno de los medios de autofinanciación, y el resultado es de 8 votos a favor y de 24 en contra.
- **Ruegos y preguntas.**
  - Uno de los asociados plantea la posibilidad de poner en las actas el nº de socios asistentes con nombres y apellidos. Se aclara que no es necesario y finalmente se decide que no consten en las actas, los nombres y apellidos.
  - Otro asociado, plantea la posibilidad de grabar (en video), las ponencias médicas, siempre y cuando los ponentes dieran su consentimiento. La idea es votada y aprobada por mayoría.

Asociación Española de Enfermos y Familiares de la ENFERMEDAD de GAUCHER

Qué es la Asociación Española de Enfermos y Familiares de la Enfermedad de Gaucher (AEEFEG.)

Se trata de una Asociación, de carácter benéfico, sin fines lucrativos de ningún tipo cuya estructura y fun cionamiento interno es completamente autónomo, democrático y apolítico. Inscrita en el Registro Nacional de Asociaciones Grupo 1, Sección 1, Número Nacional 163680, desde el 13 de Mayo de 1998.

Desde el año 2000, formamos parte de LA ALIANZA EUROPEA DE ASOCIACIONES GAUCHER (EGA).
Desde el año 2001,somos miembros de pleno derecho, con voz y vo to, de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER).
Desde 2002, de la Federación Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS).

En resumen, lo que se pretende es:

1. Dar a conocer la Enfermedad de Gaucher.
2. Informar y formar a los afectados de esta patología y a sus familiares, contribuyendo con ello a una mejor calidad de vida tanto del paciente como de la propia familia.
3. Fomentar la investigación sobre la enfermedad y sensibilizar a la Administración, al colectivo sanitario (Médicos, enfermeras...) y a la sociedad, sobre ésta.
4. Organizar encuentros educativos, que nos permitan conocer y estar al día de cuanto acontece en nuestra enfermedad.
5. Pertenecer a Federaciones o Confederaciones de Asociaciones de carácter Regional, Nacional o Internacional que tengan el mismo objeto que esta Asociación.
6. Colaborar y trabajar con todas las Asociaciones Gaucher a nivel de Europa y América Latina.

Correo electrónico: gaucher@eresmas.com

Asociación Española
de Enfermos y Familiares
de la ENFERMEDAD
de GAUCHER

email: gaucher@eresmas.com

http://www.aeefegaucher.es

Con el patrocinio de:

genzyme
A SANOFI COMPANY

Shire

Y la colaboración de:

ACTELION