

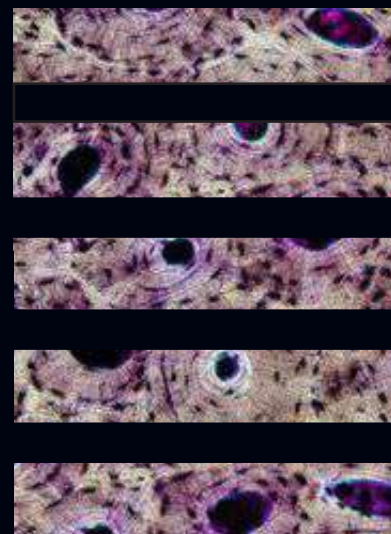


Fundación Española para el Estudio
y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher

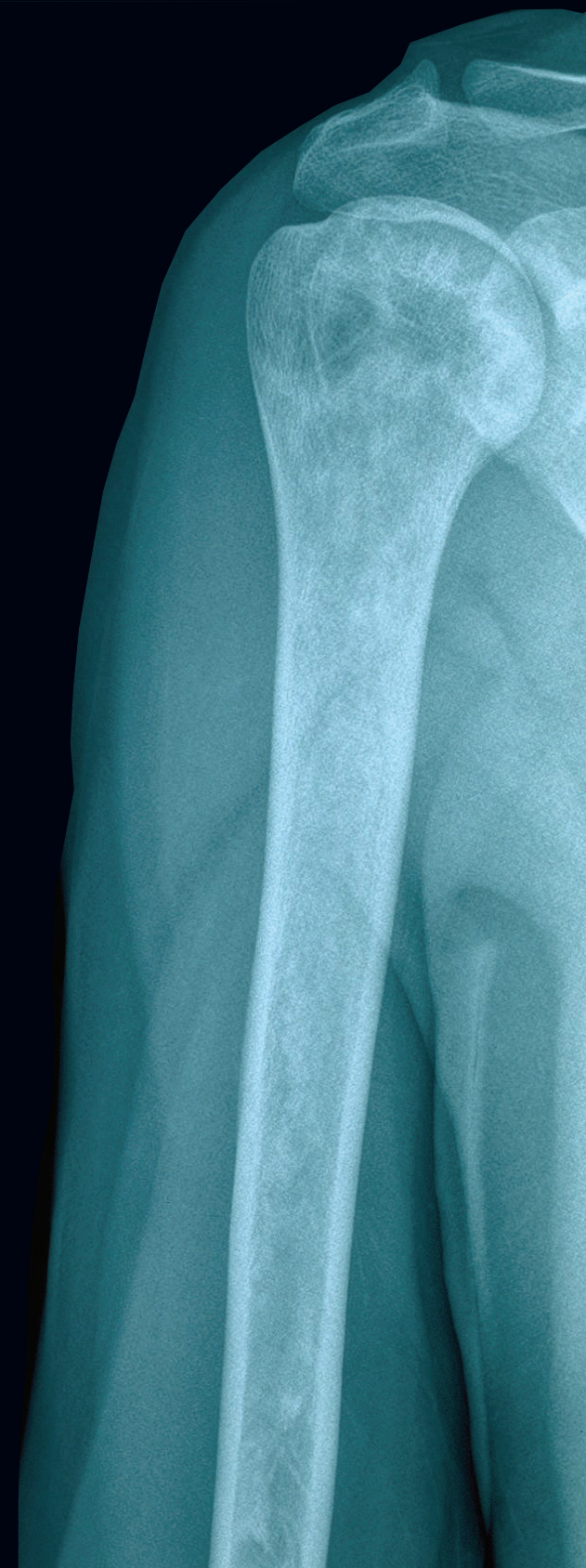


LA AFECTACIÓN ÓSEA EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

LA AFECTACIÓN ÓSEA EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER



Editores:
P. GIRALDO
M. POCOVÍ
M. ROCA



LA AFECTACIÓN ÓSEA EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Agradecimientos:

Ciber de Enfermedades Raras (CIBERER)

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS)

Fundación Española para el Estudio y Terapéutica
de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG)

Gobierno de Aragón

Editores:

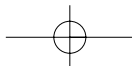
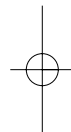
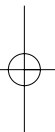
P. GIRALDO, M. POCOVÍ, M. ROCA

ISBN: 978-84-612-9444-2 · Depósito legal: Z-xxxx-2009



*“La variabilidad es la ley de la vida,
no existen dos rostros iguales,
dos cuerpos semejantes
o dos individuos que reaccionen
igual a la enfermedad”*

SIR WILLIAM OSLER



RELACIÓN DE AUTORES

P. ALFONSO PALACÍN
CIBERER, I+CS. Zaragoza

J. GERVAS ARRUGA
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS). Zaragoza

P. GIRALDO CASTELLANO
Hospital Universitario "Miguel Servet". CIBERER, I+CS. Zaragoza

D. GRINBERG
*Departament de Genètica, Facultat de Biologia.
Universitat de Barcelona, CIBERER, IBUB*

A.F. LACLÉRIGA GIMÉNEZ
Cirugía Ortopédica y Traumatología. Centro Médico Quercus Vital. Zaragoza

P. LATRE MARTÍNEZ
Atención Primaria. CIBERER. Zaragoza

R. MOURA VALE MOTA
*Departamento de Ortopedia Pediátrica.
Hospital San Bento. Hospital Socor. Belo Horizonte. Brasil*

M. POCOVÍ MIERAS
*Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular
Universidad de Zaragoza. CIBERER, I+CS. Zaragoza*

M. ROCA ESPIAU
Radiólogo. International Skeletal Society. CIBERER, I+CS. Zaragoza

L. VILAGELIU
*Departament de Genètica, Facultat de Biologia.
Universitat de Barcelona, CIBERER, IBUB*

INDICE

	<u>Página</u>
Prólogo	11
CIRIL ROZMAN	
<i>Catedrático Emérito de la Universidad de Barcelona</i>	
Pasado, presente y futuro de la enfermedad de Gaucher	15
P. GIRALDO CASTELLANO	
<i>Hospital Universitario "Miguel Servet". CIBERER, I+CS. Zaragoza</i>	
Anatomía y fisiología del hueso	21
A.F. LACLÉRIGA GIMÉNEZ	
<i>Cirugía Ortopédica y Traumatología. Centro Médico Quercus Vital. Zaragoza</i>	
Técnicas de imagen para el estudio del hueso	39
M. ROCA ESPIAU	
<i>Diagnóstico Médico. CIBERER, I+CS. Zaragoza.</i>	
Fisiopatología de la enfermedad de Gaucher	61
P. GIRALDO CASTELLANO	
<i>Hospital Universitario "Miguel Servet". CIBERER, I+CS. Zaragoza</i>	
M. POCOVÍ MIERAS	
<i>Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular.</i>	
<i>Universidad de Zaragoza. CIBERER, I+CS. Zaragoza</i>	
Características de la enfermedad ósea en la infancia	73
R. MOURA VALE MOTA	
<i>Departamento de Ortopedia Pediátrica.</i>	
<i>Hospital San Bento. Hospital Socor. Belo Horizonte. Brasil</i>	
Biomarcadores de afectación ósea	85
J. GERVAS ARRUGA	
<i>Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS). Zaragoza</i>	
M. POCOVÍ MIERAS	
<i>Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular.</i>	
<i>Universidad de Zaragoza. CIBERER, I+CS. Zaragoza</i>	
Genética de la enfermedad de Gaucher.	
Relación con la enfermedad ósea	101
M. POCOVÍ MIERAS	
<i>Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular.</i>	
<i>Universidad de Zaragoza. CIBERER, I+CS. Zaragoza</i>	
P. ALFONSO PALACÍN	
<i>CIBERER, I+CS. Zaragoza</i>	

Procesos metabólicos que intervienen en la patología ósea
en la enfermedad de Gaucher 119

L. VILAGELIU, D. GRINBERG
Departament de Genètica, Facultat de Biologia.
Universitat de Barcelona, CIBERER, IBUB

Enfermedad de Gaucher: Diagnóstico por imagen de la afectación
ósea e indicadores de respuesta y de tratamiento ortopédico 127

M. ROCA ESPIAU
Diagnóstico Médico. CIBERER, I+CS. Zaragoza.
A.F. LACLÉRIGA GIMÉNEZ
Cirugía Ortopédica y Traumatología. Centro Médico Quercus Vital. Zaragoza

Tratamiento de la enfermedad de Gaucher.
Repercusión sobre la enfermedad ósea 149

P. GIRALDO CASTELLANO
Hospital Universitario "Miguel Servet". CIBERER, I+CS. Zaragoza

Enfermedad ósea y calidad de vida 157

P. LATRE MARTÍNEZ
Atención Primaria. CIBERER. Zaragoza
P. GIRALDO CASTELLANO
Hospital Universitario "Miguel Servet". CIBERER, I+CS. Zaragoza

Apéndice. Casos clínicos 163

P. GIRALDO CASTELLANO
Hospital Universitario "Miguel Servet". CIBERER, I+CS. Zaragoza
M. ROCA ESPIAU
Diagnóstico Médico. CIBERER, I+CS. Zaragoza

Prólogo

CIRIL ROZMAN

Catedrático Emérito de la Universidad de Barcelona

La época actual se caracteriza por un creciente empleo de los medios electrónicos en la difusión del conocimiento, pese a lo cual los libros en soporte de papel conservan su importancia y es probable que en el futuro se mantenga la coexistencia entre ambos medios de edición. Pero incluso aunque no fuera así, tener la oportunidad de escribir el prólogo de un libro nos sigue suscitando una notable ilusión, sobre todo a los que durante muchos años no habíamos conocido el actual auge del mundo digital y a los que el simple acto de acariciar el lomo de un volumen impreso nos produce una sensación de placer, independiente de la satisfacción intelectual que nos pueda proporcionar su lectura.

En numerosas ocasiones en que me he ocupado en redactar un prólogo de un libro, me ha resultado idóneo dividir mis comentarios en tres partes: 1) los relativos al tema del que trata el texto, 2) los concernientes a los autores y 3) los dirigidos propiamente al libro en sí. También en esta ocasión voy a seguir el mismo esquema.

La enfermedad de Gaucher pertenece al grupo de enfermedades raras, caracterizadas por depósito en los lisosomas de una sustancia que, debido al déficit de una enzima, no puede ser metabolizada. En este caso, la sustancia que se deposita es un glucocerebrósido y la enzima que falta, la β -glucocerebrosidasa. Clásicamente se reconocían tres formas clínicas, de las cuales el subtipo I sería el más frecuente, caracterizándose por ausencia de manifestaciones neurológicas, curso crónico, esplenomegalia progresiva y eventual infiltración hepática y pulmonar. De todos modos, esta clasificación es cada vez más cuestionada. Actualmente se considera que los subtipos no se pueden separar de una forma tan categórica y que la enfermedad de Gaucher presenta un espectro continuo con superposición de diversas manifestaciones. La entidad que nos ocupa ha sido la primera entre las afecciones lisosómicas en poder ser tratada, gracias a la obtención de la β -glucocerebrosidasa a partir de la placenta y su administración a los pacientes. El presente texto trata de un aspecto particular de la afección, como son las alteraciones óseas, las cuales pueden condicionar de modo importante la evolución del proceso y la calidad de vida de los enfermos.

Es incuestionable que la capital hispana del “Gaucher” es Zaragoza. Ello es mérito de las tres personas que figuran como editores del presente volumen, las cuales en una feliz conjunción de iniciativas han conseguido que en esta rara enfermedad España no tenga nada que envidiar a otros países del primer mundo. Pilar Giraldo, destacado miembro del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Miguel Servet, es conocida en ambientes hematológicos españoles justamente por haber promovido en 1993 la creación del grupo cooperativo español para el estudio y diagnóstico de la enfermedad de Gaucher, con el consiguiente registro (este dispone actualmente de datos referentes a 1.120 sujetos procedentes de 241 familias, en las cuales se han identificado 310 pacientes y 620 portadores). Al año siguiente tuvo un papel decisivo en la creación de la FEETEG (Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher), de la cual es vicepresidente. Esta estructura privada ha constituido un importante soporte logístico para todo el grupo. Mercedes Roca Espiau, destacada profesional en el terreno del radiodiagnóstico, tuvo la oportunidad de recibir una formación específica en el terreno de la resonancia magnética durante una estancia de dos años en el Instituto Gustave Roussy de Villejuif (Francia), bajo la dirección del profesor Daniel Vanel. Su categoría profesional le ha permitido acceder a la condición de miembro del “Board of the International Skeletal Society”. Actualmente se encarga de evaluar las manifestaciones óseas de los pacientes con enfermedad de Gaucher. Miguel Pocoví Mieras, uno de los discípulos predilectos de don Francisco Grande Covián, es catedrático del Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular de la Universidad de Zaragoza y un destacado científico que se dedica de modo preferente a los estudios genéticos de las lipoproteínas, terreno en el cual ha obtenido numerosos resultados de interés y muchos reconocimientos. Pero junto a su línea principal, ha encontrado la suficiente disposición como para ocuparse de los aspectos bioquímicos y genéticos de la afección que nos ocupa, constituyendo un soporte absolutamente esencial para el grupo. Los tres editores se han rodeado de otros seis autores, cada uno experto en su terreno, que han contribuido también de forma notable al presente texto.

El libro contiene una amplia y actualizada información sobre la materia, abarcando aspectos que van mucho más allá de las manifestaciones óseas de la enfermedad de Gaucher. Tras un capítulo de introducción dedicado al pasado, presente y futuro de esta entidad, se aborda la anatomía y la fisiología del hueso, así como su estudio con los métodos de imagen. Sigue un interesante análisis fisiopatológico del proceso. Se describen a continuación las características de la enfermedad ósea en la infancia. Después de los biomarcadores de las manifestaciones óseas, se refieren los aspectos genéticos relacionados con las mismas, así como los procesos metabólicos que intervienen en la patología ósea de la enfermedad. El libro se cierra con sendos capítulos dedicados al diagnóstico y terapéutica, así como con un apéndice en el cual se refieren siete casos, a modo de útil ejemplo para el estudioso. La valoración global del texto no puede ser más

PRÓLOGO

13

que muy favorable. Sin que desmerezcan los demás aspectos, es obvio que destacan por encima de todo las aportaciones científicas propias del grupo, como por ejemplo la descripción de nuevas mutaciones que no habían sido observadas con anterioridad, la descripción de un método sencillo para cuantificar la afectación de la medula ósea (el llamado “S-MRI score”) y el estudio de la calidad de vida en los pacientes con esta enfermedad. No es extraño que el grupo científico de Zaragoza sea uno de los puntales del CIBER de enfermedades raras (CIBERER).

En conclusión, los autores merecen el reconocimiento del ámbito científico y sanitario español por sus importantes contribuciones, en parte vertidas en el presente volumen.

Pasado, presente y futuro de la enfermedad de Gaucher

P. GIRALDO CASTELLANO

Hospital Universitario "Miguel Servet". CIBERER, I+CS. Zaragoza

En 1882 Philippe George Ernst Gaucher describió por primera vez el caso de un paciente con gran esplenomegalia que aparentaba padecer un tumor de origen esplénico, en homenaje a esta primera descripción la entidad recibió el nombre del investigador clínico francés y es conocida como Enfermedad de Gaucher (EG) (1). Posteriormente los conocimientos se fueron sucediendo con lentitud y se perfilaron con mas precisión. La impresión inicial sugería que los acúmulos de células grandes que aparecían en el bazo y en la medula ósea correspondían a una proliferación neoplásica probablemente de origen epitelial. Sin embargo, en los principios del siglo XX esta hipótesis se rechaza al conocer la incidencia familiar del proceso (2). En años posteriores se describieron cuadros neurológicos graves en niños con enfermedad de Gaucher, de aparición en los primeros meses de vida y con rápido deterioro y muerte, y que se clasificaron como el tipo 2 de la enfermedad (3).

Progresivamente se fue avanzando en el conocimiento identificando nuevos pacientes y subvariedades clínicas. En 1924 se concreta por primera vez que las células de gran tamaño que se visualizan en la biopsia o el aspirado medular de los pacientes almacenan material glucolipídico, concretamente un esfingolípido (4), intuyendo entonces que el problema posiblemente fuera provocado por una anomalía en el metabolismo celular.

En 1956, estudiando tejido cerebral y del cordón espinal, se llegó a la conclusión de que el principal componente de dicho tejido es un galactocerebrósido (5), y que con elevada probabilidad las células de Gaucher eran consecuencia de un acúmulo por fallo en el metabolismo de los carbohidratos, hipótesis que fue descartada tras la demostración de normalidad en el test de tolerancia a galactosa, quedando relegado el defecto al componente lipídico. El estudio de cortes histológicos de tejido esplénico de pacientes afectados, comparado con los de sujetos normales marcados con glucosa-C14 o galactosa-C14, demostró que los pacientes podían incorporar glucocerebrósido y galactocerebrósido, deduciendo por tanto que el defecto no está en el proceso anabólico, sino en el catabólico (5).

En 1965 las investigaciones del grupo de Brady en el NIH (USA) consiguieron identificar la enzima β -glucocerebrosidasa y determinar por primera vez su actividad en tejidos, demostrando ausencia o gran disminución de actividad de esta enzima en los pacientes con EG (6).

La β -GC se identificó como una glicoproteína compuesta por 497 aminoácidos. Posteriormente se determinó actividad GC en leucocitos, demostrando niveles muy bajos en los pacientes afectados de EG (7). A continuación la investigación se centró en la obtención de enzima a partir de extractos tisulares. Brady intuyó que la placenta humana podía ser uno de los tejidos más ricos en β -GC y a partir de ahí casi todos los esfuerzos se encaminaron a la obtención y purificación de la enzima β -GC. En el año 1991 la publicación de la primera experiencia en diez pacientes afectados de EG tipo 1 que se trataron con la enzima natural modificada obtenida de placenta (alglucerasa) demostró seguridad y eficacia en la reducción de las manifestaciones clínicas (8). En la actualidad, con la experiencia acumulada y miles de pacientes tratados en el mundo con enzima recombinante, se conocen las limitaciones para la distribución del enzima en determinados tejidos como SNC, hueso y otros órganos, uno de los retos más importantes es conseguir un tratamiento eficaz que sea accesible a órganos “santuarios” como SNC y hueso.

Los estudios moleculares analizando la secuencia de aminoácidos alterada han sido muy importantes, se han descrito más de 200 diferentes mutaciones que pueden dar lugar a la enfermedad y solamente en España se han descrito 58 mutaciones distintas, lo que demuestra la heterogeneidad genética del proceso (9). En investigación aplicada también ha sido notable el avance, consiguiendo obtener experiencia en la respuesta al tratamiento y en el seguimiento de la enfermedad utilizando marcadores biológicos de respuesta. Sin embargo, existen todavía bastantes aspectos oscuros no bien aclarados, como la heterogeneidad en las manifestaciones clínicas, la repercusión del tratamiento sobre la evolución natural de la enfermedad y la ausencia de una buena correlación genotipo-fenotipo. Este hecho resulta sorprendente, ya que hasta entre hermanos que han heredado los mismos genes defectuosos la enfermedad se manifiesta con distinta intensidad y diferentes características. Es decir, que la mutación en el gen de la β -GC no se traduce en un fenotipo homogéneo. Posiblemente otros defectos en proteínas activadoras o en el propio mecanismo de acción de la β -GC podrían ser la clave para explicar estas diferencias. Recientemente Mia Horowitz, de Israel, ha demostrado que la β -GC es sintetizada en el retículo endoplásmico unido a los polirribosomas, a continuación tiene lugar la N-glicosilación y se transporta al aparato de Golgi, donde se intercambia a los ribosomas. El estudio demuestra que las variantes mutantes de β -GC tienen niveles variables de retención y retraso en la degradación en el proteosoma. Este proceso puede ser uno de los factores que condicionan la mayor o menor gravedad de la enfermedad (10).

Clásicamente se ha subdividido la EG en tres subtipos, siendo el subtipo 1 el más frecuente y careciendo de manifestaciones neurológicas. Esta subdivisión

cada vez es más cuestionada y se ajusta menos a la realidad clínica heterogénea de la enfermedad. En varias publicaciones se han descrito alteraciones neurológicas tales como enfermedad de Parkinson, neuropatía periférica y afectación cerebral subclínica en pacientes con el tipo 1 de la enfermedad; por el contrario los pacientes con el tipo 3 de la enfermedad suelen presentar visceromegalias y alteraciones óseas. Por estos motivos la idea de una continuidad en las manifestaciones de la enfermedad podría tener un amplio espectro, abarcando desde pacientes con formas asintomáticas hasta aquellos con complicaciones neurológicas muy graves y precoces (11). A pesar de los tratamientos, se siguen observando manifestaciones poco frecuentes de la enfermedad y aparición de síntomas neurológicos en pacientes con genotipos que se consideraban como no asociados a la enfermedad neurológica.

Recientemente hemos analizado la prevalencia global de manifestaciones neurológicas entre los pacientes con EG tipo 1 y familiares portadores. Los resultados mostraron una prevalencia superior a la esperada para población general 32,6% en pacientes y 13,5% en portadores (12). Además, cabe resaltar que en el estudio previo realizado por nuestro grupo mediante examen neurológico sistemático en pacientes diagnosticados de enfermedad de Gaucher tipo 1, la incidencia de alteraciones neurológicas fue también similar (30,7%) (13). Últimamente se ha descrito un subgrupo de pacientes que padecen epilepsia mioclónica progresiva y tienen alelos con mutaciones como V394L, G377S o N188S, definidas previamente como no relacionadas con enfermedad neurológica (14).

Respecto a otras comorbilidades, existe evidencia de que los pacientes con EG tienen con mayor frecuencia litiasis biliar (32%) y un porcentaje importante de los mismos requiere la realización de colecistectomía. Esta alteración se justifica por la anemia, la realización previa de esplenectomía y el incremento en la excreción biliar de glucosilceramida (15). También se ha referido en un 40% de los pacientes Ashkenazi baja concentración de vitamina B12 comparada con el 22,3% observado en sujetos no afectados estratificados por edad y sexo. Por otra parte, la estimulación antigénica crónica provocada por el acúmulo anormal de glucolípidos en el sistema mononuclear macrofágico se ha postulado como responsable de la producción de gammapatías monoclonales y policlonales en pacientes de todas las edades con EG. Se estima que la incidencia de gammapatías en general oscila entre el 14% y 25% y que la cuantía de la gammapatía policlonal disminuye con el TES, pero no desaparece (16). La estimulación del sistema inmune también es la responsable del incremento de ferritina tan frecuente entre los pacientes con EG (17). En dos publicaciones recientes que analizan pacientes con EG de diferentes etnias y lugares geográficos se describe mayor riesgo de aparición de cáncer, especialmente neoplasias hematológicas, y sobre todo mieloma múltiple y adenocarcinoma hepático (18).

A pesar de que ha pasado más de un siglo desde la primera descripción (1) de la EG, ésta continúa siendo una enfermedad enigmática en muchos aspectos y

modelo de actuación para otras enfermedades de depósito, de menor prevalencia, pero que se encuentran en rutas metabólicas similares y que probablemente se beneficiarán de dianas terapéuticas comunes. Citando al profesor Johannes Aerts, de la Universidad de Amsterdam, “la enfermedad de Gaucher es la cueva del tesoro de las enfermedades de depósito lisosomal” por lo mucho que nos queda de aprender de ellas y por los avances que se están produciendo en su conocimiento y tratamiento.

REFERENCIAS

1. Gaucher PCE. De L'épithéliome primitif de la rate. Thèse, 1882. Faculté de Médecine. Paris.
2. Brill EN. Primary splenomegaly with a report of three cases occurring in one family. *Ann J Med Sci* 1901; 121: 377-392.
3. Oberling C, Woringer P. La maladie de Gaucher chez le nourrisson. *Rev Fran Ped* 1927; 3: 475-532.
4. Aghion E. La maladie de Gaucher dans l'enfance. Thèse, 1934. Faculté de Médecine. Paris.
5. Brady RO. Gaucher's disease: Past, present and future. *Balliere's Clin Haematol* 1997; 10: 621-634.
6. Brady RO, Kanfer JM, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. II evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 18: 221-225.
7. Beutler E, Kahl W. The diagnosis of the adult type of Gaucher disease and its carriers state by demonstration of a deficiency of beta-glucosidase activity in peripheral blood leukocytes. *J Lab Clin Med* 1970; 76: 747-755.
8. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1464-1470.
9. Alfonso P, Aznarez S, Giralto M, Pocovi M, Giraldo P; Spanish Gaucher's Disease Registry. Mutation analysis and genotype/phenotype relationships of Gaucher disease patients in Spain. *J Hum Gen* 2007; 52:391-396
10. Ron I, Horowitz M. ER retention and degradation as the molecular basis underlying Gaucher disease heterogeneity. *Hum Mol Genet* 2005;14: 2387-98.
11. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a “simple” disorder. *Mol Genet Metab* 2004; 83: 6-15.
12. Giraldo P, Capablo JL, Alfonso P, Latre P, García B, Pocoví M. Neurological manifestations in patients with Gaucher disease and in their relatives. *Med Clin (Barc)* 2008;131:175-179.
13. Capablo JL, Sáenz de Cabezón A, Fraile J, Alfonso P, Pocoví M, Giraldo P. Neurological evaluation of patients with Gaucher disease diagnosed as type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 219-222.
14. Park JK, Orvisky E, Tayebi N, Kaneski C, Lamarca ME, Stubblefield BK, Martin BM, Schiffmann R, Sidransky E. Myoclonic epilepsy in Gaucher disease: genotype-phenotype insights from a rare patient subgroup. *Pediatr. Res* 2003; 53: 387-395.
15. Ben Harosh-Katz M, Patlas M, Hadas-Halpern I, Zimran A, Elstein D. Increased prevalence of cholelithiasis in Gaucher disease: association with splenectomy but not with Gilbert syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:5 86-589.

PASADO, PRESENTE Y FUTURO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

19

16. Halperin A, Elstein D, Zimran A. Are symptoms of peripheral neuropathy more prevalent in patients with Gaucher disease? *Acta Neurol Scand* 2007 Apr; 115(4) :275-8.

17. Stirnemann J, Belmatoug N. Adult Gaucher disease. *Rev Med Interne* 2001; 22 Suppl 3: 374s-383s.

18. Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood* 2005; 105: 4569-72.

Anatomía y fisiología del hueso

A.F. LACLÉRIGA GIMÉNEZ

*Cirugía Ortopédica y Traumatología
Centro Médico Quercus Vital. Zaragoza*

FUNCIONES DEL HUESO

El tejido óseo es un tejido conjuntivo con tres **funciones básicas**: mecánica de sostén, de participación en la homeostasis mineral y colaborador de la hematopoyesis, a través de la medula ósea.

COMPONENTES DEL HUESO (1, 2)

El hueso tiene dos componentes fundamentales: el orgánico, formado por proteínas e hidratos de carbono y el inorgánico, formado por minerales.

El **componente orgánico** está formado principalmente por fibras de colágeno de tipo I, que constituyen alrededor del 90% del mismo. El colágeno queda rodeado por una sustancia fundamental interfibrilar formada por distintos componentes, tales como glucoproteínas (osteonectina, osteopontina y sialoproteína ósea), proteínas con ácido glutámico carboxilado (osteocalcina), fosfoproteínas, fosfolípidos, proteoglucanos, citocinas y otras sustancias conocidas como factores de crecimiento.

El **componente inorgánico** proporciona al hueso su resistencia mecánica y supone una importante reserva mineral. De hecho, alrededor del 99% del calcio del organismo, del 85% del fósforo y del 60% del sodio y del magnesio se encuentran incorporados en forma de cristales, formando parte de la matriz mineral del hueso. Esta matriz consiste, en esencia, en fosfato cálcico cristalizado, sustancia que se conoce con el nombre de hidroxiapatita.

CLASES DE HUESO (1, 2)

El **hueso neoformado**, o «woven bone» para los anglosajones, es un hueso inmaduro caracterizado por la disposición anárquica de sus fibras de colágeno. Suele encontrarse en el embrión y en el niño, pero también aparece en los callos de fractura, en algunos tumores óseos primarios o secundarios y en la enfermedad de Paget ósea.

El **hueso adulto normal** tiene una estructura de tipo laminar. Según la disposición de estas láminas el hueso del adulto puede ser compacto y trabecular. El hueso compacto o cortical que forma la capa externa está constituido por unas unidades elementales denominadas osteonas, en las cuales laminillas óseas se disponen de forma concéntrica alrededor de un canal central, denominado canal de

Havers, que contiene los vasos sanguíneos (figura 1). Los canales de Havers se comunican entre sí por canales transversales, llamados canales de Volkmann. El hueso trabecular o esponjoso está formado por una red tridimensional de trabéculas estructuradas en forma placas o arcos (figura 2).

La **medula ósea** ocupa el espacio libre del hueso y tiene una función hematopoyética que va perdiendo de forma progresiva con la edad, de forma que en los individuos mayores su contenido se va sustituyendo de forma progresiva por tejido graso.

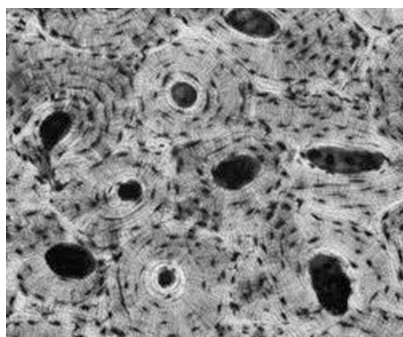


Figura 1. — Imagen histológica del hueso compacto.

TIPOS DE HUESO Y SUS PARTES (1, 2)

Existen dos tipos de huesos: los planos y los largos. Los **huesos planos**, como la escápula o las palas ilíacas, son fundamentalmente de estructura esponjosa. Los **huesos largos** tienen tres regiones: la epífisis (región articular), la metáfisis (región intermedia) y la diáfisis (región central). Las regiones epifisaria y metafisaria son de estructura esponjosa, mientras que la región diafisaria es fundamentalmente cortical (figura 3).

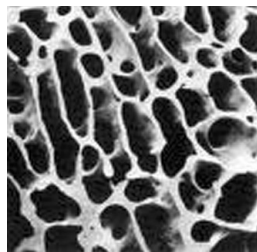
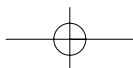


Figura 2. — Hueso esponjoso.
Trabéculas.



Figura 3. — Imagen anatómica
de metáfisis ósea con fisis.



El revestimiento exterior del hueso se denomina **periostio** y está dotado de un componente altamente osteogénico. Por contrapartida, el revestimiento interno que los separa de la medula ósea se denomina **endostio** y participa más en las labores de regulación y mantenimiento óseo.

LAS CÉLULAS ÓSEAS (3, 4)

Osteoblastos, células ribete y osteocitos

Los osteoblastos son, por definición, las células encargadas de la producción de matriz ósea. Además, sintetizan gran número de factores reguladores que afectan tanto la resorción como la formación ósea. Los diferentes miembros de la serie osteoblástica tienen diversas funciones. Los **osteoblastos** sintetizan la matriz ósea, las **células en ribete** se distribuyen por la superficie de las láminas encargándose del mantenimiento de su forma, y los **osteocitos**, situados en el espesor de las láminas, establecen conexiones entre ellos y con la superficies, realizando por tanto funciones reguladoras.

Las células formadoras de hueso derivan de células cepas mesenquimáticas reclutadas localmente en el periostio o en la medula ósea. Esas células totipotenciales pueden, a su vez, dar origen a células cartilaginosas, musculares, fibroblásticas o adiposas.

El **osteoblasto maduro**, denominando así porque no es capaz de proliferar, cumple todas las funciones de diferenciación necesarias para sintetizar hueso. Su ultraestructura muestra un retículo endoplasmático muy desarrollado y un aparato de Golgi sumamente activo. Otra característica es la presencia de grandes cantidades de fosfatasa alcalina, enzima localizada en la membrana plasmática que parece desempeñar un importante papel en la mineralización ósea.

Las **células del ribete** son planas y se sitúan a lo largo de las superficies del endostio y las trabéculas. Tienen poco citoplasma y retículo endoplasmático, lo cual significa que su función de síntesis es reducida. No obstante, comparten algunas funciones con los osteoblastos, entre las cuales se destaca la expresividad de receptores hormonales y, probablemente, la capacidad para producir factores de crecimiento y citoquinas. Participan en la transmisión de las señales intercelulares dentro del hueso.

Determinados osteoblastos se rodean de matriz ósea calcificada, quedando sumergidos en la misma, a éstos se les denomina **osteocitos**. Alrededor del 10 al 20% de los osteoblastos se convierten en osteocitos. Estas células están conectadas entre sí, y también con la superficie ósea y las células del ribete, mediante canales que sirven para el intercambio de nutrientes. Aunque los osteocitos son metabólicamente menos activos que los osteoblastos, pueden sintetizar una nueva matriz ósea en la superficie de las lagunas osteocíticas y contribuir en el transporte del mineral. Están bien situados para advertir y responder a las fuerzas mecánicas

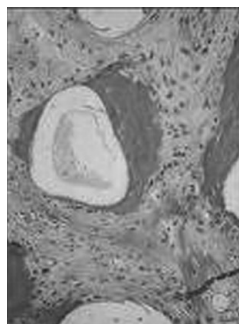


Figura 4. — Histología del hueso esponjoso.

que actúan sobre el hueso, transmitiendo informaciones a las células de la superficie para que éstas, a su vez, den comienzo a la formación o a la resorción ósea (figura 4).

Los osteoblastos tienen **receptores** para todas las hormonas, factores de crecimiento y citoquinas que controlan la reconstrucción ósea, a excepción de la calcitonina. Los receptores de la hormona paratiroidea están situados en la membrana plasmática de los osteoblastos, mientras que los receptores de las hormonas sexuales y del 1,25(OH)2D3 son nucleares. Además numerosas citoquinas provenientes de los sistemas inmunitario y hematopoyético pueden actuar sobre la resorción y formación de hueso por intermedio de los osteoblastos, que tienen también receptores específicos para esas proteínas.

La acción fundamental de las células formadoras de hueso es la **síntesis de una matriz orgánica rica en colágeno tipo I y su posterior mineralización**. El 90% de la matriz orgánica del hueso está formada por fibras de colágeno tipo I y el 10% restante por proteínas no colagénicas. Los progresos de las técnicas bioquímicas permitieron, en los últimos años, la caracterización de **proteínas no colágenas de la matriz ósea**, que se pueden clasificar en tres familias:

a) La familia de las proteínas adhesivas, formada por la sialoproteína ósea, la fibronectina, la vitronectina y la trombospondina. Estas proteínas tienen una secuencia peptídica RGD que, al fijarse a receptores de membrana tipo integrina, permite la adhesión de las células a la matriz ósea. Pueden, entonces, desempeñar un papel en la regulación de la actividad de las células óseas y en el control local de la reconstrucción.

b) La familia de las proteínas antiadhesivas, compuesta en el hueso por la trombospondina, la osteonectina y dos pequeños proteoglucanos: la decorina y el biglicán. Estas proteínas intervienen en el desprendimiento de las células de su soporte matriz, y con ello en su proliferación y maduración. La decorina y el biglicán pueden influir en la proliferación celular porque tienen capacidad de unión e inactivación del «transforming growth factor-beta» (TGF- β).

c) La familia de las proteínas que contienen ácido gammacarboxiglutámico (GLA), formada por la osteocalcina, la GLA proteína de la matriz y la proteína S. La incorporación de GLA en estas proteínas depende de la vitamina K. Las funciones de las mismas son poco conocidas. Al parecer, la osteocalcina ejerce efecto quimiotáctico sobre los precursores de los osteoclastos e interviene en los mecanismos de resorción ósea.

Además de las proteínas óseas, las células osteoblásticas sintetizan y secretan hacia la matriz cierto número de **factores de crecimiento** que desempeñan un papel fundamental en la regulación del metabolismo óseo. Se trata de TGF-beta, «insulin growth factors» IGF-1 y 2, «fibroblast growth factors» ácido y base FGF, «platelet-derived growth factor» PDGF y «bone morphogenetic protein» BMP.

Los osteoblastos producen cierto número de **proteasas** capaces de regular la reconstrucción ósea y la síntesis de matriz extracelular por su acción sobre el metabolismo de las proteínas de la matriz ósea. Producen metalproteínas de matriz (MMP) como colagenasa, serinproteasas tipo plasmina y sus inhibidores específicos.

La síntesis de la matriz extracelular se continúa con una **fase de maduración del osteoide** (llamada tiempo de retraso de mineralización), necesaria para la fase final de mineralización. En efecto, el colágeno recientemente sintetizado no puede servir de sustrato a una mineralización normal antes de su maduración. Tal retraso en la mineralización podría corresponder a la formación de uniones covalentes entre las moléculas de colágeno o al retiro de un inhibidor de la mineralización.

La fase de **mineralización de la matriz ósea** está controlada por los osteoblastos, que regulan la composición de la matriz extracelular inhibiendo o favoreciendo el depósito de mineral. La formación de vesículas matriciales fue demostrada cerca del frente de mineralización, durante los procesos de calcificación del cartílago y del hueso tramado. Estas pequeñas vesículas extracelulares, surgidas por exocitosis de las membranas de los osteoblastos, parecen desempeñar un papel central en el inicio de la mineralización. Las mismas acumulan los primeros depósitos de cristales de hidroxapatita (junto a sus membranas sumamente ricas en lípidos, en proteínas que ligan el calcio y en fosfatasa), que interactúan en forma compleja para iniciar la mineralización. La fosfatasa alcalina de las vesículas matriciales ocupa un lugar importante en la mineralización. Los cristales iniciales sirven de espigón para la propagación del mineral, mientras que la cantidad creciente de cristales de hidroxapatita penetra las membranas vesiculares y éstas a su vez son absorbidas en los depósitos de minerales. De este modo, las vesículas matriciales desaparecen y dejan de identificarse en el hueso completamente mineralizado.

OSTEOCLASTOS (5-7)

Los osteoclastos se localizan en las superficies óseas del endostio, en los sistemas de Havers y ocasionalmente sobre la superficie del periostio. Así, se les encuentra en los sitios activos de reconstrucción ósea, ya que es una célula multinucleada sumamente especializada, cuya función principal es controlar la homeostasis del calcio mediante la resorción del tejido óseo, son por tanto las células responsables de la resorción ósea (figura 5).

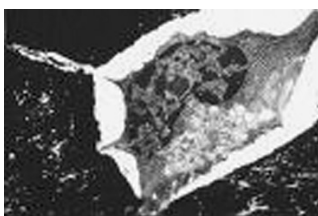


Figura 5. — Osteoclasto.

El **origen** de los osteoclastos es hematopoyético. Experiencias con trasplante de medula ósea en seres humanos y animales mostraron que los osteoclastos derivan de una célula cepa totipotencial, presente en la medula ósea. La identidad de la serie celular específica, originaria del osteoclasto, es aún controvertida. Cierta número de datos sugiere que los osteoclastos derivan de la serie monocítica macrofágica y se separan de los monocitos en un momento que coincide con su diferenciación. En la actualidad hay un marcador específico para las células de la serie osteoclástica, que es la presencia de receptores de la calcitonina.

Las **principales funciones** bioquímicas del osteoclasto son, por una parte, su unión a la matriz ósea para formar un compartimiento de resorción y, por otra, la acidificación polarizada de dicho compartimiento y la secreción de enzimas.

La resorción ósea se lleva a cabo en un espacio limitado de la membrana del osteoclasto, en contacto con la superficie ósea calcificada, denominado ribete ondulado a raíz de que la membrana plasmática tiene en ese lugar numerosos pliegues. El compartimiento de resorción está sellado en cada lado por la membrana plasmática, firmemente adherida a la matriz ósea, en un área denominada de unión o zona clara por su carencia de organoides. Los mecanismos de unión de los osteoclastos a la matriz ósea no están totalmente aclarados aún, pero se sabe que los osteoclastos tienen gran densidad de elementos del citoesqueleto y cierto número de integrinas que forman los podosomas. Al producirse la adherencia, estos receptores de membrana en forma de integrina se unen específicamente a las proteínas de la matriz extracelular. Los receptores reconocen específicamente la sialoproteína ósea (BSP) y la osteopontina (OP), dos proteínas adhe-

sivas de la matriz ósea. Además, en la superficie de los osteoclastos hay otras integrinas ($\alpha 5 \beta 1$, $\alpha 2 \beta 1$) que reconocen específicamente las proteínas adhesivas de la matriz ósea, como la fibronectina y el colágeno, que podrían desempeñar un papel en el proceso de unión de los osteoclastos a la matriz ósea.

El osteoclasto crea un medio ácido mediante la síntesis de cierto número de enzimas lisosómicas que él mismo secreta en el polo apical dentro del compartimiento de resorción. En éste el pH es muy ácido (alrededor de 4) por la presencia de una bomba de protones dependiente de la ATPasa y situada en el ribete ondulado. Los iones H^+ , generados en la célula por acción de la anhidrasa carbónica tipo II y secretados por los osteoclastos, provocan la disolución de la fase mineral. Los osteoclastos degradan la fase orgánica de la matriz ósea junto con dos clases de enzimas que los mismos producen: las cisteinproteinasas, enzimas lisosómicas que funcionan con pH ácido y, secundariamente, metalproteinasas como la collagenasa, que actúa con un pH más neutro.

Las tiroquinasas, otras muchas hormonas y factores locales que afectan la resorción ósea producen sus efectos actuando sobre la formación y diferenciación de los osteoclastos y sobre la actividad de los mismos. Los mecanismos de acción de todos esos factores sobre la resorción ósea difieren de acuerdo a que lo hagan directamente sobre los osteoclastos u otras células mediadoras.

¿CÓMO SE CREA EL HUESO? (8, 9)

Durante la niñez la modelación y la remodelación coexisten, mientras que en la vida adulta sólo existe remodelación. Dos fenómenos permiten la formación de los huesos en la vida intrauterina y durante la infancia, hasta que el esqueleto alcanza su madurez en la adolescencia. Estos fenómenos son conocidos como: osificación endocondral y la osificación membranosa.

La **osificación endocondral** permite la formación de los huesos largos en el embrión. Las células mesenquimáticas se diferencian y transforman en condroblastos y después en condrocitos, responsables de la síntesis de una matriz extracelular rica en proteoglicanos y en colágeno de tipo II, que se calcifica secundariamente. Múltiples brotes vasculares invaden este cartílago calcificado y transportan las células precursoras de los osteoclastos y los osteoblastos. De este modo, los osteoblastos colonizan el cartílago calcificado y comienzan a sintetizar el tejido óseo inmaduro o neoformado que, finalmente, es reabsorbido por los osteoclastos y sustituido por tejido óseo laminar.

La **osificación membranosa** se produce en los huesos planos y, a diferencia de la osificación endocondral, se debe a la diferenciación directa de las células mesenquimáticas en osteoblastos, que elaboran la matriz ósea del hueso neoformado. Más tarde, y por efecto de un proceso clásico de remodelación, este tejido inmaduro se sustituye progresivamente por hueso maduro laminar.

¿CÓMO SE MANTIENE EL HUESO? (10, 11)

A lo largo de toda la vida el hueso sufre una remodelación permanente. Este proceso le permite conservar sus propiedades biomecánicas y asegura la homeostasis mineral.

En un mismo lugar, la secuencia de remodelación ósea sigue una cronología precisa como resultado de la actividad de una unidad multicelular básica (basic multicellular unit o BMU). La remodelación da lugar a las unidades básicas del tejido óseo, llamadas osteones en el hueso cortical y unidades estructurales elementales «basic structure units o BSU» en el hueso esponjoso [10].

La remodelación comienza con una fase de activación de los osteoclastos, que se traduce en resorción del hueso, y que va seguida de una fase de transición, tras la cual se produce el reclutamiento de las células osteoprogenitoras, con formación y posterior mineralización de la matriz ósea neoformada.

La secuencia de remodelación comienza en un punto de una superficie ósea en reposo, recubierta por células del ribete. Estas células parecen ser capaces de percibir una señal de iniciación cuya naturaleza exacta se desconoce pero que podría ser de origen hormonal, transmitida por citocinas locales, o secundaria a un estímulo mecánico. La recepción de esta señal induciría la degradación de la fina capa de matriz no mineralizada existente bajo las células del ribete, con la consiguiente exposición de la matriz mineralizada a la acción de los osteoclastos.

A partir de este momento comienza con la activación de los precursores osteoclastícos presentes en la medula ósea del lugar de remodelación, que se diferencian y transforman en osteoclastos maduros y se adhieren a la superficie del hueso. Una vez unido a la matriz ósea, el osteoclasto crea un microambiente ácido que permite la disolución de la fase inorgánica, a la que sigue la degradación de la fracción proteica de la matriz ósea, gracias al arsenal enzimático que posee. La laguna de resorción así formada se denomina laguna de Howship. La fase de resorción dura aproximadamente treinta días.

Posteriormente se inicia una fase que dura de una a dos semanas, esta fase termina con el reclutamiento de células osteoprogenitoras de la medula ósea, que tapizan el fondo de la laguna de Howship a nivel de la línea cementante. Estos osteoblastos empiezan a sintetizar los componentes de la matriz ósea proteica no mineralizada, llamada osteoide. La velocidad con la que los osteoblastos depositan esta matriz es de 2 a 3 pm/día. Tras un intervalo de 10 a 15 días, el tejido osteoide se mineraliza por depósito de cristales de hidroxapatita en los espacios interfibrilares del colágeno. Esta etapa de mineralización se divide en una fase rápida, llamada de mineralización primaria, que va seguida de la fase de mineralización secundaria, más lenta y de duración variable. Globalmente la duración de la fase de osteoformación es de cuatro a cinco meses.

Una vez concluida la fase de formación, los osteoblastos ceden el puesto a las células del ribete, que revisten la superficie del hueso y permanecen en reposo hasta la siguiente activación focal de los osteoclastos.

¿CÓMO ENVEJECE EL HUESO? (11, 12)

El equilibrio entre las actividades de resorción y formación garantiza el mantenimiento de la masa ósea, pero este equilibrio desaparece durante el envejecimiento.

Con la edad, se produce en ambos sexos una disminución progresiva del grosor de las unidades estructurales elementales, mientras que la profundidad de las lagunas de resorción no experimenta una reducción paralela. Se produce así un déficit en cada unidad estructural elemental. Además, durante la menopausia femenina, la disminución de las concentraciones de estrógenos provoca una aceleración de la remodelación ósea que acentúa aún más la pérdida de hueso. Este proceso hace que las trabéculas óseas se adelgacen y se perforen, con el consiguiente deterioro de su microarquitectura. Todo ello hace que el esqueleto sea más frágil y no pueda ya asegurar sus funciones de sostén, dando lugar a fracturas, generalmente vertebrales.

REGULACIÓN GENERAL DEL METABOLISMO Y LA ACTIVIDAD ÓSEA (9, 12)

La regulación depende de tres hormonas sistémicas mayores (hormona paratiroidea (PTH), calcitonina y 1,25 dihidroxivitamina D₃), que actúan igualmente sobre otros dos órganos blanco: el tubo digestivo y el riñón. En el metabolismo óseo intervienen también otras hormonas pero, a diferencia de las calciotrópicas, no están directamente relacionadas con la regulación de la calcemia.

1,25 dihidroxivitamina D₃ (1,25(OH)2D₃)

La 1,25(OH)2D₃ es el principal metabolito activo de la vitamina D₃ y un potente estimulador de la resorción ósea. *In vivo*, la 1,25(OH)2D₃ aumenta la actividad y cantidad de osteoclastos. La 1,25(OH)2D₃ tiene efectos complejos sobre la formación ósea. Es necesaria para el crecimiento y la mineralización del hueso, pero puede regular positiva o negativamente la expresividad de los marcadores del fenotipo osteoblástico de acuerdo a la etapa de diferenciación de las células.

La 1,25(OH)2D₃ estimula la actividad fosfatasa alcalina y la síntesis de colágeno en las células osteoblásticas maduras durante la fase de mineralización. También puede actuar indirectamente sobre la formación ósea, mediante la regulación de la actividad de algunos factores de crecimiento. En condiciones fisiológicas, la 1,25(OH)2D₃ potencializa la acción de la PTH sobre el hueso. Sin embargo, en caso de hiperparatiroidismo secundario por carencia de vitamina D, la 1,25(OH)2D₃ inhibe la secreción de PTH actuando directamente sobre su gen e indirectamente por aumento de la calcemia.

Hormona paratiroidea (PTH)

Los efectos de la PTH sobre la resorción ósea fueron descritos *in vivo* e *in vitro*. La administración de PTH *in vivo* induce una estimulación de la resorción ósea, mayor en hueso cortical, con aumento del número de osteoclastos, de sus ribetes ondulados y de la cantidad de sus núcleos. La PTH estimula la resorción ósea actuando sobre la actividad de los osteoclastos maduros y sobre el desarrollo de nuevos osteoclastos a partir de los precursores hematopoyéticos. Activa preferentemente la diferenciación de los progenitores osteoclásticos, estimulando su fusión para formar células multinucleadas. Por otra parte, lo mismo que la 1,25(OH)2D3, la PTH activa los osteoclastos maduros por un efecto indirecto en el que intervienen como mediadoras las células de la serie osteoblástica.

La PTH actúa asimismo de modo indirecto sobre la resorción ósea, estimulando la producción por las células osteoblásticas de interleuquina-6 (IL-6) que promueve la formación de osteoclastos.

La PTH ejerce un efecto global de estimulación de la reconstrucción y la formación ósea. Tiene acción mitogénica sobre las células osteoblásticas aunque, a escala celular, puede inhibir o estimular la síntesis de las proteínas matriciales.

Calcitonina

La principal hormona inhibidora de la resorción ósea, tanto *in vivo* como *in vitro*, es la calcitonina (CT), que posee receptores de membrana específicos en los osteoblastos y sus precursores. Los receptores de la CT son marcadores funcionales de las células que resorben hueso. La CT actúa directamente sobre esas células para inhibir su formación y actividad. Inhibe la fusión de los precursores osteoclásticos y su diferenciación consecutiva. Los osteoclastos pierden su respuesta a la CT cuando la misma se administra en forma continua.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides ejercen efectos complejos sobre la homeostasis del calcio y la actividad de las células óseas. *In vivo*, inhiben la absorción intestinal del calcio y así desencadenan una hipersecreción secundaria de PTH. Un tratamiento prolongado con glucocorticoides provoca osteoporosis grave, generada por estimulación de la resorción ósea y disminución de la formación de hueso.

Hormonas tiroideas

Se han demostrado en estados de hipo e hipertiroidismo defectos esqueléticos y modificaciones de la reconstrucción ósea, sugiriendo la acción de las hormonas tiroideas sobre el hueso. Estudios histomorfométricos mostraron que en el hipertiroidismo la reconstrucción ósea estaba globalmente acelerada, con aumento de las unidades de reconstrucción y estimulación de las actividades osteoblásticas y osteoclásticas, incluso con balance óseo negativo. El mecanismo que interviene

en la estimulación de la resorción osteoclástica asociada al hipertiroidismo está probablemente relacionado con una acción directa de las hormonas tiroideas (tri-yodotironina y tiroxina) sobre los osteoclastos.

Hormona de crecimiento

Es conocida por su acción preponderante en el crecimiento óseo. Estimula la formación de hueso *in vivo*. Sus efectos sobre la formación ósea son limitados porque las células osteoblásticas tienen muy pocos receptores de membrana para GH.

Insulina

La insulina es una hormona polipéptida de gran actividad anabólica, que estimula la síntesis de la matriz ósea y la formación de cartílago en forma tal que se vuelve imprescindible para el crecimiento esquelético normal. Estimula la formación de hueso, actuando más sobre las funciones osteoblásticas que sobre el incremento del número de osteoblastos.

Hormonas esteroideas

Son reguladores mayores del metabolismo óseo, tanto que una deficiencia estrogénica femenina por menopausia o extirpación de ovarios genera una pérdida acelerada de hueso que puede culminar en la osteoporosis. El principal efecto de los estrógenos es reducir la resorción ósea por mecanismos diferentes aún no del todo claros. Actualmente se piensa que los estrógenos regulan la actividad osteoclástica actuando directamente sobre los osteoclastos y, al mismo tiempo, indirectamente por medio de factores paracrinos producidos por los osteoblastos. El descubrimiento de receptores intracelulares específicos, aunque escasos, de los estrógenos en los osteoblastos llevó a considerar la existencia de una acción directa de los estrógenos sobre los osteoblastos. Regulan la producción, por parte de las células estromales y los osteoblastos, de cierto número de citoquinas intervinientes en la resorción ósea.

REGULACIÓN LOCAL DE LA ACTIVIDAD ÓSEA (9, 12)

El tejido óseo es una fuente abundante de factores de crecimiento y de citoquinas que regulan la formación y resorción óseas. La mayoría de tales factores se sintetizan en las células óseas, pero algunos provienen de células del sistema inmunitario o hematopoyético y están presentes en el microambiente óseo.

TGF-beta

El TGF-beta es un polipéptido perteneciente a una familia de proteínas que tienen en común homologías de secuencia, denominada familia de los supergenés

del TGF-beta. El TGF-beta ejerce múltiples acciones sobre el crecimiento y la actividad celular, desempeñando un papel crítico en la reconstrucción ósea. Las células osteoblásticas lo sintetizan y luego lo secretan en la matriz ósea, que se convierte así en la fuente más abundante de este factor en el organismo. Su acción puede ser local o sistémica.

Proteínas morfogenéticas óseas (BMP)

La matriz ósea contiene factores que pueden iniciar la formación endocondral del hueso, como se demostró *in vivo*, merced a su capacidad para estimular la formación ósea ectópica al ser inyectados bajo la piel o en el músculo. Dirigen los procesos que comienzan con la formación del cartílago (estimulación de la proliferación de las células precursoras del mesénquima, su diferenciación en condroblastos) y que culminan con la formación de hueso. Se describieron varios factores osteogénicos designados con el nombre de proteínas morfogenéticas, osteogeninas o factores osteoinductores; entre las BMP se purificaron y clonaron 7 proteínas diferentes a partir de hueso bovino desmineralizado; 6 de las mismas (BMP 2-7) tienen homologías de secuencia y forman parte de la familia de los supergenes del TGF-beta. La osteogenina, aislada a partir de hueso bovino, es la BMP-3.

FGF

Los FGF, también llamados factores de crecimiento que ligan la heparina, son sintetizados por una variedad de tejidos normales y tejidos transformados; desempeñan un importante papel en la formación de hueso y la reparación de los tejidos. Los sintetizan las células óseas y se almacenan en la matriz extracelular. Del hueso se aislaron dos FGF: FGF ácido y FGF alcalino, este último producido en cantidad mucho mayor. Aunque tienen homologías de secuencia y actividades bioquímicas similares, provienen de genes diferentes. Estimulan la replicación de las células osteoblásticas y, por lo tanto, el número de células que pueden sintetizar colágeno tipo I, pero inhiben la diferenciación celular. Estimulan la síntesis de TGF-beta por parte de las células osteoblásticas. Los FGF carecen de efecto sobre la resorción ósea y la degradación de la matriz.

IGF

Los IGF son polipéptidos sintetizados por muchos tejidos. Son reguladores importantes del crecimiento y de la diferenciación celular. Se demostraron dos tipos de IGF: el IGF-1 o somatomedina C y el IGF- 2 o SGF, presente en mayor cantidad en el hueso cortical. Cada uno tiene un receptor específico diferente, aunque se ligan con menor afinidad al otro receptor y en algunas de sus acciones interviene el mismo receptor. Están presentes en la circulación sanguínea y también los sintetizan las células óseas. Por lo tanto, su acción puede ser local o sistémica. El IGF-1 es el mediador de numerosas hormonas que influyen sobre el metabolismo óseo por alteración de su síntesis. La PTH, los estrógenos, la hor-

mona de crecimiento y las prostaglandinas estimulan la síntesis de IGF-1 por parte de las células óseas, mientras que el cortisol la inhibe. La síntesis de IGF-2 también es estimulada por la PTH, la 1,25(OH)2D3 y el 17-beta estradiol. Los IGF se ligan a proteínas de enlace (IGFBP) hasta las células blanco. Se han identificado 6 proteínas de enlace de los IGF, 5 de las cuales son igualmente sintetizadas por las células osteoblásticas y pueden ser reguladas por el estradiol, la GH y el IGF-1 mismo. Los IGF estimulan moderadamente la replicación celular y favorecen la síntesis de colágeno por las células osteoblásticas, así como la diferenciación celular. Los IGF no afectan la resorción ósea.

PDGF

El PDGF es un polipéptido inicialmente aislado de las plaquetas, que favorece la proliferación de la mayoría de las células originarias del mesénquima, entre las que figuran los osteoblastos. Posteriormente, su síntesis se demostró en gran cantidad de células normales o transformada. El PDGF estimula la replicación de las células osteoblásticas por intermedio de la fosforilación de las tirosinas y, en consecuencia, la síntesis de colágeno por vía indirecta. Estimula igualmente la resorción ósea en calota de ratón por un mecanismo que implica la síntesis de prostaglandinas. No se conoce la acción del PDGF sobre la formación de hueso *in vivo*, pero parece que desempeña un importante papel en la reconstrucción y la reparación del tejido óseo.

Interleuquinas

La IL-1 fue la primera citoquina en la que pudo demostrarse una acción sobre el metabolismo óseo. Existe en dos formas, alfa y beta, con las mismas actividades bioquímicas sobre el hueso y con el mismo receptor intermediario. La IL-1 es producida por los monocitos y por otros tipos celulares, entre los que figuran los osteoblastos. Es un potente estimulador de la resorción ósea *in vivo* e *in vitro*. La IL-1 ejerce sus efectos en todos los niveles de la formación y la activación de los osteoclastos. Estimula la formación de nuevos osteoclastos actuando, al mismo tiempo, sobre la proliferación y fusión de los precursores mononucleados. La IL-1 activa los osteoclastos maduros de modo indirecto por intermedio de las células osteoblásticas, aunque independientemente de la síntesis de prostaglandinas aun cuando las mismas puedan aumentar su efecto. La IL-1 también puede actuar directamente sobre los osteoclastos, estimulando su concentración de calcio intracelular. *In vivo*, estimula la resorción osteoclástica e induce hipercalcemia. Es uno de los mediadores de la hiperresorción ósea asociada a la osteoporosis, puesto que pudo demostrarse un aumento de la producción de IL-1 por parte de los monocitos en pacientes osteoporóticos. La IL-1 actúa asimismo sobre la formación ósea, pero sus efectos son más complejos.

La IL-6 desempeña un importante papel en la regulación de la resorción ósea. Sus principales células blanco son los progenitores osteoclásticos de la medula

ósea. La IL-6 estimula el reclutamiento de los osteoclastos actuando sinérgicamente con el M-CSF y el GM-CSF «granulocyte macrophage». Estimula la diferenciación de los precursores osteoclásticos, pero carece de efecto directo sobre la actividad de los osteoclastos maduros. En cultivos prolongados de medula ósea humana, la IL-6 estimula la formación de células osteoclásticas por inducción de la producción de IL-1. Las células de la serie osteoblástica, células estromales de la medula ósea y osteoblastos producen IL-6 en respuesta a la PTH, la IL-1, el TNF y la 1,25(OH)2D3, citoquinas y hormonas que estimulan la resorción ósea. Por el contrario, el 17-beta estradiol inhibe la producción de IL-6 a cargo de las células de la serie osteoblástica.

La IL-11 es producida por las células osteoblásticas y su secreción estimulada por TGF-beta, IL-1 y PTH. Estimula la formación de los osteoclastos y la resorción ósea. Desempeña un papel central entre las demás citoquinas que controlan el desarrollo de los osteoclastos, actuando como intermediaria de la formación de los osteoclastos inducida por la IL-1 y el TNF. A diferencia de la IL-6, no está controlada por los estrógenos.

Muy pocas citoquinas inhiben la resorción ósea. Recientemente se demostró que la IL-4, producida por las células T, inhibe la resorción ósea en un sistema de cultivo de huesos largos de ratón. Uno de los mecanismos por los cuales inhibe la resorción es la inhibición de la formación de los osteoclastos, tal como fue puesto de manifiesto *in vitro* en varios sistemas de cultivo de medula ósea.

TNF y linfotoxina

El TNF es una molécula con funciones parecidas a las de la IL-1. También se le encuentra en dos formas: TNF-alfa o caquectina producido por los macrófagos activados y TNF-beta o linfotoxina producido por los linfocitos T activados.

Ambas proteínas comparten un 30% de homología en aminoácidos, sus genes están en el mismo cromosoma y comparten el mismo receptor. Son igualmente producidas por los osteoblastos y su síntesis regulada por el estradiol y algunas citoquinas, como IL-1. El TNF-alfa y la linfotoxina estimulan la resorción ósea *in vitro* y sus efectos son sinérgicos con la IL-1, con la cual comparten las mismas acciones sobre la formación y actividad de los osteoclastos, aunque con menor potencia. *In vivo*, estimulan igualmente la resorción ósea y provocan hipercalcemia. Contrariamente a sus propiedades citotóxicas de inhibición del crecimiento de células tumorales, el TNF-alfa estimula el crecimiento de células óseas no transformadas. Como la IL-1, ejerce efectos complejos sobre la formación de hueso. Inhibe la expresividad del gen de la osteocalcina por las células osteoblásticas.

«Granulocyte colony-stimulating factor» (G-CSF)

Son glucoproteínas que desempeñan un papel importante en el control de la hematopoyesis y la maduración de los osteoclastos.

«Leukemia inhibitory factor» (LIF)

El LIF es una glucoproteína producida por varios tipos celulares, que en su descripción original se le atribuye poder para bloquear la proliferación de las células mieloides. El LIF actúa sobre muchos otros tejidos y ejerce, en particular, efectos anabólicos y catabólicos sobre el hueso. Esta citoquina es producida por los osteoblastos y estimula la resorción ósea *in vitro* en cultivos de calota por la vía de síntesis de las prostaglandinas, así como la formación de células osteoclásticas en cultivo de medula ósea de ratón.

Interferones

El interferón es una linfoquina producida por los linfocitos T activados que, a diferencia de las demás citoquinas del sistema inmunitario, ejerce un poderoso efecto inhibitor sobre la resorción ósea inducida por la IL-1 y el TNF.

Prostaglandinas y otros metabolitos del ácido araquidónico

Las células inmunes, las células de la medula ósea y los osteoblastos producen prostaglandinas serie E, consideradas como mediadores locales importantes de las funciones de las células óseas. Las prostaglandinas E intervienen en el control de la resorción ósea provocada por la hipercalcemia maligna y la inflamación. Producen efectos complejos y múltiples sobre los osteoclastos de acuerdo a las especies.

Ácido retinoico (vitamina A)

El ácido retinoico estimula la resorción ósea *in vivo* y en cultivos de órganos. Es posiblemente el único factor con efecto directo de estimulación de la actividad de los osteoclastos, caracterizado por la expresividad de fosfatasa ácida y la formación de podosomas.

TGF-alfa y EGF

El TGF-alfa y el EGF son potentes estimuladores de la resorción ósea. El TGF-alfa es producido por numerosos tumores y probablemente interviene en la osteólisis maligna. Lo mismo que el EGF, estimula la proliferación de los precursores osteoclásticos en sistemas de cultivo de medula ósea.

Agentes farmacológicos

Cierto número de agentes farmacológicos se utilizan como inhibidores de la resorción ósea.

Aparte de los estrógenos y de la calcitonina, los bifosfonatos se emplean como agentes terapéuticos en las enfermedades óseas caracterizadas por incremento de la resorción como enfermedad de Paget, algodistrofia, osteólisis maligna y osteopetrosis. Los bifosfonatos se unen al mineral e inhiben la actividad de

los osteoclastos que los ingieren. Pueden, no obstante, ejercer también su acción inhibidora por intermedio de los osteoblastos.

Actualmente está en pleno desarrollo la búsqueda de moléculas adhesivas capaces de inhibir la incorporación de los osteoblastos a la matriz ósea, así como la investigación de inhibidores de las Src-tirosinquinazas.

Los agentes farmacológicos que estimulan la formación ósea son escasos, siendo el flúor y la PTH los más empleados en la actualidad.

ESTUDIO HISTOLÓGICO DE LA ACTIVIDAD ÓSEA (13, 14)

El análisis cuantitativo de las biopsias óseas transilíacas permite valorar la remodelación ósea a nivel de la unidad estructural elemental. La histomorfometría ósea consiste en la medición de los parámetros que reflejan la estructura, la microarquitectura y la remodelación del hueso. Es el único método con el que puede estudiarse el tejido óseo a nivel de la unidad estructural elemental, es decir, al de la organización de dicho tejido. La observación cualitativa con luz polarizada de cortes histológicos de biopsias transilíacas no descalcificadas permite valorar la textura del hueso. El análisis cuantitativo mide los parámetros estructurales (volumen trabecular óseo, grosor de la cortical), la microarquitectura (grosor y número de trabéculas, distancia intertrabecular) y los parámetros que reflejan la conectividad ósea.

La resorción se valora midiendo la extensión de las superficies donde se produce, la profundidad de las lagunas de resorción y el número de osteoclastos. La actividad de formación se calcula a partir de las superficies, volumen y grosor de los ribetes de osteoide. Además, el uso del doble marcado con tetraciclina permite el abordaje dinámico de la mineralización primaria. La tetraciclina se fija a los frentes de calcificación y, por tanto, marca con un borde fluorescente visible a la luz ultravioleta el límite entre osteoide y hueso calcificado.

Esta técnica hace posible la medición de los parámetros dinámicos de formación, sobre todo de la velocidad de mineralización, y el cálculo de la frecuencia de activación (activation frequency), que permite evaluar la frecuencia de remodelación.

REFERENCIAS

1. Chavassieux P y Meunier P. Histología del hueso. 14.003. Enciclopédia Médico Quirúrgica. Elsevier. Paris. 2007.
2. Cheng C y Delmas PD. Fisiología Ósea. 14.006. Enciclopedia Médico Quirúrgica. Elsevier. Paris. 2007.
3. González Macías J, Serrano Figueras S. Enfermedades óseas. En Farreras P, ed. Medicina Interna, decimotercera edición, Madrid: Mosby-Doyma, 1995: 1064-1089.
4. Gurley AM, Roth SI. Bone. En Sternberg SS, ed. Histology for Pathologists. New York: Raven Press, 1992: 61-80.

5. Termine JD. Bone Matrix Proteins and Mineralization Process. En: Favus MJ. ed. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Second Edition Nueva York: Raven Press, 1993: 21-24.
6. Bullough and Vigorita's. Orthopaedic Pathology. Third Edition. Londres: Mosby-Wolfe, 1996.
7. Puzas JE. The Osteoblast. En: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Second Edition. Favus MJ. ed. Nueva York: Raven Press, 1993: 15-20.
8. Stein GS, Lian JB. Molecular mechanisms mediating proliferation/differentiation interrelationships during progressive development of the osteoblast phenotype. Endocr Rev 1993; 14: 424-442.
9. Manolagas SC, Jilka BL. Bone Marrow, Cytokines and bone remodeling. New Engl J Med 1995; 332: 305-311.
10. Aubin JE, Turksen K, Hersche JNM. Osteoblastic cell Lineage. En: Noda M, ed. Cellular and Molecular Biology of Bone. San Diego; Academic Press Inc, 1993; 1-45.
11. DeCoster TA. Biomechanical Principles Related to the Musculoskeletal System. En: A Basic Science Primer in Orthopaedics. Bronner F and Worrell, eds. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991; 149-170.
12. Byers PD, Woods CG. The Growth, Architecture and Structure of Bone. En: Diseases of Bones and Joints. Salisbury JR, Woods CG and Byers PD, eds. Londres: Chapman & Hall Medical, 1994; 509-526.
13. Serrano S y Mariñoso ML. Bases histológicas de la histomorfometría ósea. En: Serrano S, Aubia J y Mariñoso ML, eds. Patología Osea Metabólica. Barcelona: Doyma, 1990; 55-70.
14. Eriksen EF, Axelrod DW, Melsen F. Bone histology and bone histomorphometry. En: Eriksen EF, Axelrod DW, Melsen F, eds. Bone Histomorphometry. Nueva York: Raven Press, 1994; 33-48.

Técnicas de imagen para el estudio del hueso

M. ROCA ESPIAU

Diagnóstico Médico. CIBERER, I+CS. Zaragoza

El hueso es un órgano dinámico, con un componente mineralizado, cortical y trabecular y un tejido conectivo celular o medula ósea, especializada en la fabricación y distribución de células sanguíneas, oxigenación tisular, coagulación e inmunidad (1).

La adecuada valoración de sus componentes se realiza gracias a medios de diagnóstico que nos permiten observar el componente mineralizado y el conectivo-celular.

ESTUDIO DEL HUESO CORTICAL Y TRABECULAR:

RADIOGRAFÍA SIMPLE

La **radiografía simple** (Rx simple) es el método de elección para el análisis del hueso cortical y trabecular.

Permite detectar fenómenos de reabsorción cortical endóstica por procesos de localización intramedular, así como formación de hueso cortical (2).

El hueso trabecular aparece con distribución característica en cada región y la radiografía simple permite valorar si existe adelgazamiento o focos osteolíticos correspondientes a destrucción trabecular, conocido como “patrón permeativo”.

La afectación de trabéculas óseas siempre es reflejo de lo que ocurre a nivel medular, bien por proliferación o depósito celular ocupante de espacio o bien por liberación de sustancias que propician la destrucción trabecular.

Los fenómenos inversos de aposición o esclerosis ósea son debidos a la producción de hueso o fenómenos osteoblásticos, de carácter neoformativo o reparador, o bien a depósito cálcico sobre hueso muerto tras fenómenos isquémicos, observado en las imágenes de infarto generalmente a nivel metafisario de huesos largos, como expresión de las alteraciones metabólicas a nivel medular.

La valoración del hueso cortical y subcondral en las superficies articulares propicia el estudio de las artropatías degenerativas derivadas y asociadas a las enfermedades lisosomiales.

El estudio de las alteraciones óseas requiere un primer análisis mediante Rx simple, complementándose posteriormente con métodos diagnósticos que permiten cuantificar la densidad mineral ósea o valorar la calidad de las trabéculas óseas (figura 1).

Existen diferentes métodos no invasivos para determinar la densidad mineral ósea (DMO).



Figura 1.– Rx simple PA de muñeca. Visualización de hueso cortical, trabecular y depósito calcáneo extraóseo.

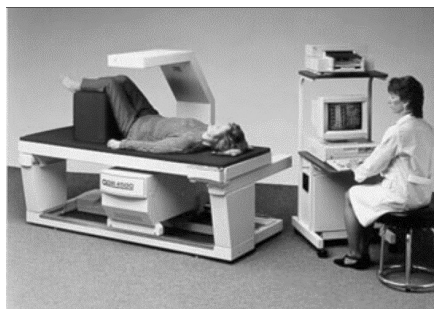


Figura 2.– Densitómetro DEXA. Fuente de rayos X y detector, con paciente entre ambos.

DENSITOMETRÍA

La absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA) permite hacer mediciones del esqueleto axial. La OMS adoptó en 1994 la definición densitométrica de osteoporosis basándose en este tipo de medición (3, 4).

El aparato de densitometría está compuesto por una fuente de rayos X, que se encuentra enfrentada a un sistema detector (único o múltiple), situándose el paciente entre ellos.

El tubo de rayos X emite fotones con dos energías diferentes y la medición de la atenuación del haz producida por los tejidos en cada una de estas dos energías permite determinar las densidades de los dos tipos de tejidos atravesados (hueso y partes blandas).

El cálculo de la radiación absorbida por el tejido óseo y los tejidos blandos permite conocer el contenido mineral de los huesos estudiados (figura 2).

La determinación de la masa ósea por ultrasonidos tiene principios físicos diferentes a la determinación por DEXA.

En el DEXA se calcula cuál es la cantidad de radiación absorbida por el hueso situado entre una fuente emisora y una receptora. Ella depende solamente de la cantidad de tejido mineral presente en el hueso, pero no de la ultraestructura del hueso (5).

La densitometría por ultrasonidos mide la cantidad de energía mecánica transmitida por el hueso situado entre una fuente emisora y una receptora, y la velocidad de transmisión.

Este sistema no mide realmente la cantidad de calcio que tiene el hueso, sino la capacidad del hueso para transmitir energía mecánica (figura 3).

El hueso sano tiene que ser capaz de transmitir energía mecánica sin deteriorarse. Cuanto mejor sea la estructura trabecular del hueso, mayor será la capacidad para transmitir fuerzas. De manera elemental puede explicarse que la densitometría por ultrasonidos da un golpe al hueso y ve cómo se transmite.



Figura 3.– Densitómetro por ultrasonidos que mide la cantidad de energía mecánica transmitida por el hueso entre fuente emisora y receptora.

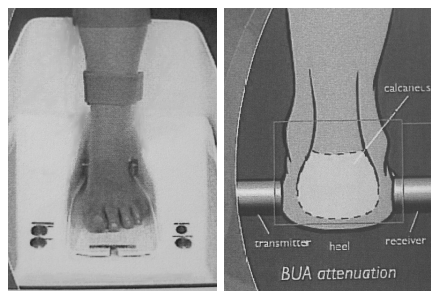


Figura 4.– Fotografía (a) y esquema (b) del calcáneo situado en el densitómetro ultrasónico.

Los ultrasonidos se usan desde 1984, pero no ha sido hasta los últimos años cuando se ha difundido su utilización en densitometría.

Esta técnica se basa en la emisión de ondas de alta frecuencia desde un transductor, su paso a través de un hueso periférico, donde la amplitud y la velocidad de onda se modifican, y la recogida de la onda resultante por un segundo transductor (6).

El calcáneo ha sido la localización más utilizada para esta exploración, ya que tiene una composición trabecular en un 95% y se trata de un hueso plano y simétrico, que permite la localización precisa y exacta en medidas repetidas (figura 4).

Puede utilizarse una técnica en agua, con la región de exploración sumergida en agua y los transductores a ambos lados de la cubeta, o la técnica seca, utilizando un gel sobre el que se aplican los transductores.

Los resultados de la densitometría pueden expresarse como valores absolutos o relativos, comparados con los valores de referencia (5) (figura 5).

En DEXA, los resultados de las determinaciones DMO se expresan en densidad de área (gr/cm^2), que se define como la masa ósea mineral por unidad de área. La DMO no proporciona información sobre la calidad ósea.

En los ultrasonidos, la información se ofrece en forma de modificación de la velocidad del haz del sonido (SOS-velocity or speed of sound),

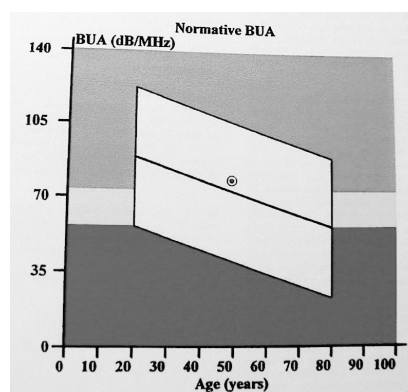


Figura 5.– Representación gráfica de los valores obtenidos respecto a grupo de referencia.

atenuación del haz (BUA-broad-band ultrasound attenuation), o una combinación de ambos, en forma de índice de calidad (índice de rigidez-stiffness indx., SI; índice cuantitativo de US- (quantitative ultrasound index), o velocidad del sonido dependiente de la amplitud (amplitude dependent speed of sound ad-SOS).

Como resultados relativos se utiliza la puntuación T y la puntuación Z.

La puntuación T (T-score o índice T) supone la comparación de la medición obtenida respecto al valor medio máximo que se alcanza en el momento de mayor madurez del esqueleto (pico de masa ósea), utilizando como unidades el número de desviaciones estándar (Dt) que lo separan del valor de referencia. Los valores de la población de referencia muestran una dispersión natural, de la que se toma su magnitud mediante la determinación de la desviación estándar.

La puntuación T es la diferencia en número de Dt con respecto al valor del pico de masa ósea.

Cuando la comparación se hace con el valor de población de referencia, de sexo y edad similar al paciente, se denomina puntuación Z.

De la misma forma, se utiliza como unidad la desviación estándar del pico de masa ósea de la población de referencia. Dichos criterios de establecieron a partir del estudio NHANES III (7).

Se consideran dos niveles de DMO con fines diagnósticos, según la OMS:

Osteoporosis: Valor de la DMO 2.5 Dt o más por debajo de la media del adulto joven del mismo sexo ($T < -2.5$).

Osteopenia: Valor de la DMO entre 1 y 2.5 Dt por debajo de la media del adulto joven del mismo sexo ($T < -1$ y > -2.5).

El valor T con frecuencia varía dependiendo de la localización, ya que la pérdida ósea no es uniforme en todo el esqueleto, siendo mayor en el hueso trabecular que en el cortical.

El hueso trabecular, que sólo constituye el 20% de la masa ósea del esqueleto, justifica el 80% de su metabolismo, debido a su mayor vascularización, superficie y proximidad con la médula ósea. Se considera que el hueso trabecular es diez veces más activo metabólicamente que el componente cortical.

En el niño, a diferencia del adulto, la puntuación Z es la que proporciona información sobre el crecimiento y desarrollo óseo, ya que compara los resultados con los de niños sanos de la misma edad, sexo y raza.

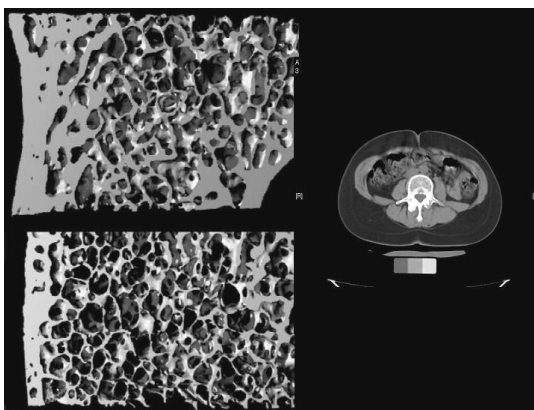
GAMMAGRAFÍA

La gammagrafía ósea y tomografía computerizada contribuyen en ocasiones a valorar hueso cortical y medular.

La gammagrafía ósea con difosfonato de tecnecio como radionúclido es útil en la detección de infartos agudos (8).

La gammagrafía con tecnecio 99 sulfuro-coloide ($^{99m}\text{TcSc}$) es un radionúclido en forma de trazador usado para valorar la distribución de las células del sistema reticuloendotelial en el hígado, bazo y médula ósea. Si existen fenómenos

Figura 6.– Imagen obtenida por QCT que permite el análisis de hueso trabecular (cortesía Dra. Alcaraz).



de fibrosis, necrosis y disminución del flujo vascular, hace que el radionúclido permanezca en los vasos (8).

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA

La **tomografía computarizada** (TC) puede utilizarse en la valoración de la cortical ósea en caso de reacción perióstica y en estudio de extensión extraesquelética de un depósito celular.

El TC cuantitativo o QCT (quantitative computed tomography) es un tomógrafo sofisticado que permite medir la densidad ósea en el compartimento de hueso trabecular, permitiendo el análisis específico de la pérdida ósea trabecular. Requiere un fantoma y software específico, con uso en simple o doble energía (8, 9) (figura 6).

ESTUDIO DE LA MEDULA ÓSEA:

RESONANCIA MAGNÉTICA

Durante largo tiempo las técnicas diagnósticas que utilizan radiación ionizante, como radiografía simple, tomografía axial computarizada y gammagrafía ósea, han demostrado el comportamiento del hueso cortical y de las trabéculas óseas en los procesos de actividad osteoblástica y osteoclástica como expresión de lo que acontecía a nivel medular.

La resonancia magnética (RM) es capaz de reflejar el balance entre el componente graso y hematopoyético medular, visualizando los cambios que se producen dentro de la cavidad ósea.

El principio de la resonancia magnética está basado en la propiedad de orientación en un campo magnético que algunos núcleos atómicos poseen, y en la emi-



Figura 7.— Equipo abierto de resonancia magnética.

sión de una señal cuando son sometidos a una onda electromagnética de frecuencia apropiada.

El fundamento de esta técnica es el envío de una señal sonora sobre un objeto imantado, desarrollando las fases de imantación macroscópica de ese objeto u órgano, perturbación de su estado de equilibrio debido a la señal sonora y recogida de la señal RM o de retorno al estado de equilibrio o relajación, con posterior localización de la señal y formación de la imagen (10).

La creación de una imantación macroscópica se produce por la acción de un campo magnético exterior que provoca la imantación de los núcleos atómicos de los diferentes tejidos del organismo. Se utiliza una bobina recorrida por una corriente situándose el paciente en su centro, sometido a un campo magnético paralelo al eje de su cuerpo. Bajo su efecto los protones se orientan y giran con una frecuencia de rotación o frecuencia de Larmor que depende de la naturaleza del núcleo y de la intensidad del campo (figura 7).

La señal sonora que perturba el estado de equilibrio de la imantación y permite obtener el fenómeno de resonancia es una onda llamada impulsión. La señal de retorno al equilibrio o relajación es la señal RM. El fenómeno de relajación caracteriza los tiempos T1 y T2.

El factor esencial para la imagen es que los valores de los tiempos T1 y T2 dependen de las propiedades fisicoquímicas del medio y cada tejido está caracterizado por un T1 y T2 determinado.

El principio de formación de la imagen es la división del objeto a analizar en volúmenes elementales llamados voxels. La onda de radiofrecuencia surgida de la bobina emisora representa la señal del conjunto de protones del cuerpo situado en la bobina, siendo necesario conocer la señal emitida por cada microvolumen o voxel del órgano estudiado (11).

La base de la localización estriba en la identificación mediante análisis matemático de los diferentes puntos del órgano de donde provienen las señales captadas. Esto se realiza mediante transformación de Fourier.

La imagen numérica está constituida por una matriz en la que cada elemento o pixel representa el resultado de una medida de señal en un voxel estudiado. La medida de la señal del voxel queda traducida en una escala de grises. Un sistema informático dirige el conjunto de operaciones, permitiendo la manipulación de las imágenes obtenidas y el estudio de la morfología y comportamiento de cada porción del órgano a estudiar.

TÉCNICAS DE IMAGEN RM PARA EL ESTUDIO DE LA MEDULA ÓSEA

Tipos de secuencias utilizadas

Secuencias spin eco T1 y T2 (SE T1,T2). Constan de una impulsión a 90° seguida de una de 180°, con un intervalo de tiempo entre dos impulsiones. Constituyen generalmente la base del examen.

Secuencias en eco de gradiente. (T)*

Su impulsión inicial es menor de 90°. En algunos casos mejoran la caracterización de componentes tisulares como agua o vasos.

Con ángulos de báscula superiores a 60° y TR y TE cortos, el contraste depende fundamentalmente de T1, y con ángulos inferiores a 25° y TE largo, de T2. Por ello ángulos de 20 a 25° normalmente utilizados muestran una secuencia ponderada en T2 y 70-90° una ponderación en T1.

El inconveniente de estas secuencias es la magnificación de artefactos producidos por clips metálicos y material protésico, debido a la susceptibilidad magnética en relación a las secuencias spin-eco.

Secuencias de supresión grasa: Las secuencias spin-eco T2 con supresión grasa aumentan el contraste respecto del T2 convencional. En eco de gradiente T1 con supresión grasa se consigue una alta sensibilidad, aunque baja especificidad.

La secuencia STIR suma un efecto de supresión grasa y una eliminación de artefacto por desplazamiento químico. Muestra un contraste entre tejido sano y patológico superior al T2 convencional.

Secuencias fast spin eco T2: Son secuencias rápidas a las que puede añadirse un efecto de supresión grasa, aunque son más sensibles a los artefactos de movimiento, de origen vascular y de inhomogeneidad de supresión grasa (10, 11).

Los cortes sagitales y coroneales muestran las relaciones entre partes blandas y el hueso, mientras los axiales permiten apreciar la relación entre masas musculares, hueso, vasos y nervios.

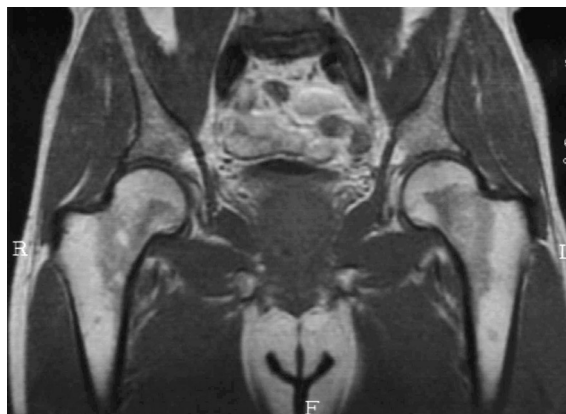


Figura 8.– RM SE T1 coronal de pelvis. Médula grasa con una señal análoga a la grasa subcutánea. La médula hematopoyética presenta señal intermedia.

COMPORTAMIENTO DE LA MEDULA NORMAL EN RM

Los componentes óseos que contribuyen en la señal medular de imagen RM son: grasa, agua y en menor participación la matriz ósea mineralizada.

En spin-eco T1 la **medula grasa** presenta una señal análoga a la grasa subcutánea. Su señal es intermedia en spin eco T2, y alta en fast spin eco T2.

La **medula roja o medula hematopoyética** presenta señal intermedia en spin eco T1 más baja que la medula grasa, pero generalmente más alta que el músculo o los discos intervertebrales.

En spin eco T2 y fast spin eco la medula hematopoyética presenta también una señal menor que la medula grasa, pero la diferencia entre medula grasa y hematopoyética es menos llamativa que en spin eco T1 (figura 8).

La señal de medula grasa puede anularse mediante secuencias de supresión grasa. En supresión grasa, fast spin eco T2 y STIR, la señal de medula roja será por tanto superior a la medula grasa.

La captación de gadolinio es poco llamativa en el adulto, pero en niños puede observarse en ocasiones captación en medula ósea vertebral.

En eco de gradiente la señal depende de las características de la secuencia, ya que las imágenes pueden obtenerse eligiendo un tiempo de eco (TE), en el cual las fases de grasa y agua sean paralelas u opuestas (in phase, and out of phase) debido a su diferencia en frecuencia de resonancia (chemical shift). También la señal puede variar en función de la cantidad de trabéculas óseas.

La medula ósea ocupa aproximadamente el 85% del hueso y representa el 5% del peso corporal, con una distribución diferente de sus componentes en su por-

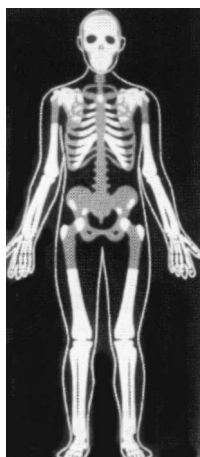


Figura 9.– Patrón de distribución de la médula hematopoyética en el adulto.



Figura 10.– RM. SE T1 sagital de vértebras lumbares. La médula grasa presenta señal alta, análoga a la grasa subcutánea. La médula hematopoyética presenta señal intermedia, más baja que la médula grasa y más alta que el músculo o los discos intervertebrales.

ción hematopoyética (40% grasa, 40% agua y 20% proteínas) y su porción grasa o amarilla (80% grasa, 15% agua y 5% proteínas).

En el niño la distribución es diferente que en el adulto, existiendo un mayor contenido de tejido hematopoyético que ocupa la mayor parte de los huesos, y gradualmente es sustituido por grasa.

El proceso de conversión medular del niño al adulto produce un desplazamiento de la medula hematopoyética al esqueleto axial y a la parte proximal del fémur, siendo un proceso fisiológico y dinámico.

La medula roja es progresivamente sustituida por medula grasa, aumentando la proporción de células adiposas en ella. Este proceso explica los cambios relacionados con la edad en la distribución de medula roja y determina también la distribución de muchas lesiones medulares (figura 9).

La conversión medular comienza en las falanges terminales antes del nacimiento y prosigue en dirección centrípeta hacia la porción proximal. En cada hueso la conversión comienza alrededor de los vasos diafisarios.

En **los lactantes**, los huesos osificados tienen medula roja. Tan pronto como las epífisis comienzan a osificarse, aparece en ellos medula grasa.

De **1 a 10 años**, la medula grasa ocupa la mayor parte de las regiones diafisarias de extremidades superiores e inferiores y cráneo.

De **10 a 20 años**, la señal de medula grasa predomina en las extremidades, quedando medula roja residual en metáfisis de fémur y húmero.



Figura 11.— RM rodilla SE T1. Hiposeñal metafisaria correspondiente a hiperplasia de médula roja.

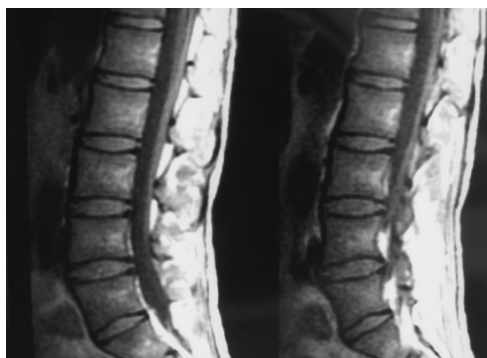


Figura 12.— RM SE T1 sagital columna lumbar. Médula grasa de señal alta alrededor de vasos nutricios. Médula hematopoyética periférica. Aspecto simétrico en todos los cuerpos vertebrales.

A los **25 años** se alcanza el patrón RM de medula adulta, observando señal de medula roja en el esqueleto axial, esternón, costillas y fémur y húmero proximal. Las epífisis están separadas de las diáfisis por una banda de baja señal en T1 correspondiente al cartílago de crecimiento, persistiendo una fina línea residual cuando éste se cierra (12-15).

En cada hueso individual, la medula roja predomina en metáfisis, parte superior e inferior de cuerpos vertebrales y periferia de huesos planos (figura 10). En el adulto, la mitad de la cavidad medular, especialmente en el esqueleto apendicular, está ocupada por medula grasa. La otra mitad de espacio medular es medula hematopoyética, que ocupa el esqueleto axial y la porción proximal de extremidades.

También en el adulto las epífisis contienen exclusivamente medula grasa, sin embargo en RM pueden verse cabeza femoral y humeral, áreas de señal intermedia en T1, en localización subcondral, que corresponden a restos de medula roja (1, 16-18).

Segun los sexos, puede observarse persistencia de medula roja en el fémur proximal hasta los 55 años en mujeres, mientras que en el varón el desplazamiento y remplazamiento por medula grasa se termina sobre los 35 años (figura 11).

La medula va a experimentar variaciones en su composición grasa y hematopoyética como parte de un fenómeno fisiológico de transformación y en dependencia de requerimientos celulares, lo que producirá los diferentes patrones fisiológicos de señal RM.



Figura 13.- RM coronal de pelvis. Extensa lesión introcantérea femoral izda. Hiperintensidad lesional respecto de los huesos pélvicos con secuencia supresión grasa.

Las técnicas de imagen RM cuantitativa (quantitative MR techniques) muestran también detalladamente las variaciones en la composición de medula ósea según el sexo (19-21). La fracción agua/grasa de la medula ósea lumbar decrece hacia los 25 años y después permanece estable. En la mujer, el declive se produce después de los 60 años. El hecho de que la mujer posea una mayor fracción agua/grasa y una mayor superficie de fémur proximal que contiene medula roja proporciona una mayor reserva hematopoyética en su vida adulta.

La distribución de la medula roja en huesos individuales es generalmente simétrica (22, 23). En los cuerpos vertebrales el aspecto simétrico se confirma en los cortes coronales o con la comparación con las vértebras adyacentes (figura 12). En la pelvis, la medula roja predomina cerca de las articulaciones sacroilíacas y en las zonas yuxtacorticales de las ilíacas.

La sensibilidad de la RM para la detección de los cambios de intensidad de señal medular depende también de factores técnicos y de características propias de una región anatómica determinada.

Las secuencias spin eco T1 son las que más se aproximan y reflejan el contenido medular y su balance grasa/agua, siendo superiores a las secuencias SE T2 o fast T2. Es conveniente en estos casos una supresión grasa en T2 o un análisis de secuencia comparando con T1, debido a que los islotes de grasa medular pueden simular lesiones (24).

Fast T2 y STIR tienen una gran aceptación en estudios medulares, ya que las lesiones aparecen hiperintensas sobre un fondo de hiposeñal medular (25, 26) (figura 13).

STIR y SET1 post contraste y supresión grasa muestran un idéntico comportamiento en la detección de alteraciones en medula ósea (27).

Las imágenes en eco de gradiente obtenidas en tiempos de eco en que los protones de grasa y agua están en la misma fase o en fases opuestas también permiten la detección sutil de cambios en el balance grasa/fracción no grasa (28).

Las imágenes de valoración agua-grasa por técnicas de RM cuantitativa presentan el inconveniente de que en algunos pacientes la proporción de grasa medular permanece dentro de los límites para su edad aunque exista infiltración (29, 30), lo que en algunos casos constituye una limitación.

La columna vertebral tiene alta proporción de medula hematopoyética en adulto y la pelvis contiene un tercio de la medula roja en adultos. En alteraciones medulares de carácter crónico existe una sincronía entre los cambios en la composición medular vertebral y la distribución femoral, observando cuando decrece la proporción grasa vertebral una expansión de medula no grasa en fémures (29).

La medula ósea es un órgano dinámico, con un amplio espectro de apariencias, donde las secuencias en T1 muestran de una manera sencilla el balance grasa/no grasa. En áreas de predominio de medula grasa las secuencias en T1 son suficientes para la detección de las lesiones (30, 31).

Comprender los cambios que se producen a nivel medular es la mejor forma de interpretar su comportamiento en resonancia magnética.

La RM puede detectar una amplia gama de alteraciones de señal en la medula ósea, de carácter difuso o focal, pudiendo depender de diferentes etiologías.

Se ha intentado establecer una clasificación de alteraciones medulares en cuanto a sus mecanismos fisiopatológicos (32), considerando cinco apartados:

1. Reconversión o infiltración de medula grasa por células hematopoyéticas normales.
2. Infiltración o reemplazamiento, en el que la invasión del espacio medular se debe a células neoplásicas o inflamatorias.
3. Depleción mieloide o disminución de células hematopoyéticas en la medula.
4. Edema de medula ósea o incremento del agua intersticial en la medula roja o grasa.
5. Isquemia de medula ósea, lo que condiciona la muerte de células óseas o medulares (cuadro I).

Para el estudio posterior del diagnóstico por imagen en la enfermedad ósea, es importante comprender los mecanismos de afectación medular involucrados en la enfermedad de Gaucher que son edema, isquemia e infiltración medular (2).

EDEMA

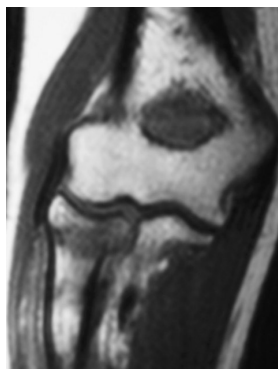
El edema medular consiste en un aumento del agua intersticial en la medula grasa o hematopoyética (32, 33).

CUADRO I

**Clasificación de los cambios medulares
según el mecanismo fisiopatológico (32)**

- Reconversión: Infiltración de la médula grasa por células normales hematopoyéticas, inversa a la que se ve en el esqueleto fisiológicamente normal en maduración.
- Edema de médula ósea: Aumento del agua intersticial en la medula grasa o hematopoyética.
- Isquemia de médula ósea: Muerte celular, ósea y medular.
- Infiltración medular de células inflamatorias, de depósito o neoplásicas.
- Depleción de células hematopoyéticas en la médula roja.

Figuras 14 a y b.- RM codo. SE T1 y T2 coronal. Edema de médula ósea epifisario radial, de carácter postraumático. Hipointenso en T1 (a) e hiperintenso en T2 (b).



a)



b)

El aspecto RM del edema es disminución de señal en T1 comparable al aumento de señal en T2. Las alteraciones suelen ser limitadas a una región, sin un patrón determinado (figuras 14 a y b).

Parece ser que el grado de alteración de señal está en dependencia del acúmulo de agua.

ISQUEMIA MEDULAR

La isquemia medular tiene predilección por las regiones donde predomina la médula grasa (34).

Figura 15.— Rx de fémur izdo. Severa artropatía post osteonecrosis.



La isquemia de medula desemboca en osteonecrosis subarticular o en infarto óseo metafiso-diafisario (figura 15).

Tras la isquemia inicial se produce un balance entre muerte celular y respuesta reparadora.

La medula grasa es más susceptible que la hematopoyética a los fenómenos isquémicos debido a sus diferencias en la anatomía vascular. En la medula hematopoyética, el compartimento vascular posee una amplia red de sinusoides o senos tapizados por células endoteliales. En la medula grasa los capilares son escasos.

Los elementos más vulnerables a la isquemia son las células hematopoyéticas, que mueren en las primeras 6-12 horas. Osteocitos, osteoblastos y osteoclastos mueren a las 48 horas. Las células grasas son las más resistentes, sobreviviendo 2-5 días a la agresión.

La respuesta reparativa comienza en el tejido viable adyacente a la zona isquémica, con fenómenos de inflamación e hiperemia, generando una interfase reactiva que contiene también tejido de granulación y tejido fibroblástico.

La progresiva reabsorción de trabéculas óseas en la interfase estimula la actividad osteoblástica del hueso esponjoso adyacente. Si la reabsorción provoca pérdida del soporte estructural en la superficie articular, se producen fracturas de trabéculas subcondrales, provocando un colapso articular y la consecutiva artropatía degenerativa.

Parece ser que los cambios de señal en resonancia magnética comienzan con la muerte de las células grasas. La alteración de señal depende de la sustitución de la señal medular grasa, por el acúmulo de debris celulares, tejido de granulación y fibrosis.

El patrón RM, que puede ser variable, refleja los cambios histológicos:

En el *estadio 1*, la RM presenta una zona de edema hipointenso en T1 e hiperintenso en T2, mal definido análogo al que se observa en casos de osteoporosis transitoria. La Rx simple es normal (figura 16).

En el *estadio 2* se observa en T1 un área central hipo, iso o hiperintensa, rodeada externamente por la interfase reactiva que comporta un anillo de baja

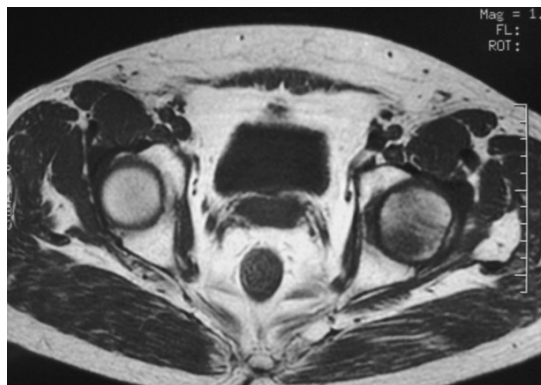


Figura 16.– RM SE T1 axial de pelvis. Pequeño foco de edema óseo en cabeza femoral izda. Hipointenso en SE T1.

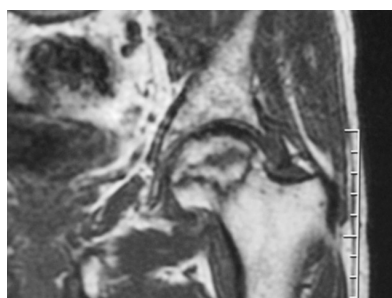


Figura 17.– RM SE T1 coronal de pelvis. Halo hipotenso correspondiente a interfase reactiva.



Figura 18.– RM SE T1 coronal pelvis. ONA bilateral.

intensidad de señal (figura 17). En T2 este anillo presenta una doble línea, la más interna hiperintensa y otra más externa hipointensa correspondiente a la formación osteoblástica. La doble línea está presente en el 80% de los pacientes y aunque no es patognomónica es altamente sugestiva de necrosis. En este estadio la Rx puede presentar una desmineralización inespecífica.

En el *estadio 3* es cuando aparece la semiluna subcondral en Rx simple, que refleja una fractura subcondral. La RM muestra la fractura con hiperintensidad lineal en T2 (figura 18). Al progresar la enfermedad hacia estadio 4, la RM va mostrando los signos degenerativos asociados.

Existe una clasificación RM basada en la intensidad de señal central en T1 y T2 (35).

La *clase A* presenta alta señal en T1 e intermedia en T2, análoga a “grasa”.

La *clase B* muestra alta señal en T1 y T2, análogo a “sangre”.

La *clase C* muestra baja señal en T1 y alta en T2 análogo a “líquido”.

La *clase D* presenta baja señal en T1 y T2, análogo a “tejido fibroso”.

La importancia de esta clasificación se basa en su correlación clínica, ya que sigue un patrón cronológico, siendo la clase A el estadio más precoz y el D el más avanzado.

La sensibilidad de la radiología simple en estadios precoces de la enfermedad se sitúa por debajo del 41%. La TC es menos sensible que la gammagrafía ósea, pero la sensibilidad de RM para detectar estadios precoces se acerca al 100%, siendo el procedimiento de elección con radiografía normal o dudosa (36, 37).

Antes de la aparición de la RM el 90% de las lesiones se diagnosticaban en fase tardía al visualizar una línea subcondral en Rx simple (figura 19). Hoy la RM es la técnica de elección cuando la Rx es normal o existe un alto grado de sospecha (38, 39) (figura 20).

Los infartos óseos corresponden a focos de necrosis de localización intramedular. Presentan un halo de baja señal en T1 y T2 similar a las necrosis donde se delimita el hueso sano del necrótico. También aparecen como focos hipointensos que muestran los depósitos de hueso esclerótico observados en Rx simple. En los casos de infarto óseo metafiso-diafisario, la zona isquémica presenta baja señal en T1 y alta en T2 en fase aguda, en relación con edema o licuefacción. En fase crónica se observa baja señal en todas las secuencias en relación con fibrosis (2) (figura 21).

INFILTRACIÓN

La medula ósea puede sufrir transformaciones de carácter neoplásico producidas por la proliferación incontrolada de alguna o de todas las líneas celulares o por el acúmulo de las células incapaces de autodestruirse por bloqueo del mecanismo fisiológico de muerte celular. En otras ocasiones el acúmulo es debido a defectos genéticos que afectan al metabolismo lisosomal, produciendo acúmulo de células incapaces de eliminar determinados metabolitos, tal y como sucede en la enfermedad de Gaucher.

Moulopoulos propone una clasificación RM de la infiltración medular basada en tres patrones RM que reflejan diferentes tipos de infiltración histológica de la medula ósea (40).

El patrón focal muestra áreas de medula anormal y se observa con frecuencia en metástasis. En T1 las lesiones focales son hipointensas respecto a la medula grasa y ligeramente hipointensas o isointensas a la medula roja. En T2 las imágenes son hiperintensas y muestran captación de gadolinio en T1 con contraste, en mayor o menor grado dependiendo del grado de vascularización. STIR y T2 con supresión grasa aumentan el contraste entre la lesión focal y la medula sana (41, 42) (figura 22).

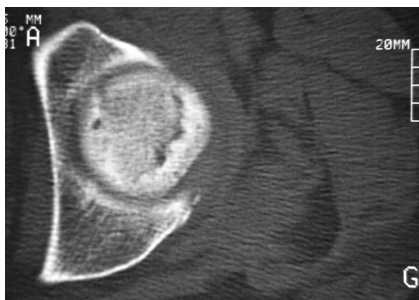


Figura 19.– TC de caderas. Fractura subcondral correspondiente a osteonecrosis estadio 3, irreversible.

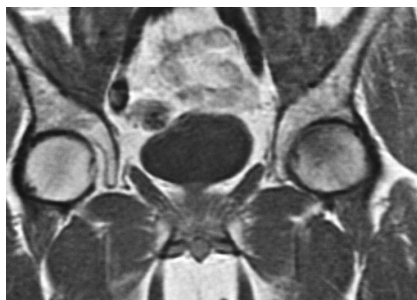


Figura 20.– RM SE T1 coronal pelvis. Incipiente foco de edema, sugestivo de osteonecrosis inicial.



Figura 21.– RM SE Dp sagital rodilla. Foco vacío de señal correspondiente a infarto óseo.



Figura 22.– RM T2* sagital columna. Lesión focal pedicular vertebral.

El patrón difuso muestra un total remplazamiento medular por el proceso, apareciendo los discos intervertebrales isointensos a la infiltración medular. A veces en individuos jóvenes puede ser difícil de diferenciar en T1 de la medula hematopoyética normal (figura 23).

En T2, las imágenes del patrón difuso muestran intensidad de señal variable. Tras la administración de contraste, existe captación de gadolinio y los discos intervertebrales aparecen más oscuros que la medula afectada.

El tercer patrón consignado es el denominado “variegado” (40), y consiste en un patrón con innumerables focos de pequeño tamaño y señal alterada, rodeados



Figura 23.– RM SE T1 coronal pelvis. Patrón difuso por infiltración de médula ósea. Sustitución completa de la señal grasa. Hipointensidad generalizada en T1, con pequeños restos de médula grasa en cabezas femorales.



Figura 24.– RM SE T1 sagital columna lumbar. Patrón variegado, alternancia de focos hipo e hipertensos.



Figura 25.– RM SE T1 sagital columna lumbar. Desplazamiento de cordón medular.



de medula sana. Estos focos son hipointensos en T1 e hiperintensos en T2, con captación de contraste intravenoso (figura 24).

Mediante la terminología de patrones desarrollada por el Grupo Español para estudio de la enfermedad de Gaucher se pueden apreciar más finamente los cambios en la afectación ósea intramedular (43, 44).

La afectación medular se divide en homogénea, cuando la sustitución de la señal medular es completa, y no homogénea, cuando existe medula preservada, con grados de distribución de carácter reticular, moteado y difuso, de menor a mayor. En otros casos se valora la afectación focal, así como el resto de hallazgos morfológicos derivados de la existencia o no de complicaciones óseas.

La infiltración medular y la desmineralización ósea es causa de fracturas y aplastamientos vertebrales, con repercusión en ocasiones sobre el canal medular.

La aparición de vértebras planas de localización toraco-lumbar se debe a necrosis y se observan asimismo fracturas por compresión, con ensanchamiento secundario del espacio discal.

Se han descrito tres tipos de fracturas por compresión: rectangular, central y con acúñamiento anterior. En las fracturas por compresión central puede observarse bien una transición abrupta con periferia normal o un aspecto bicóncavo, visualizando herniación del núcleo pulposo discal en todos los casos (45).

En algunas patologías, las fracturas y aplastamientos vertebrales son frecuentes, necesitando en los estudios RM secuencias especiales que ayuden a diferenciar si se trata de lesión benigna o maligna (46). Por otra parte los criterios basados en pérdida total o preservación de la señal grasa en T1, así como la distribución y configuración de la afectación medular en caso de pérdida parcial, permiten una diferenciación en un 94% de casos.

La repercusión de las fracturas vertebrales sobre el canal medular, espacios subaracnoideos y epidural se valora correctamente en RM mediante las diferentes orientaciones de corte (figura 25).

La infiltración medular puede provocar fracturas patológicas en cualquier localización esquelética susceptibles de sustitución protésica, donde la RM permitirá asimismo valorar el límite de la infiltración medular para realizar el anclaje correspondiente.

REFERENCIAS

1. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B. Magnetic Resonance Imaging of normal bone marrow. Eur. Radiol 1998; 8: 1327-1334.
2. Roca M, Mota J. Estado Actual del Diagnóstico por Imagen en la Enfermedad de Gaucher tipo 1. Sangre 1997; 43(3): 155-157.
3. Alcaraz Mexía M. La densitometría ósea. Monografía SERAM. Ed. Panamericana. 2005 Cap.10: 91-98.
4. WHO Technical Report series 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for menopausal osteoporosis. Ginebra: World Health Organization, 1994.
5. Kang C, Speller R. Comparison of ultrasound and dual energy X-ray absorptiometry measurements in the calcaneus. Br J Radiol 1998; 71: 861-867.

6. Del Río L. Mediciones óseas con ultrasonidos. REMO (Revista Española de Enfermedades Metabólicas Osea). 1997; 6: 107-111.
7. Looker AC, Johnston C, Wahner HW, Dunn W et al. Prevalence of low femoral density in older U.S. women from NHANES III. J. Bone Miner Res, 1996; 11: 707-730.
8. Hermann G, Goldblatt J, Levy RN et al. Gaucher's disease type I: assessment of bone involvement by CT and scintigraphy. AJR 1986; 147: 943-948.
9. Kennan S, Abdelwahab IF, Hermann G et al. Osteoblastoma of the humerus associated with type -1 Gaucher's Disease. J Bone and Joint Surg (Br) 1996; 78 B: 702-705.
10. Roca M. Resonancia Magnética del Sistema musculoesquelético. Doyma De. Barcelona 1992: 1-23.
11. Lafuente J, Hernández L. Técnica de Imagen en Resonancia Magnética. Cap.1. En RM del Sistema músculo-esquelético. Cereza editores. 2000.
12. Dawson KL, Moore SG, Rowland JM. Age-related marrow changes in the pelvis: MR and anatomic findings. Radiology 1992; 183: 47-51.
13. Moore SG, Dawson KL. Red and yellow marrow in the femur: Age-related changes in appearance at MR imaging. Radiology 1990; 175: 219-223.
14. Jaramillo D, Laor T, Hoffer FA, Zaleske DJ, Cleveland RH, Buchbinder BR, Egglin TK. Epiphyseal marrow in infancy: MR imaging. Radiology 1991; 180: 809-812.
15. Zawin JK, Jaramillo D. Conversion of bone marrow in the humerus, sternum, and clavicle: Changes with age on MR images. Radiology 1993; 188: 159-164.
16. Mirowitz SA. Hematopoietic bone marrow within the proximal humeral epiphysis in normal adults: investigation with MR imaging. Radiology 1993; 188: 689-693.
17. Richardson ML, Patten RM. Age-related changes in marrow distribution in the shoulder: MR imaging findings. Radiology 1994; 192: 209-215.
18. Ricci C, Cova M, Kang YS, Yang A, Rahmouni A, Scott WW, Zerhouni EA. Normal Age-related Patterns of cellular and fatty Bone Marrow distribution in the axial skeleton: MR imaging Study. Radiology 1990; 177: 83-88.
19. Wismer GL, Rosen BR, Buxton RB, Stark DD, Brady TJ. Chemical shift imaging of the bone marrow: preliminary experience. AJR 1985; 145: 1031-1037.
20. Ishijima H, Ishizaka H, Horikoshi H, Sakurai M. Water fraction of lumbar vertebral bone marrow estimated from chemical shift misregistration on MR imaging: normal variations with age and sex. AJR 1996; 167: 355-358.
21. Vogler JB, Murphy WA. Bone Marrow Imaging. Radiology 1988; 168: 679-693.
22. Levine CD, Schweitzer ME, Ehrlich SM. Pelvic marrow in adults. Skeletal Radiol 1994; 23: 343-347.
23. Weinreb JC. MR imaging of bone marrow: a map could help. Radiology 1990; 177: 23-24.
24. Constable RT, Anderson AW, Zhong J, Gore JC. Factors influencing contrast in fast spin-echo MR imaging. Magn Reson Imaging 1992; 10: 497-511.
25. Weinberger E, Shaw DW, White KS. Nontraumatic pediatric musculoskeletal MR imaging: comparison of conventional and fast-spin-echo short inversion time inversion-recovery technique. Radiology 1995; 194: 721-726.
26. Hilfiker P, Zanetti M, Debatin JF, McKinnon G, Hodler J. Fast spin-echo inversion-recovery imaging versus fast T2-weighted spin-echo imaging in bone marrow abnormalities. Invest Radiol 1995; 30: 110-114.
27. Schmid MR, Hodler J, Vienne P, Binkert CA, Zanetti M. Bone Marrow abnormalities of Foot and Ankle: STIR versus T1-weighted Contrast-enhanced Fat-suppressed Spin-Echo MR Imaging. Radiology 2002; 224(2): 463.

28. Disler DG, McCauley TR, Ratner LM, Kesack CD, Cooper JA. In-phase and out-of-phase MR imaging of the bone marrow: prediction of neoplasia based on the detection of coexistent fat and water. *AJR* 1997; 169: 1439-1447.
29. Lecouvet FE, Vande Berg BC, Michaux L. Chronic lymphocytic leukemia: changes in bone marrow composition and distribution assessed with quantitative MRI. *J Magn Reson Imaging* 1998; 8: 733-739.
30. Vande Berg BC, Michaux L, Scheiff JM. Sequential quantitative MR analysis of bone marrow: differences during treatment of lymphoid versus myeloid leukemia. *Radiology* 1996; 201: 519-523.
31. Jones KM, Unger EC, Granstrom P, Seeger JF, Carmody RF, Yoshino M. Bone marrow imaging using STIR at 0.5 and 1.5 T. *Magn Reson Imaging* 1992; 10: 169-176.
32. Vogler JB, Murphy WA. Bone Marrow imaging. *Radiology* 1988; 169: 679-693.
33. Zanetti M, Bruder E, Romero J, Doler J. Bone marrow edema pattern in Osteoarthritic Knees: Correlation between MR Imaging and Histologic Findings. *Radiology* 2000; 215: 835-840.
34. Andrews CL. Evaluation of the marrow space in the adult hip. *Radiographics* 2000; 20: 27-42.
35. Mitchell D, Rao B, Dalinka M et al. Femoral Head Avascular Necrosis: Correlation of MR Imaging, Radiographic Staging, Radionuclide Imaging, and Clinical Findings. *Radiology* 1987; 162: 709-715.
36. Li K, Hiette P. Contrast-enhanced fat saturation magnetic resonance imaging for studying the pathophysiology of osteonecrosis of the hips. *Skeletal Radiol* 1992; 21: 375-379.
37. Vande Berg B, Malghem J, Labaisse M et al. MR Imaging of Avascular Necrosis and Transient Marrow Edema of the Femoral Head. *Radiographics* 1993; 13:501.
38. Froberg PK, Braunstein EM, Buckwalter KA. Osteonecrosis, transient osteoporosis and transient bone marrow edema. Current concepts. *Imaging of arthropathies. Radiol Clin of North Am.* 1996; 34(2): 273-289.
39. Shinoda S, Hasegawa Y, Kawasaki S et al. Magnetic Resonance Imaging of Osteonecrosis in divers: comparison with plain radiographs. *Skeletal Radiol* 1997; 26: 354-359.
40. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA. Magnetic resonance Imaging of the Bone Marrow in Hematologic Malignancies. *Blood* 1997; 90(6): 2127-2147.
41. Mirovitz S, Apicella P, Reinus WR, Hammerman AM. MR imaging of bone marrow lesions: Relative conspicuousness on T1-weighted, fat-suppressed T2-weighted, and STIR images. *AJR* 1994; 162: 215-219.
42. Schick F, Bongers H, Aicher K, Jung WI, Duda S, Lutz O. Subtle bone marrow edema assessed by frequency selective chemical shift MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16: 454-458.
43. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher Disease: a review. *Br J Radiol* 2002 (75): A2-A12.
44. Roca M, Mota J, Giraldo P, García JA. Systemic mastocytosis: MR of bone marrow involvement. *Eur J Radiol* 1999; (1): 1094-97.
45. Minchew JT, Dawson EG. The spine and Gaucher Disease. *Gaucher Clinical Perspectives* 1994; 2:5-7.
46. Vanel D. MRI of bone metastases: the choice of the sequence *Cancer Imaging.* 2004; 4(1): 30-35.

Fisiopatología de la enfermedad de Gaucher

P. GIRALDO CASTELLANO

Hospital Universitario "Miguel Servet". CIBERER, I+CS. Zaragoza

M. POCOVÍ MIERAS

Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular.

Universidad de Zaragoza. CIBERER, I+CS. Zaragoza

La enfermedad de Gaucher (EG) (MIM 230806) es un trastorno de origen genético de herencia autonómica recesiva, debida al déficit de la enzima beta-glucocerebrosidasa ácida (1). La consecuencia del defecto es el depósito en los órganos más ricos en células del sistema mononuclear-macrofágico (SMM) de material glucolipídico no degradado, lo que produce una enfermedad con amplias variaciones fenotípicas (2). En la actualidad predomina la idea de que la enfermedad tiene un espectro continuo que abarcaría desde pacientes escasamente sintomáticos hasta las formas neurológicas graves (3).

Aunque los tres tipos clásicos o variedades de EG (cuadro I) resultan útiles para la descripción académica de la enfermedad, sin embargo la amplia variabilidad clínica hace que resulten poco aplicables en el momento actual. El conocido como tipo 1 o forma del adulto o no neuronopática es el más frecuente, con una incidencia en población no judía de 1/200.000 habitantes (4). En algunas razas, como la judía de origen Ashkenazi, la prevalencia es mucho mayor, con una incidencia esperada de 1 caso por 1.000 nacimientos (5).

CUADRO I
Clasificación clínica de la enfermedad de Gaucher

<i>Manifestación</i>	<i>Tipo 1</i>	<i>Tipo 2</i>	<i>Tipo 3A</i>	<i>Tipo 3B</i>	<i>Tipo 3C</i>
Edad de inicio	> 1 año	< 1 año	> 10 años	< 5 años	2-20 años
Visceromegalias	++	±	±	+++	+
Enfermedad ósea	++	-	-	+++	-
Enfermedad valvular cardíaca	-	-	-	-	+++
Afectación SNC	-	+++	+	-	±
Apraxia oculomotora	-	+	+	+	+
Opacidad corneal	-	ND	ND	ND	+
Edad de fallecimiento (años)	60	<3	<20	30	<20

Adaptado de Lee, 1995.

Como ya hemos comentado anteriormente, la EG se caracteriza clínicamente por su amplia variabilidad y heterogeneidad, tanto en el inicio de las manifestaciones como en la intensidad de las mismas (3, 6). Entre el 10 y el 20% de los pacientes no presenta sintomatología, detectándose la enfermedad de forma casual en el curso del estudio familiar, en más del 20% de los casos la enfermedad puede pasar desapercibida a lo largo de la vida debido a la baja intensidad de las manifestaciones clínicas. La mayoría de los pacientes son sintomáticos y el aumento de volumen del bazo y del hígado o el dolor óseo en forma de crisis constituyen las manifestaciones más frecuentes, que a veces no son identificadas, lo que provoca un retraso en el diagnóstico. Destaca un síntoma constante, que es la astenia y adinamia, a menudo mal percibidas por el paciente ya que forman parte de su situación habitual y solamente lo identifican al experimentar los beneficios del tratamiento. El efecto lo percibe el paciente al realizar actividades físicas con mayor energía y enfrentarse con mayor bienestar a su actividad habitual; este hecho se relaciona con la alteración en el metabolismo gluco-lipídico, que genera mayor consumo energético en esta ruta metabólica. La posibilidad de cuantificar la calidad de vida mediante instrumentos genéricos o adaptados a pacientes con enfermedades crónicas permite cuantificar la percepción que tiene el paciente sobre su estado de salud antes y después de recibir tratamiento y permite establecer un parámetro cuantitativo sobre la situación de salud del sujeto que padece la enfermedad respecto a la población general (7).

Las manifestaciones clínicas más constantes de la enfermedad derivan del acúmulo del material glucolípido no degradado, que se almacena en las células del sistema mononuclear macrófagico, por ello todos los órganos que contienen este sistema potencialmente puedan estar afectados (1). Las vísceras abdominales como hígado y bazo aumentan de volumen, pero otras estructuras como el hueso, pulmón o el sistema nervioso pueden afectarse igualmente. Por otra parte los niños con manifestaciones precoces de EG tipo 1 presentan generalmente retraso en la aparición de caracteres sexuales secundarios y menor desarrollo estaturoponderal (4).

En un intento de establecer de forma objetiva la gravedad y extensión de la misma, hace más de quince años que el doctor A. Zimran estableció un sistema de puntuación o "índice de gravedad" Severity Score Index (SSI) y Severity Score Index Age related (SSIA), que asignando valor numérico de puntuación a la presencia de una o más citopenias, tamaño hepato-esplénico, incremento de enzimas hepáticas, presencia de síntomas neurológicos o pulmonares e intensidad de las lesiones óseas. Según la puntuación alcanzada se establecen tres grados de intensidad de la enfermedad: leve (0-10 puntos), moderada (11-25) y grave (> 26) (cuadro II). Aunque ambos sistemas contribuyen a dimensionar la intensidad de la afectación en el paciente afecto de EG, sin embargo carecen de valor predictivo.

CUADRO II
Índice de gravedad [Severity Score Index (SSI)]

<i>Datos analizados</i>	<i>Puntuación</i>	<i>Datos analizados</i>	<i>Puntuación</i>
Citopenia		Afectación del SNC	20
No esplenectomizados	1	Afectación de otros órganos	4
Esplenectomizados:			
Anemia	1		
Leucopenia	1		
Trombocitopenia	1		
Esplenomegalia *		Afectación ósea **	
No	0	Objetiva	
Leve	1	No signos no síntomas	0
Moderada	2	Signos radiológicos	1
Masiva	3	Subjetiva	
Esplenectomía	3	Ausencia de dolor	0
Hepatomegalia		Dolor ocasional moderado	2
No	0	Dolor crónico	3
Leve	1	Fracturas	
Moderada	2	Postraumáticas	1
Masiva	3	Patológicas	5
Funcionalismo hepático		Necrosis aséptica	5
(ALT, AST, LDH, FA, GGT)			
Todas normales	0		
Alguna alterada	1		
Todas alteradas	2		
Clínica de hepatopatía	4		

* Leve: por encima del ombligo; moderada: entre ombligo y pelvis; masiva: hasta fosa ilíaca.

** Elegir uno para cada categoría.

Adaptado de Zimran, 1992.

ENFERMEDAD VISCERAL

El hígado y el bazo son los órganos con mayor contenido en SMM, el 10% del tejido hepato-esplénico corresponde a SMM (5). Las manifestaciones viscerales de la EG están definidas por el aumento de tamaño esplénico que aparece en el 95% de los pacientes. Cuando el bazo aumenta progresivamente de tamaño la consecuencia clínica es el aumento del volumen abdominal, con sensación de plenitud y a veces dolor, y el secuestro esplénico o hiperesplenismo se traduce en el hemograma por citopenias en sangre periférica, siendo las más frecuentes anemia y trombocitopenia.

En el 70-80% de los pacientes con EG tipo 1 se aprecia aumento del tamaño hepático, generalmente de carácter moderado en los pacientes no esplenectomizados; solamente el 50% de los pacientes manifiestan alteraciones del funcionalismo y el 10% presentan signos de hipertensión portal con varices esofágicas (8, 9).

La ictericia, el eritema palmar y las arañas vasculares son visibles en aquellos pacientes con enfermedad de comienzo precoz, traduciendo mayor disfunción hepática y obligando a establecer diagnóstico diferencial con hepatopatías crónicas de otro origen.

El estudio histológico hepático muestra la presencia de septos fibrosos en el 25% de los pacientes. La fibrosis rodea a las células y está provocada en parte por el aumento de producción de algunas de las citoquinas que fabrica el macrófago en un intento de autodefensa del organismo para aislar los acúmulos celulares o por desequilibrio en el metabolismo lipídico. Se producen auténticos nódulos o bolsas rellenas de células de Gaucher que se conocen como “gaucheromas” (figura 1). No suelen producirse focos de necrosis hepática, proliferación de conductos y colostasis. Los signos de hipertensión portal son infrecuentes en la EG, pero puede aparecer ascitis, circulación colateral en abdomen y signos indirectos de cirrosis hepática. Cuando existe cirrosis e hipertensión portal se produce cianosis hepatógena, llamada también síndrome hepatopulmonar, los pacientes presentan dedos en palillo de tambor por fracaso de algunos mediadores metabólicos en el lecho vascular pulmonar, como el óxido nítrico (4).

La consecuencia del aumento del tamaño visceral caracteriza el fenotipo del paciente: generalmente de aspecto pálido y aniñado, con abdomen abultado y extremidades delgadas con desviación de rodillas en valgo por ensanchamiento epifisario en los extremos distal de fémures y proximal de tibias.

Algunas veces el acúmulo visceral, además de producir mínimas alteraciones en el funcionalismo hepático, se evidencia en las exploraciones de imagen (ultrasonografía, tomografía axial computarizada, resonancia magnética) en forma de nódulos, sugiriendo un linfoma primitivo esplénico o una neoplasia hematológica.

La aparición de dolor agudo en hipocondrio izquierdo puede ser consecuencia de un infarto esplénico. Esta situación, antes de disponer de tratamiento eficaz, era una de las indicaciones de esplenectomía. Este procedimiento terapéutico hoy día es evitable y solamente se contempla en aquellos pacientes que no responden al tratamiento o en los casos con infarto esplénico extenso y antiguo cuyo componente fibroso produce un efecto barrera que dificulta la penetración de la enzima y por tanto la reducción del tamaño (10).

De manera general se recomienda que en los pacientes con EG se realice con carácter anual valoración del volumen hepato-esplénico por técnicas de imagen, al objeto de determinar evolutividad en aquellos que no reciben tratamiento, así como para el seguimiento y valoración de la respuesta al mismo en los tratados (11).

ENFERMEDAD ÓSEA

El hueso es la segunda estructura orgánica más afectada en la EG tipo 1, desconociéndose por qué es una localización predilecta en algunos pacientes y sin embargo en otros no hay indicadores de acúmulo en el esqueleto. Las células de Gaucher infiltran la medula ósea en grupos irregularmente distribuidos con fibro-



Figura 1. — TAC. Esplenomegalia gigante con presencia de nódulo esplénico.

sis pericelular en forma de fibras de reticulina, lo que en ocasiones condiciona la dificultad para la realización del aspirado y contribuye a la presencia de anemia, trombocitopenia y leucopenia. El acúmulo de células de Gaucher en medula ósea provoca remodelación en la estructura del hueso con deformidad y complicaciones intraesponjosas vasculares graves, condiciona el desplazamiento del tejido hematopoyético, originando citopenias periféricas que pueden ser acusadas y cuadros hemorrágicos graves derivados principalmente de la trombocitopenia, aunque también pueden producirse deficiencias de alguno de los factores plasmáticos de la coagulación que contribuyen a la aparición de equimosis y sangrado ante mínimos traumatismos (12).

La fisiopatología de la enfermedad ósea es compleja. El hueso es una estructura viva sometida a constantes cambios por un proceso dinámico de construcción-destrucción fisiológica y por la influencia de otros factores sobre el metabolismo (hormonales, dietéticos, carenciales, metabólicos). La afectación ósea en la EG se debe a la combinación de varios factores, algunos de ellos conocidos y otros desconocidos. La consecuencia es la presencia de deformidades óseas, el dolor crónico en más del 60% de los pacientes y agudo en forma de crisis en el 30% lo que origina limitaciones funcionales y disminución en la calidad de vida.

A) Factores derivados del acúmulo celular

1. Como consecuencia del acúmulo celular, en el interior de la medula ósea se produce ocupación de los compartimentos medulares más ricos en celularidad, como son los cuerpos vertebrales, la pelvis y las zonas proximales de los huesos largos. Esta infiltración es visible y cuantificable por técnicas de resonancia magnética, pero además la infiltración da lugar a una remodelación inadecuada del hueso cuando el sujeto está en periodo de crecimiento, debido al espacio físico que ocupan las células de Gaucher, originando la deformación en forma de

matraz de Erlenmeyer bilateral y simétrica. Esta alteración morfológica es muy frecuente, se produce en los extremos distales de los fémures y proximales de las tibias, aparece en el 80% de los pacientes y, aunque es característica, no es patognomónica de la enfermedad (13).

2. La influencia que tiene el acúmulo celular sobre la estructura ósea produce adelgazamiento de la cortical y pérdida de trabéculas, dando lugar a osteopenia generalizada ya en las primeras décadas de la vida, lo que favorece la fragilidad ósea y, como consecuencia, aplastamientos vertebrales y fracturas. Los estudios de la masa ósea demuestran desmineralización generalizada en los pacientes con EG, en ocasiones se visualizan fenómenos de osteolisis y en general la osteopenia y osteoporosis es visible (14). Se especula sobre la influencia que tiene el desequilibrio en las citoquinas que remodelan el hueso y que como mediadores en la inflamación inducen cambios en la resorción ósea. El desequilibrio de IL-1, IL-6, IL-7, IL-11, IL-17 y TNF como estimulantes de la actividad osteoclástica y IL-4, IL-10 e IFN-gamma como inhibidores de la misma sin duda son factores a considerar en la génesis de la fragilidad ósea. En una mayoría de pacientes con osteopenia la administración de bifosfonatos puede mejorar la calidad de la estructura ósea y evitar en parte la aparición de complicaciones (13).

B) Factores derivados de fenómenos vasculares

1. Obstrucción vascular de carácter agudo aparece en pacientes con EG en más del 40% de los casos. No se conoce muy bien su patogénesis, se especula sobre la obstrucción provocada por acúmulo celular o material gluco-lipídico no degradado, pero no puede subestimarse si existe liberación de sustancias vasopresoras locales que favorezcan un vasoespasmo intraóseo. La consecuencia es la aparición de un cuadro doloroso agudo conocido como “crisis ósea”, que aparece con mayor frecuencia en los huesos largos, pero que también pueden aparecer en pelvis o en los pequeños huesos del tarso. La consecuencia es la producción de osteonecrosis o necrosis avascular por infarto crónico del hueso debido al compromiso de la microcirculación intraósea con isquemia localizada y obstrucción. Las crisis óseas pueden aparecer tanto en adultos como en niños, aunque son más frecuentes en los periodos de crecimiento y siguen apareciendo a pesar de la exposición prolongada al TES, constituyendo uno de los problemas no resueltos de la enfermedad (15). Entre el 30-40% de los pacientes con EG ha presentado una crisis ósea a lo largo de su vida. Se caracterizan por fiebre, dolor intenso, generalmente en huesos largos, provocado por isquemia de la medula ósea y suelen aparecer con mayor frecuencia en la infancia y en estructuras como cabeza femoral, humeral o extremo distal del fémur.

2. También se puede producir osteoesclerosis asociada a infartos óseos como consecuencia de la calcificación distrófica de la medula ósea necrótica (16).

C) Factores proteicos-metabólicos

En la génesis de la enfermedad ósea, además de la propia infiltración celular, se especula sobre la liberación de citoquinas tales como la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral (TNF), las hidrolasas procedentes del macrófago activado, todas ellas son proteínas que contribuyen a la resorción osteoclástica (13) y el desequilibrio en su producción produce defectos en la estructura ósea.

La enfermedad ósea es una de las manifestaciones de la EG que condiciona de forma más directa la calidad de vida del individuo, por provocar limitaciones funcionales secundarias al compromiso óseo, lo que induce deformaciones que dan lugar a fracturas y alteración de la estructura ósea, requiriendo en estos casos actuaciones quirúrgicas de tipo ortopédico que generan estancias hospitalarias prolongadas y programas adicionales de rehabilitación. Para prevenir estas secuelas es prioritario realizar una valoración precoz de la enfermedad ósea aplicando técnicas de imagen que pueden proporcionar información sobre la infiltración medular a fin de evitar y prevenir lesiones irreversibles. En este sentido técnicas de imagen más sensibles como la resonancia magnética, el DEXA o la gammagrafía con radionucleótidos proporcionan información precisa sobre la cuantía de la infiltración de la medula ósea, las características y extensión de necrosis óseas y las posibles alteraciones mecánicas que comprometen la afectación esquelética, y asimismo son de utilidad para monitorizar la respuesta de la enfermedad ósea al tratamiento (17, 18).

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Entre las manifestaciones cutáneas se incluyen hiperpigmentación generalizada o pinguécula, correspondientes a depósitos de material glucolipídico en dermis y esclerótica, así como dilataciones vasculares malares traduciendo afectación hepática.

MANIFESTACIONES PULMONARES

Todas las formas de EG pueden afectar al pulmón, tanto por repercusión sobre la circulación provocando hipertensión pulmonar arterial retrógrada, como por la propia infiltración perivascular, peribronquial y periseptal originando fibrosis intersticial que compromete la luz alveolar (19). Radiológicamente puede manifestarse como opacificaciones reticulares bilaterales o patrón reticulonodular como enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad pulmonar terminal se caracteriza por opacificación difusa. Las malformaciones vasculares pulmonares contribuyen a la hipertensión pulmonar no a la enfermedad tromboembólica o a la vasculitis autoinmune. Algunos de los signos que aparecen en las afectaciones pulmonares están provocados por la hipertensión pulmonar, como cianosis, dedos en palillo de tambor o ingurgitación yugular.

La aparición de afectación pulmonar en la EG es infrecuente, sin embargo debe valorarse en cada paciente esta posibilidad realizando una cuidadosa exploración que incluya determinación de gases en sangre arterial y, en caso de sospecha, tomografía computarizada de tórax, angiografía pulmonar y ecocardiograma.

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

El endocardio puede sufrir hipertrofia del ventrículo derecho y aumento de la presión pulmonar. Los escasos estudios histológicos realizados revelan la presencia de células de Gaucher intracapilares y adelgazamiento de paredes arteriolas pulmonares provocadas por factores humorales. La hipertensión pulmonar asociada a toxinas se caracteriza por adelgazamiento del lecho vascular arteriolar, en ausencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa.

Es frecuente entre los pacientes homocigotos para la mutación D409H la asociación de calcificación valvular mitro-aórtica que produce insuficiencia aórtica moderada o estenosis aórtica grave susceptible de cirugía con manifestaciones neurológicas moderadas caracterizadas por apraxia oculomotora no progresiva y una discreta esplenomegalia, así como opacidad corneal bilateral. Las alteraciones suelen detectarse en la edad adulta y en ocasiones se produce muerte súbita por fallo cardíaco. La justificación de la asociación de estas anomalías es desconocida; se ha sugerido la existencia de un gen contiguo responsable de alguna de ellas, aunque parece poco probable (20, 21).

OTRAS MANIFESTACIONES POCO FRECUENTES

La afectación renal es muy excepcional, aunque se han identificado células de Gaucher en biopsias y autopsias de tejido renal en pacientes afectados de EG.

En ocasiones se aprecian adenomegalias palpables de pequeño tamaño (inferior a 2 cm), generalmente axilares y submandibulares.

Hasta hace pocos años no se asociaban manifestaciones neurológicas a los pacientes con el tipo 1 de la enfermedad, sin embargo existen evidencias recientes basadas en los resultados de varias encuestas epidemiológicas y en estudios sistemáticos realizados en estos pacientes. Así se ha demostrado que más del 30% de los pacientes presentan algún tipo de manifestación neurológica y esta incidencia es superior a la encontrada en los controles de misma edad y sexo (22-25). El hecho de que pacientes con mutaciones como la N370S, incluso en homocigosis, presenten alteraciones neurológicas, apoyan la hipótesis del fenotipo continuo en la EG y devalúan la idea de que esta mutación, la más frecuente en la población española, tiene un efecto protector de la afectación neurológica (24, 26).

Se han publicado múltiples trabajos en los que se asocia la aparición precoz de una variante atípica de enfermedad de Parkinson con EG tipo 1 en pacientes

entre la cuarta y sexta década de la vida, que progresa lentamente y que es refractaria al tratamiento convencional (27). El diagnóstico de los síntomas neurológicos en la EG puede realizarse efectuando examen clínico dirigido, estudios de conducción y las pruebas de potenciales evocados auditivos, pruebas neuropsicométricas y movimientos oculares.

La asociación entre EG y enfermedades linfoproliferativas es otra situación en controversia. El acúmulo anómalo de glucocerebrósido en el SMM produce activación del sistema reticuloendotelial, constituyendo un estímulo crónico y constante para la línea linfóide B. Este estímulo podría ser el responsable parcialmente, y junto al desequilibrio en el metabolismo lipídico, de la aparición de gammapatías policlonales detectadas con gran frecuencia en estos pacientes. En un análisis realizado entre los pacientes españoles afectados de EG se observa que el 71,4% presenta aumento policlonal de la fracción gammaglobulínica sérica (9), otros autores refieren que el 85% de los pacientes afectados de EG de menos de 50 años presentan componentes oligoclonales séricos (12). Como justificación a este hecho hay que considerar que el monocito-macrófago es una célula muy comprometida en el funcionamiento del sistema inmune humano, actuando directamente como elemento efector de la fagocitosis y como presentadora de antígenos para los elementos linfoides de la línea B, entre otros cometidos importantes en el funcionalismo de la inmunidad. Se especula en este sentido si la constante estimulación del sistema inmune que sufre el paciente con EG condicionaría la eventual aparición de gammapatías monoclonales y síndromes linfoproliferativos, incluido el mieloma múltiple (28).

REFERENCIAS

1. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. (Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Eds., Vol. 3, pp. 3635-3668) (2001) McGraw-Hill, New York.
2. Metha A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. Eur J Intern Med 2006; suppl: 52-5.
3. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. Mol Genet Metab 2004; 83: 6-15.
4. Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. Balliere's Clin Haematol 1997; 10: 657-689.
5. Beutler E, Nguyen NJ, Henneberger MW et al. Gaucher disease: gene frequencies in the Ashkenazi Jewish population. Am J Hum Genet 1993; 52: 85-88.
6. Alfonso P, Pocoví M. Genética de la enfermedad de Gaucher. Correlación genotipo-fenotipo. En "Enfermedad de Gaucher", 2.ª e, Eds. Giraldo P, Giralto M, Pérez-Calvo JI, Pocovi M. Zaragoza 2003, pág 151.
7. Giraldo P, Solano V, Pérez-Calvo JI, Giralto M, Rubio-Félix D. Spanish Group on Gaucher disease. Quality of life related to type 1 Gaucher disease: Spanish experience. Qual Life Res. 2005; 14: 453-62.
8. Hoffman R, Benz EJ, Schattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Hematology. Basic Principles and Practice. 5ª ed. Churchill Livingstone. NY 2008.

9. Giraldo P, Pocoví M, Pérez-Calvo JI, Rubio-Félix D, Giralt M. Report of Spanish Gaucher's Registry. Clinical and genetics characteristics. *Haematologica* 2000; 85: 792-799.
10. Krasnewich D, Dietrich K, Bauer L, Ginns EI, Sidransky E. Splenectomy in Gaucher Disease: New management dilemmas. *Blood* 1998; 91: 3085-3087.
11. Giraldo P. Enfermedad de Gaucher tipo 1. En enfermedad de Gaucher 2.^a ed. Eds Giraldo P, Giralt M, Pérez-Calvo JI, Pocovi M. Zaragoza 2003, pág 57.
12. Aers JMFG, Hollak CEM. Plasma metabolic abnormalities in Gaucher's disease. *Baillière's Clin Haematol* 1997; 10: 691-709.
13. Pastores GM, Einhorn TA. Skeletal complications of Gaucher disease: Pathophysiology, evaluation and treatment. *Semin Hematol* 32 (Suppl 1): 20-27, 1994.
14. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, Kaplan P, Kolodny EH, Pastores GM et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med* 1998 Sep 14; 158(16): 1754-60.
15. Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, Weinreb NJ. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet* 2007; 71: 205-11.
16. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol*. 2002; 75 Suppl 1: A2-12.
17. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JF, den Heeten GJ. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging-initial experience. *Radiology*. 2003; 229: 554-61.
18. Roca M, Mota J, Alfonso P, Pocoví M, Giraldo P. S-MRI score: A simple method for assessing bone marrow involvement in Gaucher disease. *Eur J Radiol* 2007; 62: 132-7.
19. Mistry PK, Sirrs S, Chan A, Pritzker MR, Duffy TP, Grace ME et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab*. 2002; 77: 91-98.
20. Abrahamov A, Elstein D, Gross Tsur-V, Farber B, Glaser Y, Hadas-Halpern I et al. Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. *Lancet* 1995; 346: 1000-1003.
21. Chabas A, Cormand B, Grinberg D, Bruguera JM, Balcells S, Merino JL, et al. Unusual expression of Gaucher's disease: cardiovascular calcification in three sibs homozygous for the D409H mutation. *J Med Genet* 1995; 32: 740-742.
22. Pastores GM, Barnett NL, Bathan P et al. A neurological symptom survey of patients with type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 641-45.
23. Halperin A, Elstein D, Zimran A. Are symptoms of peripheral neuropathy more prevalent in patients with Gaucher disease? *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 275-8.
24. Capablo JL, Sáenz de Cabezón A, Fraile J, Alfonso P, Pocoví M, Giraldo P; Spanish Group on Gaucher Disease Neurological evaluation of patients with Gaucher disease diagnosed as type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:219-22.
25. Hollak CEM, Biegstraaten M, Van Schaik IN, Mengel E, Petakov M, Niederau C et al. Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease. *Neurology* 2009 (en prensa).
26. Alfonso P, Aznarez S, Giralt M, Pocovi M, Giraldo P. Spanish Gaucher's Disease Registry. Mutation analysis and genotype/phenotype relationships of Gaucher disease patients in Spain. *J Hum Gen* 2007; 52: 391-6.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

71

27. Giraldo P, Capablo JL, Alfonso P, Latre P, García B, Pocoví M. Neurological manifestations in patients with Gaucher disease and in their relatives. Med Clin (Barc). 2008; 131: 175-9.

28. Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. Blood 2005; 105: 4569-72.

Características de la enfermedad ósea en la infancia

R. MOURA VALE MOTA

*Departamento de Ortopedia Pediátrica
Hospital San Bento, Hospital Socor. Belo Horizonte. Brasil*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Gaucher (EG), el más común de los trastornos lisosomales de almacenamiento, se debe a un error genético autosómico recesivo, la deficiente actividad de β -glucosidasa (glucocerebrosidasa) lo que resulta en la acumulación progresiva de su sustrato, la glucosilceramida (glucocerebroside) en los lisosomas de los macrófagos. Manifestaciones clínicas incluyen hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, y diversas complicaciones óseas. La EG se clasifica clásicamente en tres tipos: tipo 1 (no neuropático) es el más frecuente, tipo 2 (neuropático agudo) y tipo 3 (neuropático subagudo) (1-3). El tipo 1 se distingue de los mucho más raros tipos 2 y 3 GD por la ausencia de participación del sistema nervioso central (2, 4).

La enfermedad se caracteriza por la considerable heterogeneidad fenotípica, tanto entre los diversos genotipos como entre los pacientes con el mismo genotipo, tal vez el síntoma variable de la EG es la alteración ósea (5).

La EG tipo 1 varía considerablemente según la edad de inicio de los síntomas, la gravedad y el órgano de participación. Las manifestaciones óseas son una importante fuente de morbilidad y discapacidad en niños y adultos con EG, y suelen tener un mayor impacto en la calidad de vida que las hematológicas y viscerales. Aunque la fisiopatología de las lesiones óseas es poco conocida, las complicaciones óseas se consideran relacionadas con la presencia patológica de las células de Gaucher (CG) que sustituyen la médula ósea normal y reducen la actividad osteoblástica (3, 4). La acumulación de CG en el interior de la médula ósea conduce a numerosas complicaciones esqueléticas: dolor óseo, remodelación inadecuada, osteopenia, osteosclerosis, osteonecrosis, lesiones líticas, crisis óseas y fracturas patológicas (2).

La enfermedad de los niños, sin embargo, tiene una serie de obstáculos potenciales que contribuyen al escaso reconocimiento del impacto en estos pacientes. Estos obstáculos incluyen la baja percepción de la gravedad de la enfermedad, la escasez de información sobre la historia natural de la EG en la infancia y lo impredecible de su evolución en cada individuo. Así tenemos un número menor de pacientes pediátricos incluidos en estudios de terapia enzimática en comparación

con los adultos. En consecuencia, no se han establecido bien los mejores métodos de evaluación de la progresión de la enfermedad en la infancia, por lo que existen pocos datos que fundamenten la elección de los mejores esquemas posológicos (6). La terapia enzimática con glucocerebrosidasa (Cerezyme®) para la EG en niños puede prevenir o revertir en gran medida la patología esquelética.

El objetivo de este capítulo es delinear la enfermedad esquelética vista en pacientes pediátricos con EG y hablar sobre sus complicaciones ortopédicas, como la mejor forma de conducción de tratamiento y exponer nuestra experiencia en el seguimiento en estos pacientes.

ENFERMEDAD ÓSEA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

La patogénesis de los cambios en el hueso en la EG no es del todo comprendida. Aunque las CG no causan directamente la resorción ósea, inician su aumento. Los estudios *in vitro* demuestran que la adición de glucosilceramida en macrófagos en cultivo inducen la secreción de interleuquina-1, una citoquina conocida por la activación de los osteoclastos (7-9). Estudios histomorfométricos revelan la arquitectura anormal del hueso trabecular con pérdida de conectividad trabecular, trabeculado cortical poroso, aumento de las superficies erosionadas esponjosas y número de osteoclastos. Estos hallazgos sugieren que el aumento de zonas localizadas de la resorción ósea, en lugar de un daño generalizado de recambio óseo explican mejor las lesiones óseas en la EG (9). El mecanismo de la enfermedad también puede envolver oclusión vascular, isquemia, y compresión (10).

La enfermedad de los huesos en pacientes pediátricos tiende a ser más progresiva que en los adultos, y más de la mitad son diagnosticados antes de los 10 años de edad; de éstos, el 68% son diagnosticados incluso antes de los 5 años de edad (11, 12) y aproximadamente en el 50% de los niños el crecimiento está atrasado (de 3 a 5 años) (13). Los pacientes que se diagnostican temprano (menores de 5 años de edad) frecuentemente tienen la enfermedad más agresiva (14) y también ésta representa una gran obstáculo para desempeñar actividades deportivas.

Los pacientes pediátricos merecen más atención, no sólo con respecto a la vigilancia, sino también en las dosis de enzima utilizadas en su tratamiento.

Lo más importante del seguimiento y tratamiento de estos pacientes es principalmente el hecho de que tienen un mayor potencial para la remodelación y sufren más con las complicaciones esqueléticas de la enfermedad, así como la necesidad de evitar los cambios irreversibles en el hueso.

La EG conduce a numerosas complicaciones esqueléticas: matraz de Erlenmeyer, osteopenia, osteosclerosis, osteonecrosis, lesiones líticas, fracturas patológicas y crisis óseas. El compromiso óseo refleja la infiltración de la médula por células de Gaucher.

La deformidad en matraz Erlenmeyer es una característica frecuente de la afectación ósea en la enfermedad de Gaucher, que aparece en el aproximadamente 80% de los pacientes (15). Generalmente afecta al fémur distal y a la tibia pro-



Figura 1.– Deformidad en número proximal izquierdo.

ximal, de forma bilateral y simétrica pudiendo también afectar más raramente el húmero proximal (figura 1). La inadecuada remodelación de la zona metafisaria y la pérdida de la concavidad normal producen una exageración característica del ensanchamiento normal. La neoformación compensatoria del hueso perióstico, en respuesta a la lenta atrofia del hueso circundante causada por la presión del infiltrado de células de Gaucher, puede contribuir también al ensanchamiento metafisario. Aunque es una particularidad ósea muy característica no es patognomónica de la enfermedad (16).

Se observa una disminución sustancial de la densidad ósea y el adelgazamiento cortical en casi el 100% de los pacientes a partir de los primeros años de vida (14, 17). La **osteopenia** afecta al hueso cortical y trabecular, y puede ser localizada o difusa. En la pérdida ósea localizada, las áreas de osteólisis pueden reflejar la presencia de focos de CG, que pueden producir resorción local del hueso. En las imágenes radiográficas, frecuentemente, se aprecia afilamiento cortical, con líneas trabeculares desestructuradas o ausentes. La pérdida ósea difusa implica el adelgazamiento generalizado de la corteza y la pérdida de hueso trabecular. En ambas situaciones, la reducción de masa ósea aumenta el riesgo de fracturas patológicas (17, 18).

La **osteosclerosis** se da principalmente en pacientes con EG grave y se asocian con infartos óseos. Una de sus causas es la calcificación distrófica de la medula necrótica. Otra, que ocurre en casos de infarto, se debe a un aumento de la actividad del periostio suprayacente, con formación de hueso nuevo (8, 14).



Figura 2.— RM crisis ósea tibial.

La **osteonecrosis** probablemente constituye la complicación ósea más incapacitante de la EG, afectando a la cabeza femoral en alrededor del 50% de los pacientes (16). A los pacientes que están en riesgo de desarrollo de la osteonecrosis puede presentárseles de dos formas. La primera forma, la osteonecrosis medular, es causada por oclusión medular de los vasos sanguíneos y puede ser asintomática. La subsecuente muerte de CG crea un jabón insoluble de calcio, lo que lleva a una zona medular el aumento de la densidad en las radiografías. La segunda forma implica estructuras cortico-esponjosas, con proximal y distal de fémur, siendo la tibia proximal y el húmero proximal los más comúnmente afectados. Los factores de riesgo de osteonecrosis afectan más al sexo masculino (14). Además, los pacientes que han sido sometidos a esplenectomía tienen diez veces más probabilidades de ser afectados que los que no han sido intervenidos. Las características clínicas varían desde la artralgia hasta la destrucción articular grave (19).

En algunos casos, la destrucción nodular puede producir una lesión denominada “nido de abeja”. A medida que la enfermedad avanza, las **lesiones líticas** pueden entremezclarse con cambios escleróticos debidos a la calcificación de la masa de CG necróticas. La necrosis alrededor de la nueva formación de hueso es causada por un aumento de la actividad del periostio y se presenta como osteosclerosis similar a la que ocurre en osteomielitis (14).

Fracturas patológicas suelen producirse preferentemente en los huesos del cuello femoral, la columna torazo-lumbar y la meseta tibial (14, 17), pero ningún hueso está exento. La acumulación de CG en la médula ósea puede causar pequeñas o grandes áreas de erosiones óseas, que también pueden ser lo suficientemente importantes para causar deformidad o fracturas. Algunas fracturas vertebrales por compresión producen deformidad, tal como cifosis y escoliosis, provocan dolor y, más raramente, déficit neurológico debido a la compresión de la medula

espinal. Tales fracturas pueden llegar a precisar reducción o intervención quirúrgica (16). Estas se localizan principalmente en la región torazo lumbar en niños con enfermedad de tipo 3 (20).

El episodio agudo de dolor fuerte que caracteriza a los infartos óseos observados en EG se ha llamado crisis ósea (14) (figura 2). Las crisis son más frecuentes en las dos primeras décadas de la vida, aunque pueden desencadenarse a cualquier edad, la mayoría son susceptibles de sufrir episodios recurrentes. Estas crisis puede ir acompañadas por enrojecimiento, edema, calor e hipersensibilidad de la zona afectada, pudiendo haber también evidencias de sinovitis aguda en la articulación adyacente, con fiebre elevada (38-39° C), leucocitosis de hasta $30 \times 10^3/L$ y una velocidad de sedimentación elevada (intervalo desde 33 hasta más de 100 mm en los primeros días) (15). Las crisis óseas son autolimitadas y se resuelven entre 1 y 3 semanas con terapia sintomática, el empleo de analgésicos, reposo en cama, hidratación y agentes antipiréticos. En ocasiones, se administran antibióticos profilácticamente para evitar el desarrollo de una infección secundaria.

El **dolor óseo** puede disminuir gravemente la calidad de vida de los niños con afectación ósea, particularmente por su gravedad. El dolor óseo inespecífico es el tipo más frecuente observado, se manifiesta como un dolor sordo, de difícil localización, a menudo este tipo se resuelve espontáneamente en unos días, sin tratamiento. La segunda causa más frecuente de dolor son las crisis óseas, que ocurren hasta en el 40% de los pacientes (21).

Las manifestaciones clínicas de la EG pueden tener profundos efectos sobre la calidad de vida de los pacientes, sobre todo en los niños. El retraso del crecimiento y la deformidad pueden afectar negativamente a la imagen corporal y producir sentimientos de aislamiento. Las limitaciones progresivas de movilidad y la necesidad de hospitalización tienen como resultado una interferencia en la escolarización y en la socialización.

Se deberá realizar una anamnesis detallada, evaluar el desarrollo, actividad física, dolores óseos o de articulaciones (12). Se observa compromiso esquelético clínico o radiológico en el 63% a 94% de los pacientes con EG tipo 1, por lo tanto en todos los niños deberá realizarse examen físico y radiológico por lo menos una vez cada 12 meses.

Aunque muchas lesiones óseas responden bien a la terapia de reemplazo enzimático, la osteonecrosis, la osteosclerosis y las fracturas por compresión pueden ser irreversibles. Por lo tanto es imperativo realizar una evaluación minuciosa del compromiso esquelético con el objeto de evitar la aparición de lesiones irreversibles en los niños. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado son los principales aspectos para evitar la manifestación de lesiones durante la infancia.

EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES

Los médicos han tratado de encontrar una metodología de imágenes no invasivas, barata y fácilmente disponible para la evaluación de la enfermedad ósea.

En el Reino Unido las directrices de seguimiento de imágenes de EG pediátrica ya no fomentan el análisis anual de todo el cuerpo esquelético. Las recomendaciones de la rutina radiográfica incluyen únicamente el tórax, fémur y pelvis y cada dos años, ya que la mayoría de las complicaciones en estos pacientes implican las vértebras, humero proximal y fémur (22). La radiografía vertebral podrá ser sustituida por resonancia magnética (RM), excepto en los casos de dolor de espalda agudo o sospecha de colapso vertebral (22).

La RM es un método sensible para detectar alteraciones precoces de la médula ósea, que puede identificar áreas de afectación no aparentes en la radiografía convencional. Las secuencias patrón realizadas por el Grupo español son estudios de la columna, pelvis y fémur bilateral en T1-WI y T2-WI utilizando el método empleado en España para determinar el grado de infiltración medular (23). La interpretación de imágenes de resonancia magnética en niños puede ser confundida por cambios normales de desarrollo en la médula ósea. El desarrollo normal del cambio a hueso amarillo puede ser mal interpretado como una respuesta al tratamiento (una aparente reducción en el número de C) (10, 22). Además, los riesgos de anestesia, largo e incómodo procedimiento para los niños, es una desventaja de este método de imágenes.

La DEXA mide la densidad mineral en los huesos y se utiliza en el seguimiento de la osteoporosis post menopausia (10), pero no ha sido totalmente evaluada por osteopenia en la EG, especialmente en los niños hay problemas en la interpretación del contenido mineral de los huesos (22).

La radiografía convencional es probablemente el método más accesible y barato para determinar las complicaciones óseas, es insensible a los cambios medulares y a la pérdida mineral, resulta útil para visualizar el patrón general de la enfermedad y cambios tales como alteraciones en la remodelación, anomalías corticales y lesiones escleróticas (18). Por tanto esta técnica es mejor para describir la enfermedad ósea general, pero no en los primeros estadios.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

La presencia de manifestaciones esqueléticas durante la infancia habitualmente son indicativas de un curso rápidamente progresivo de la EG, asociadas con el desarrollo de complicaciones mórbidas irreversibles. Es muy importante el reconocimiento de su naturaleza y una evaluación completa del impacto de la enfermedad en el momento de su diagnóstico (24). El tratamiento debe ser dirigido a prevenir las patologías irreversibles, normalizar el estado de salud y evitar la necesidad de realizar una esplenectomía, ya que esta última se asocia a un aumento de la tendencia a infecciones y al agravamiento de la enfermedad ósea, prevenir las crisis óseas y las fracturas (6).

Tal como delinearon Grabowski y colaboradores (24), las decisiones sobre el tratamiento con terapia enzimática deben tomarse después de efectuar el diagnóstico y una evaluación completa del impacto de la enfermedad. Todos los niños sin-

tomáticos deben ser tratados recibiendo dosis más elevadas inicialmente como 60U/Kg/15 días según muchos investigadores. El ajuste de la dosificación debe ser individualizado de acuerdo con los objetivos terapéuticos (cuadro I), las evaluaciones deben ser realizadas entre 12 y 24 meses (25). La dosis no debe ser disminuida cada 6 meses ni tampoco por debajo de 30U/Kg cada dos semanas. Por último, es importante señalar la necesidad de un ajuste periódico de la dosificación para adaptarse a los cambios de peso del niño (9).

CUADRO I
Objetivos terapéuticos en los niños

- Reducción o eliminación del dolor óseo entre 1 y 2 años
- Prevención de las crisis óseas
- Prevención de osteonecrosis y colapso articular subcondral
- Mejora de la densidad mineral ósea (DMO)
 - Obtención de masa esquelética de pico normal o ideal
 - Aumento de DMO cortical y trabecular hasta segundo año
- Normalización del crecimiento en conformidad con sus padrones
- Surgimiento normal de la pubertad

PACIENTES PEDIÁTRICOS EN BRASIL

En Brasil existen cerca de 120 pacientes portadores de la EG con edad menor de 18 años en tratamiento con la terapia de reemplazo enzimático. Las evaluaciones son hechas cada año en cuanto a los datos clínicos, ortopédicos y radiológicos con la utilización de las radiografías simples de columna, pelvis y fémur u otra región sintomática; ello es debido no solamente a la dificultad de interpretación tanto de la RM como de lo DEXA, sino también al difícil acceso en nuestro país.

Debido a la dificultad para determinar la gravedad de las alteraciones óseas en nuestros pacientes con la utilización de las radiografías, observamos la necesidad de proponer la creación de una clasificación para saber si presentan o no lesiones reversibles o irreversibles. Proponemos clasificar la enfermedad esquelética en cuanto a su gravedad en cuatro grados: normal, leve, moderada y grave, de acuerdo con las alteraciones presentes en los exámenes de imágenes, habitualmente radiografías simples (cuadro II).

En un análisis de 110 pacientes, 61 femeninos y 49 masculinos, con edades de 2 a 17 años en tratamiento con Cerezyme®, evaluados en cuanto a presentación de osteonecrosis, confirmados a través de examen radiográfico de pelvis y de su relación con la esplenectomía y la terapia de reemplazo enzimático, se observó que 11 (10%) presentaron osteonecrosis de cadera, 7 masculinos y 4 femeninos. Trece pacientes habían sido esplenectomizados, de los cuales 8 (72,7%) tuvieron esta complicación. De los pacientes con osteonecrosis 10 presentaron la complicación antes del inicio de la terapia y sólo llevaban una dosis de 15U/Kg/15 días. Así podemos concluir que la extirpación del bazo representa un importante

CUADRO II
Clasificación de la gravedad de la enfermedad ósea en niños

MANIFESTACIONES	GRADOS			
	Normal	Leve	Moderada	Grave
Infiltración	No	Sí	Sí	Sí
Osteopenia	No	Sí	Sí	Sí
Matraz de Erlenmeyer	No	No	Sí	Sí
Atraso de crecimiento	No	No	No	Sí / No
Lesión lítica	No	No	No	Sí / No
Fractura patológica	No	No	No	Sí / No
Osteosclerosis	No	No	No	Sí / No
Osteonecrosis	No	No	No	Sí / No

CUADRO III
Osteonecrosis en niños

DATOS	TOTAL	OSTEONECROSIS	S/ OSTEONECROSIS
Número (%)	110	11 (10)	99 (90)
Sexo masculino	49	7	42
Sexo femenino	61	4	57
Esplenectomía (%)	13 (11,8)	8 (72,7)	5 (5,05)
Antes inicio de trat. (%)	11	10 (90,9)	X
En tratamiento	11	5 E/3 D/3 Bilat	X

factor de la fisiopatología de la necrosis y la importancia de la terapia de reemplazo en la prevención de esta complicación (cuadro III).

Para evaluar la respuesta a la terapia con Cerezyme® en portadores de enfermedad de Gaucher pediátricos, seleccionamos 93 pacientes de un total de 119 que cumplían los criterios de inclusión y utilizamos nuestra clasificación para evaluar la respuesta durante el tiempo de tratamiento. Del total de pacientes, 23 (24,7%) mejoraron, 11 (11,8%) empeoraron y los restantes permanecían estables al final del tiempo de evaluación según la clasificación. Analizando los resultados observamos que de los pacientes que empeoraron la mayoría utilizaba dosis menores de 30U/Kg/15 días; cabe señalar que de los que mejoraron solamente uno estaba con dosis menor de 30U/Kg/15 días, y en los que permanecían estables también las dosis estaban por encima de este valor. Así podemos concluir que la dosis ideal para los individuos menores de 18 años es de menos de 30U/Kg/15 días y para los pacientes considerados de riesgo mayor de 50U/Kg/15 días.

En otra pesquisa realizada con los pacientes pediátricos revisamos las alteraciones radiológicas en 18 pacientes con edad entre 3 y 18 años utilizando rayos-X en la evaluación del tratamiento y podemos concluir que el deterioro fue observado en pacientes con dosis bajas o con interrupciones en su tratamiento; la

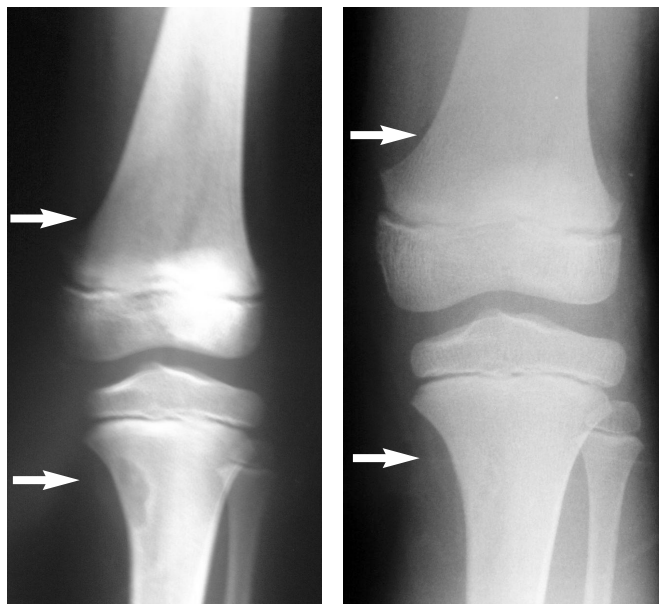


Figura 3.– Mejora de las lesiones en doce meses después de un ajuste de dosis en una niña de 6 años de edad.

dosis ideal para los niños debería ser de 60U/Kg/15 días (no menos de 30U/Kg) para evitar complicaciones, mejorar la estructura ósea y evitar secuelas irreversibles. En esta serie de casos los autores observaron que en pacientes pediátricos con EG las complicaciones se pueden resolver o mejorar hasta con 6 a 12 meses de tratamiento con la dosis ideal (2). Tenemos el ejemplo de un niña 6 años de edad con deformidad de matraz de Erlenmeyer en fémur y lesiones líticas en tibia, que utilizando 40U/Kg/15 días con los ajustes de dosis para 60U/Kg/15 días, se consiguió la casi total desaparición de estas lesiones en un periodo de 12 meses (figura 3).

Así a largo de casi diez años de seguimiento de estos pacientes alcanzamos resultados terapéuticos muy similares a los de otros países y podemos concluir que el seguimiento hecho por un grupo multidisciplinar es fundamental para alcanzar los objetivos en países con dificultades de acceso a examen de imágenes más moderno.

CONCLUSIONES

La EG es la enfermedad más común de depósito lisosomal, y se puede presentar el inicio de la sintomatología a cualquier edad con grado de comportamiento muy variable entre los pacientes. A los niños principalmente les puede

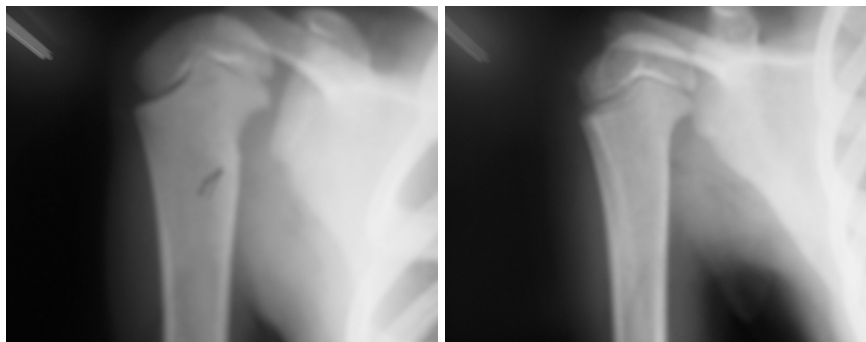


Figura 4. – AFSC, 8a., Fem. 03/2005 (25U/Kg/15 días) 03/2006 (60U/Kg/15 días).

causar lesiones irreversibles como necrosis óseas, infartos óseos y fracturas patológicas.

Es esencial que tanto las manifestaciones sistémica y músculo esqueléticas de la enfermedad deban entenderse en la evaluación y manejo de estos pacientes. Es también importante la gestión de complicaciones agudas, como la crisis de los huesos, osteomielitis y fracturas patológicas (14). La mayor parte de las recomendaciones y métodos de evaluación de la enfermedad se han concentrado en el tratamiento de adultos, y en la literatura falta información sobre la mejor forma de controlar y tratar la enfermedad en los niños (6). El diagnóstico por la imagen puede demostrar tanto participación primaria como secundaria de la EG. La correcta interpretación de los hallazgos imagenológicos es problemática en los pacientes pediátricos con EG, porque no hay referencias adecuadas para la RM normal de la médula ósea en los diferentes grupos de edad ni en diferentes localizaciones del cuerpo, por otra parte no han sido validados rangos normales para DMO en niños. La eficacia de la rutina de imágenes repetidas en niños de terapia de reemplazo enzimático no está clara y las investigaciones radiológicas requieren repetidas exposiciones a la radiación y, a menudo, la anestesia general o sedación en estos niños. La mayoría de los autores proponen un protocolo de evaluaciones para la monitorización ósea para los niños con radiografías simples, RM y DEXA realizadas cada uno y dos años (6, 10, 28). Sin embargo, en países donde RM o DEXA son de difícil acceso, las radiografías simples evaluadas por un médico con experiencia en la EG pueden ser el único método existente para la evaluación inicial y seguimiento (10). En nuestra experiencia con este método hemos obtenido buenos resultados en cuanto a la monitorización de respuesta al tratamiento con reemplazo enzimático. Con este método de imágenes observando lesiones específicas, como la reabsorción, podemos hacer el seguimiento de estos pacientes pediátricos con relación a la respuesta al tratamiento (figura 4) (26). Las manifestaciones óseas en la EG pueden progresar lentamente y sólo manifestarse en la adolescencia, aunque la falta de crecimiento es evidente a menudo mucho antes.

Los niños que manifiestan pruebas de dolor de los huesos a menudo se diagnostican por tener incorrectamente dolores de crecimiento normal (27). Así es muy importante para los médicos el conocimiento correcto y precoz del diagnóstico en los niños. Las manifestaciones músculo-esqueléticas de la enfermedad de Gaucher son importantes para el cirujano ortopédico. Los pacientes no diagnosticados previamente con una forma leve de la enfermedad pueden presentar en primer lugar evidencias músculo esqueléticas, y el cirujano ortopédico puede ser llamado a hacer el diagnóstico. Por otra parte, un paciente con la enfermedad puede requerir un procedimiento ortopédico, como la artroplastia total de cadera.

En nuestra experiencia evaluando los niños con enfermedad de Gaucher en Brasil a lo largo de estos años hemos podido observar que la monitorización de las complicaciones óseas en los pacientes con edad debajo de 18 años debe ser hecha cada año a través de un examen clínico y radiológico, pudiendo este último ser realizado a través de RX, RM o DEXA desde y evaluado por ortopedista o radiólogo con experiencia en esta enfermedad.

La respuesta clínica más beneficiosa se ha logrado con dosis iniciales de 30 a 60U/Kg/15 días. No existe evidencia clara sobre la eficacia de dosis iniciales inferiores a 30U/Kg cada 2 semanas para estos pacientes (12). En Brasil recomendamos que todo niño con diagnóstico confirmado de EG debe ser tratado inicialmente con dosis por encima de 30U/Kg/15 días, de acuerdo con nuestra clasificación (cuadro I), pudiendo llegar hasta 60U/Kg/15 días, de acuerdo con las alteraciones observadas en los exámenes de las imágenes.

Finalmente no olvidar nunca que el principal objetivo y preocupación de los médicos de estos niños, es evitar la aparición de lesiones irreversibles y alcanzar los objetivos terapéuticos para los niños con EG.

REFERENCIAS

1. Beutler E, Grabowski G. Gaucher disease. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W et al., eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw Hill, 2001: 3635-3668.
2. Mota RMV, Mankin H. Use of plain radiography to optimize skeletal outcomes in children with type 1 Gaucher disease in Brazil. J Pediatr Orthop 2007; 27: 347-350.
3. Bell RS, Mankin HJ, Doppelt SH. Osteomyelitis in Gaucher disease. J Bone Joint Surg Am 1986; 68: 1380-8.
4. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. Br J Radiol 2002; 75 Suppl 1: A2-12.
5. Elstein D, Itzhaki M, Mankin H. Skeletal involvement in Gaucher's disease. Bailliere's Clinical Haematology 1997; 10: 793-815.
6. Baldellou A, Andria G, Campbell PE et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. Eur J Pediatr 2004; 163: 67-75.
7. Gery I, Zigler JS, Brady RO, Barranger JA. Selective effects of glucocerebroside (Gaucher's storage material) on macrophage cultures. J Clin Invest 1981; 64: 310-322.
8. Stowens DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ, et al. Skeletal complications of Gaucher disease. Medicine (Baltimore) 1985; 71: 337-353.

9. Hermann G, Pastores GM, Abdelwahab IF, Lorberboym AM. Gaucher Disease: assessment of skeletal involvement and therapeutics response to enzyme replacement. *Skeletal Radiol* 1997; 26: 687-696.
10. Vom Dahl S, Poll L, Di Rocco M, Ciana G, Denes C, Mariani G, Mass M. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Curr Med Res and Opin* 2006; 22: 1045-1064.
11. Charow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher Registry: demographics and disease characteristics of 1,698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2835-43.
12. Charow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 2004; 144: 112-120.
13. Bembi B, Ciana G, Mengel E, Terk MR, Martini C, Wenstrup RJ. Bone Complications in Children with Gaucher Disease. *Br J Radiol* 2002; 75 (suppl.1): A37-A43.
14. Lutsky KF, Tejwani NC. Orthopaedic Manifestations of Gaucher Disease. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007; 65: 37-42.
15. Einhorn TA. Managing orthopedic manifestations of Gaucher disease. Pawling, NY: Caduceus Medical Publishers, 1993; pp 1-14.
16. Makin HJ, Doppelt SH, Rosenberg AE, Barranger JA. Metabolic bone disease in patients with Gaucher's disease. In: Avioli LV, clinically related disorders (2nd ed). Philadelphia PA: WB Saunders Company, 1990; 730-752.
17. Mankin HJ, Rosenthal DI, Xavier R. Gaucher Disease: New approaches to an ancient disease. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83: 748-62.
18. Rosenthal DI, Barton NW, McKusick KA et al. Quantitative imaging of Gaucher disease. *Radiology* 1992; 185: 841-845.
19. Beighton P, Goldblatt J, Sacks S. Bone involvement in Gaucher's disease. In: Desnick R.J., Grabowski G.A., editors. Gaucher's disease: A century of delineation and research. Proceedings of First International Symposium on Gaucher Disease. New York, NY: Liss AR Inc; 107-129.
20. Hill SC, Damaska B, Tsokos M, Kreps C, Brady RO, Barton NW. Radiographic findings in type 3b Gaucher disease. *Pediatr Radiol* 1996; 26: 852-860.
21. Yosipovitch Z, Katz K. Bone crisis in Gaucher disease-an update. *Is J Med Sci* 1990; 26: 593-595.
22. McHugh K, Olsen ØE, Vellodi A. Gaucher disease in children: radiology of non-central nervous system manifestations. *Clin Radiol* 200; 59: 117-123.
23. Roca M, Mota J, Alfonso P, Pocoví M, Giraldo P. S-MRI score: A simple method for assessing bone marrow involvement in Gaucher Disease. *Eur J Radiol* 2007; 62: 132-137.
24. Grabowski GA, Adria G, Baldellou A, Campbell PE, Cohen JJ, Harrisn CM et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 58-66.
25. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralto M, Grabowski GA. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004; 41: 4-14.
26. Pastores GM, Hermann G, Norton K, Desnick RJ. Resolution of a humeral defect in type-1 Gaucher disease by enzyme therapy. *Pediatr Radiol* 1995; 25: 486-487.
27. Kaplan P, Andersson KC, Kacena K., Yee JD. The Clinical and Demographic Characteristics of Nonneuronopathic Gaucher Disease in 887 Children at Diagnosis. *Arch Pediatr Adoles Med* 2006; 160: 603-608.
28. Mass M, Hangartner T, Mariani G, Mc Hugh, Moore S, Grabowski GA et al. Recommendations for the assessment and monitoring of skeletal manifestations in children with Gaucher disease. *Skeletal Radiol* 2008; 37: 185-188.

Biomarcadores de afectación ósea

J. GERVAS ARRUGA

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS). Zaragoza

M. POCOVÍ MIERAS

Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular

Universidad de Zaragoza. CIBERER, I+CS. Zaragoza

Los marcadores de recambio óseo son una herramienta muy útil en estudios clínicos y de investigación para poder evaluar el estado del hueso en distintas patologías relacionadas con el remodelado óseo como la osteoporosis, o así como trastornos localizados del recambio óseo como la enfermedad de Paget o las metástasis cancerosas (1). Estos también pueden proporcionar una gran información a la hora de poder elegir la mejor estrategia para el tratamiento antiosteoporótico y seguir el efecto farmacológico sobre el recambio óseo.

La tasa de resorción y la de formación ósea puede ser estimada por inmunoanálisis midiendo la concentración sérica o la excreción urinaria de diferentes moléculas específicas de esos procesos celulares (2). Estos datos pueden reflejar y hacer distinción entre el número y la actividad de las células óseas.

El estado del esqueleto puede ser evaluado por una variedad de técnicas incluyendo la histomorfometría, densitometría, y medida del flujo de calcio, sin embargo estas técnicas son invasivas o técnicamente dificultosas. Los marcadores de recambio óseo nos proporcionan medios no invasivos para complementar estas técnicas o proporcionarnos información directa.

TIPOS DE MARCADOR

Podemos clasificar los marcadores bioquímicos del recambio óseo en relación al tipo celular involucrado en el proceso de recambio.

Los marcadores relacionados con los osteoblastos son los de formación, mientras que los relacionados con los osteoclastos se les denominan de resorción. En el cuadro I se encuentran representados los utilizados actualmente.

MARCADORES DE RESORCIÓN

Enzimas osteoclásticas

Isoforma 5b de la fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP-5b)

La fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP) es una enzima lisosomal producida en los osteoclastos maduros, macrófagos activados, células dendríticas,

CUADRO I
Marcadores de formación y resorción ósea

Marcadores de Formación	Enzimas osteoblásticas	Fosfatasa alcalina de hueso (BAP)
	Proteínas óseas	Osteocalcina (OC)
	Fragmentos liberados del procolágeno	Propéptido del colágeno tipo I carboxi terminal (PICP)
		Propéptido del colágeno tipo I amino terminal (PINP)
Marcadores de Resorción	Productos derivados de la degradación del colágeno	Hidroxiprolina
		Piridinolinas totales y libres (Pyd)
		Deoxipiridinolinas totales y libres (Dpd)
		N-telopéptido de los enlaces puente del colágeno (NTx)
		C-telopéptido de los enlaces puente del colágeno (CTX)
		Enlaces unidos a C-telopéptidos de colágeno tipo I (ICTP)
		Isoenzima 5b de la fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP-5b)
	Enzimas osteoclásticas	Catepsina K

plaquetas y eritrocitos actuando como fosfatasa a pH ácido, sin embargo su función biológica es aun desconocida (3).

La cadena polipeptídica de la TRAP es digerida por una proteasa en dos isoformas, la 5a y la 5b, activando de esa manera la actividad fosfatasa (4). La isoforma 5b es derivada de los osteoclastos y ha sido propuesta como reflejo del número de estos (5). Es conocido que TRAP 5b incrementa con la edad en mujeres sanas y después de la menopausia (6), de ahí que TRAP 5b pueda ser utilizada en ensayos clínicos para evaluar nuevos tratamientos para la osteoporosis. TRAP 5b puede ser medida en muestras de suero o plasma por electroforesis (después del tratamiento con tartrato) o por inmunoanálisis.

Catepsina K

La catepsina K es un miembro de las cisteinoproteasas. Esta enzima juega un papel crítico en la degradación osteoclástica del colágeno de tipo I. Esta es sintetizada en abundancia por los osteoclastos maduros (7). La disolución de la fase inorgánica del hueso en la laguna de resorción a bajo pH es un prerrequisito para

la degradación de la fase orgánica. La enzima es secretada a la laguna y esta degrada las regiones helicoidales y telopéptido de las moléculas de colágeno (8). La catepsina K puede ser medida en suero.

Productos derivados de la degradación del colágeno

Los marcadores más comunes de la resorción ósea son los derivados del colágeno de tipo I. Estos reflejan la tasa de resorción ósea pero también pueden proporcionar información sobre la composición y calidad ósea (9).

El colágeno de tipo I tiene una estructura de triple hélice con hebras conectadas por enlaces puente entre residuos de lisina o hidroxilisina que une las terminaciones de la molécula no helicoidales amino y carboxi terminales de una porción helicoidal de la molécula de colágeno con una molécula adyacente (10). Durante la resorción ósea, la hidroxiprolina y los enlaces puente de piridinio pueden ser liberados en forma libre o unidos a fragmentos de molécula de colágeno.

Aunque algunas moléculas de colágeno de tipo I están en tejidos no esqueléticos (piel, tendones, ligamentos, esclerótica), en el hueso la proporción con respecto a esos tejidos está mucho más elevada y el recambio es mucho mayor.

Hidroxiprolina (Hpro)

El colágeno es rico en prolina, que es hidroxilada a hidroxiprolina post-traduccionamente (figura 1). La reacción de hidroxilación requiere la presencia de vitamina C. La hidroxiprolina es liberada también de la degradación del colágeno de otros tejidos, de la dieta y de la degradación de las extensiones del procólágeno. La mayoría de la hidroxiprolina del hueso libre es catabolizada por el hígado y aproximadamente el 10% es liberada en pequeños polipéptidos excretados en la orina. Aproximadamente el 50% de la hidroxiprolina urinaria deriva de la degradación del colágeno óseo (11). La hidroxiprolina es usualmente medida en orina por colorimetría o por cromatografía líquida de alta presión (HPLC).

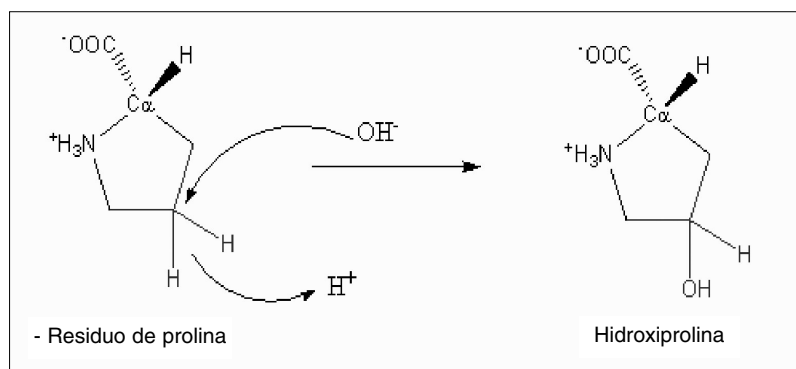


Figura 1. — Hidroxilación post-traduccion de la prolina.

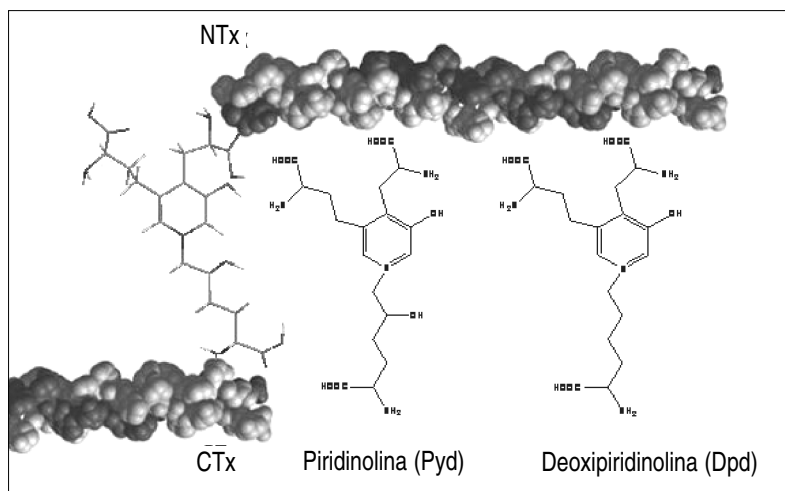


Figura 2. — Enlaces puente de Pyd y Dpd entre moléculas de colágeno tipo I.

Piridinolina (Pyd) y Deoxipiridinolina (Dpd)

La modificación post-traducciona de la lisina y la hidroxilisina produce enlaces puente irreducibles de piridinolina (Pyr) y deoxipiridinolina (Dpd) que estabilizan el colágeno maduro (figura 2).

Dpd es relativamente específica de hueso, ya que sólo se encuentra en la dentina y el colágeno tipo I óseo, mientras que Pyr está también en el cartílago articular, ligamentos y tendones. Estas dos moléculas se pueden encontrar en la orina al ser liberadas durante la resorción de dos formas: aproximadamente el 60% unidas a proteína y un 40% en forma libre. Los enlaces puente de piridinio no son metabolizados o absorbidos de la dieta (12). Pyr y Dpd pueden ser medidas en orina por HPLC o inmunoanálisis (13). Debido a que los enlaces puente están formados durante el estadio tardío de la formación de la fibrilla, las medidas de estos están consideradas como un índice de degradación del colágeno maduro (14).

La excreción urinaria de Dpd está relacionada positivamente con los parámetros histomorfométricos de la resorción ósea (15).

Enlaces telopéptidos del colágeno

En el proceso de resorción ósea son liberados fragmentos amino y carboxi terminal del colágeno. Estos fragmentos unidos por enlaces puente son los llamados telopéptidos. N-telopéptidos (NTx) y C-telopéptidos (CTx) y son excretados en la orina.

CTx es un péptido de 8 aminoácidos ubicado en el telopéptido carboxiterminal del colágeno de tipo I (figura 4). Este es generado por la catépsina K y la tasa

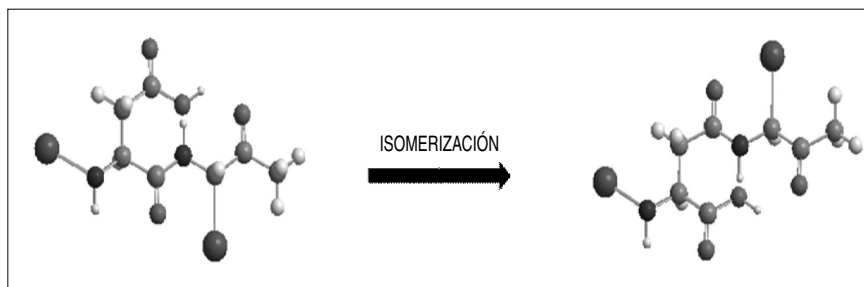


Figura 3. — Isomerización espontánea del motivo aspartil-glicina (DG).

de liberación refleja la actividad resortiva de los osteoclastos (16). El epítipo CTx contiene un motivo aspartil-glicina (DG) que es propenso a la isomerización espontánea (figura 3).

El epítipo EKAHD(α)GGR es liberado durante la degradación del colágeno tipo I sintetizado de novo, mientras que EKAHD(β)GGR es liberado del colágeno de tipo I maduro. Está establecido que la tasa α/β es una medida usual para la edad del tejido óseo. A menor tasa más viejo es el hueso (17). La tasa de resorción del colágeno de tipo I nuevo puede ser evaluado por análisis inmunoespecíficos detectando en muestras de orina al α CTx (18). La tasa de degradación del colágeno maduro e isomerizado puede ser estimado por otros análisis específicos detectando β CTx en muestras séricas y de orina (18).

NTx es un epítipo de 8 aminoácidos (JYDGKGVG) derivado del N-telopéptido del colágeno de tipo I (19) (figura 4). Este fragmento es liberado por la cathepsina K y la tasa de liberación es usualmente tomada para medir la resorción ósea. NTx puede ser medido en suero y en orina por análisis inmunoespecíficos. NTx

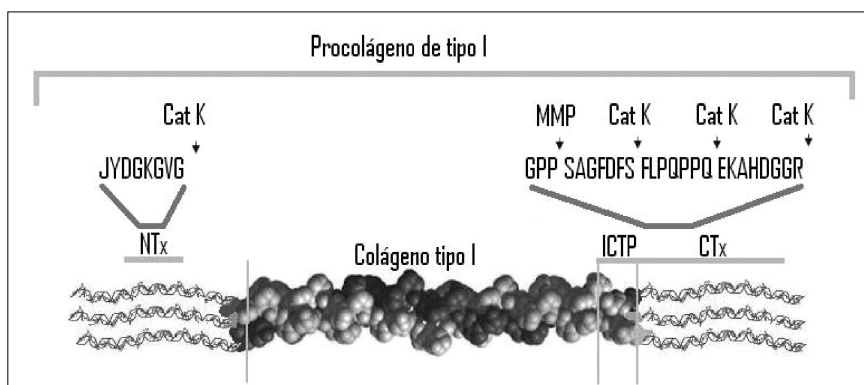


Figura 4. — Molécula de procolágeno de tipo I.

es medido por inmunoanálisis usando un anticuerpo del fragmento de la cadena α -2 del NTx que contiene el enlace cruzado de piridino, pero el análisis no puede reconocer el enlace cruzado entre sí (19).

ICTP corresponde a dos cadenas α 1 ricas en fenilalanina unidas por una larga cantidad de enlaces puente piridinolinio en el telopéptido C-terminal del colágeno maduro de tipo I (20). El epítipo ICTP es contiguo al NTx pero es liberado como consecuencia de la acción de metaloproteasas (figura 4) (21). La actividad de la catépsina K erradica al epítipo ICTP. Este puede ser medido en suero y en plasma.

En el mieloma múltiple se observó que en los pacientes en los que la radiografía convencional no mostró lesiones, las anormalidades esqueléticas mostradas por la resonancia magnética de imagen iban acompañadas por un incremento en los niveles séricos de ICTP (22).

MARCADORES DE FORMACIÓN

Fosfatasa alcalina ósea (BAP)

Los osteoblastos son ricos en BAP. Esta está asociada a la membrana plasmática. Existen cuatro isoformas: hepática-renal-ósea, intestino, placenta y células germinales (23). Las isoformas de hueso, hígado e intestinal de la fosfatasa alcalina son modificaciones post-traduccionales del mismo gen y pueden ser identificados por su único contenido en carbohidratos (24). Todo contribuye a la cantidad total de fosfatasa alcalina encontrada en sangre. Aproximadamente la mitad de toda la fosfatasa alcalina del suero procede de la isoenzima específica de hueso (25). BAP predomina en la infancia y en la pubertad. En adultos la contribución ósea y hepática de fosfatasa es muy parecida. La hipofosfatemia debida a la carencia enzimática es característica de la osteomalacia, sugiriendo que BAP tiene un papel en la mineralización del hueso nuevo. En cultivos que progresan en el estadio de mineralización, todas las células presentan BAP positiva por inmunohistoquímica indicando que BAP está envuelta en la mineralización del hueso. La medida de la fosfatasa alcalina total es útil cuando la cantidad ósea es excepcionalmente alta y las concentraciones de otras fuentes permanecen estables.

Debido a las múltiples fuentes y el hecho de que la isoforma ósea no esté elevada en la osteoporosis y otras enfermedades metabólicas de hueso, la fosfatasa alcalina no ha disfrutado de un uso extendido como marcador.

Los análisis para BAP han sido desarrollados utilizando electroforesis, isoelectroenfoque, precipitación por lectinas y técnicas inmunoenzimáticas. El inmunoensayo es el más sensible y preciso. Debido a que la fosfatasa alcalina es retirada por el hígado, la fracción esquelética en pacientes con hepatopatías puede ser mayor. Puede dar reactividad cruzada con la fosfatasa alcalina de hígado. La concentración de BAP demuestra una relación lineal con la actividad de los precursores osteoblásticos y osteoblastos.

Osteocalcina

La osteocalcina (OC) es la proteína mayoritaria de la matriz ósea no colágena (26). Es una pequeña proteína de 49 aminoácidos rica en ácido glutámico (27) dependiente de vitamina K. La OC es también conocida como proteína de hueso GLA y BGP. Se encuentra también en la dentina. El papel fisiológico de la OC está relacionado con la elevada afinidad al calcio, de este modo cambios en el polipéptido de la OC hacia una conformación hélice α compacta hace que los residuos de ácido glutámico estimulen la absorción del hidroxapatito dentro de la matriz ósea (26) y así sirva como punto de cristalización. En el proceso de síntesis de la matriz algunas moléculas de OC son liberadas a la circulación durante la formación con un tiempo de vida medio corto debido al aclaramiento renal. Sin embargo la OC degradada también es liberada durante la resorción (28). En sueros lipémicos la concentración es baja, ya que la OC se une a los lípidos. Aunque el estatus de la vitamina K no afecta la concentración total de la OC, ésta puede afectar la carboxilación de la OC. La no carboxilada puede ser mejor marcador para poder predecir fracturas (29).

En estudios clínicos y preclínicos la OC circulante ha sido correlacionada con medidas histomorfométricas (30) puede ser cuantificada en suero y en plasma por inmunoanálisis.

Péptidos del procolágeno

Los productos de la síntesis del colágeno de tipo I son el PINP y el PICP (31). El PINP y PICP son escindidos de la molécula de procolágeno durante el metabolismo extracelular mientras que la parte central es incorporada a la matriz ósea. PINP es una proteína de 35 kDa. PICP es una proteína globular de 1.000 kDa que contiene puentes disulfuro. Los dos son metabolizados por el hígado. Los niveles circulantes de PINP han sido correlacionados directamente con los índices histomorfométricos de la formación ósea (32). PICP y PINP pueden ser detectados en plasma o suero por análisis específicos.

Las concentraciones se ven aumentadas en los dos casos por la síntesis de colágeno en otros tejidos.

Estos no son específicos de hueso, pero la mayor parte proviene del metabolismo óseo ya que es más rápido que el de otros tejidos que contienen colágeno de tipo I.

LIMITACIONES GENERALES DE LOS MARCADORES Y VARIABILIDAD ANALÍTICA

Cada día resulta más evidente que el diagnóstico clínico es el punto crítico más importante en la atención médica, ya que de él depende el pronóstico y el tratamiento. La interpretación clínica de las medidas biológicas es más fidedigna si la variabilidad analítica y pre-analítica es baja. La variabilidad analítica

depende del tipo de marcador y método. Esta está comprendida por un largo número de factores controlables y factores que no se pueden modificar fácilmente, siendo los marcadores séricos más reproducibles que los urinarios.

La recolección de muestras de orina y séricas para los valores de referencia deben ser representados bajo condiciones estandarizadas, preferiblemente en estados de ayuno y a los mismos tiempos. El remodelado varía con el ritmo diurno, cambios en la fase del ciclo menstrual, la estación del año, y es alterado por el reposo en cama, ejercicio, dietas extremas, hábito tabáquico y medicación. Cuando existe un cambio en la tasa de remodelado, los marcadores de resorción se ven modificados. Los cambios estacionales influyen en la variabilidad, con valores más elevados en el invierno que en el verano (33). Las concentraciones incrementan durante la pubertad y otra vez durante la menopausia. Estas bajan durante la fase final del embarazo (34). Con la pérdida de peso durante el reposo en cama los marcadores incrementan un 40-50% (35), pero los patrones de recuperación varían dependiendo del marcador (36). Otro factor que afecta a los marcadores en orina que son usualmente normalizados con la creatina es la variabilidad de excreción de la creatina (37).

Los marcadores del colágeno presentan una marcada variación por los ciclos circadianos, siendo los niveles más bajos durante el día y la tarde, alcanzando un pico durante la noche y la madrugada (38). El incremento de resorción ósea nocturno es compensado por la inhibición diurna. Recientemente el mayor componente de la variación circadiana en los marcadores de resorción ha sido atribuida a los efectos del aporte alimentario probablemente induciendo la secreción de GLP-2 (39). La causa de la variación circadiana permanece desconocida, se especula con que la homeostasis del calcio es crucial para la naturaleza de este. La excreción urinaria de Dpd es un 50-70% más elevada por la noche que en la mañana (40). Variaciones similares han sido observadas para otros marcadores. La variación diurna es menor para BAP (41) y OC (42), ya que tienen vidas medias más largas. Los bifosfonatos y alendronato reducen la variabilidad circadiana alrededor del 50% (43).

Los marcadores de remodelado óseo están también influenciados por factores que no son modificables con facilidad. Estos se ven alterados en enfermedades del metabolismo óseo. Los marcadores de resorción se ven aumentados y los de formación reducidos en enfermedades caracterizadas por la disociación de estos procesos, como el síndrome de Cushing o el mieloma múltiple (44, 45). Estos cambios en marcadores de recambio óseo dependen de la gravedad de la enfermedad (45).

Los marcadores también están influenciados por fracturas recientes. Durante las primeras horas después de la fractura los niveles de osteocalcina descienden a causa de la secreción de cortisol inducido por el estrés (46), los marcadores de resorción aumentan súbitamente y significativamente (30-100%) reflejando la salud ósea de la fractura (46). Estos permanecen elevados hasta cuatro meses después de la fractura, reduciéndose los niveles con el tiempo, pero pueden perma-

necer elevados hasta un año después de la fractura (46). Un marcador ideal no debería presentar variabilidad biológica, ser detectado con un análisis simple y automatizado, con un estándar sintético fidedigno, con una pequeña imprecisión o interferencia. Debería ser medido en una muestra de sangre no en ayunas o en orina aleatoria. Debería responder rápidamente a las enfermedades y a los tratamientos. Desafortunadamente el marcador ideal no existe.

USO DE MARCADORES COMO PREDICCIÓN DE RIESGO

Predicción de fracturas

Una de las complicaciones clínicas más importantes de la osteoporosis es la aparición de fracturas. La densidad de la masa ósea es utilizada para poder evaluar el riesgo de fractura. Sin embargo, alrededor del 33-50% de los pacientes con fracturas tienen valores de densidad de masa ósea (DMO) por debajo de los umbrales de diagnóstico de la osteoporosis (47). Un gran número de estudios apuntan que el riesgo de fractura puede estar relacionado con el nivel de recambio óseo reflejado por uno o una combinación de marcadores. Esta asociación fue encontrada, aunque no consistentemente, para los marcadores de resorción ósea (48). La relación entre fracturas previas y la elevada Pyr y osteocalcina se observó en un estudio llevado a cabo con 351 mujeres en Rochester (49). Colectivamente los niveles de marcadores urinarios o séricos son predictores independientes del riesgo de fractura (50). Sin embargo no ha sido demostrado cuáles pueden aumentar la información de todos los determinantes del riesgo de fractura. La recomendación para evaluar el riesgo de fracturas es realizar medidas combinadas de densidad de masa ósea junto con los marcadores (51).

Relación con la pérdida de masa ósea

Aunque el hueso es un tejido dinámico, estudios que han examinado la relación entre los marcadores y la DMO han mostrado una correlación débil o nula (49). La relación es algo más fuerte en mujeres postmenopáusicas, pero no lo suficientemente fuerte para permitir la medida de marcadores como identificador individual con la DMO (14). En un estudio prospectivo se encontró una modesta correlación entre el NTx basal urinario y la tasa de la pérdida de hueso durante el siguiente año en mujeres de menopausia reciente (52). Sin embargo, no se ha encontrado ninguna correlación entre los marcadores y la pérdida futura de hueso en largos estudios prospectivos. Un estudio francés (EPIDOS) evaluó 7.598 mujeres postmenopáusicas y mostró correlaciones significativas entre concentraciones elevadas de marcadores de resorción en orina CTx y Dpd libre y un elevado riesgo de rotura de cadera similar en magnitud al que hay entre la baja DMO de cadera y el riesgo de rotura (53). La correlación no se observó por todos los marcado-

res de resorción ni de formación. Similares resultados para los marcadores de resorción, Pyr total, Pyr libre, Dpd total y Dpd libre en relación a la fractura de cadera fueron observados en el estudio de Rotterdam (54) que incluía 10.275 hombres y mujeres de más de 55 años.

Seguimiento de respuesta al tratamiento

El efecto inducido por drogas antiresortivas está asociado a un descenso en el riesgo de fracturas, por lo tanto los niveles de los marcadores reflejan la relación entre la tasa de recambio óseo, fragilidad ósea y el efecto del tratamiento antiresortivo. Los marcadores permiten evaluar el efecto de los fármacos en el recambio óseo. Esto ayuda a entender cambios en los marcadores de remodelado óseo y la densidad de la masa ósea después de la discontinuidad del tratamiento. El uso práctico de los marcadores en la valoración clínica de la osteoporosis es muy limitado (55).

La utilidad de los marcadores es una herramienta para la predicción del riesgo de fractura recalado por la observación de que incrementos en la DMO durante el tratamiento puede proporcionar una explicación parcial en la reducción del riesgo de fractura (56).

Se ha observado una relación entre el NTx urinario basal y la DMO en respuesta a un año de terapia hormonal sustitutiva en mujeres posmenopáusicas (52). También se encontró una relación similar entre NTx urinario y la DMO en respuesta al tratamiento con alendronato (57). Sin embargo, otros investigadores no han encontrado correlaciones consistentes entre la concentración basal de marcadores y cambios en la DMO después del tratamiento con estrógenos (58) o alendronato (59).

Niveles altos de ICTP y NTx urinario están relacionados con un elevado riesgo de temprana progresión de enfermedad ósea en pacientes tratados con melfalan-prednisolona. Pacientes tratados con ácido zolendronico o pamidronato con altos niveles de NTx tienen el doble de riesgo de padecer complicaciones óseas.

CITOQUINAS COMO MARCADORES DE AFECCIÓN ÓSEA

La transición de los precursores osteoclasticos a osteoclastos maduros capaces de resorber hueso está regulada estrechamente por el sistema de citoquinas OPG/RANKL/RANK. Numerosos estudios apuntan que en la alteración de este sistema está envuelta la patogénesis de las enfermedades del metabolismo óseo. La deficiencia estrogénica está acompañada de un descenso de los niveles de OPG y un aumento de RANKL incrementando el número de osteoclastos maduros, con la consiguiente pérdida de hueso. Consecuentemente la tasa RANKL/OPG podría ser un indicador de la actividad osteoclastica. Una tasa anormal OPG/RANKL se ha visto en enfermedad ósea benigna y maligna.

En las patologías relacionadas con el micro ambiente de la medula ósea como el mieloma múltiple o la enfermedad de Gaucher, se produce una síntesis anormal de citoquinas (60, 61) La actividad del sistema osteoblasto-osteoclasto puede ser modificada por las citoquinas pro inflamatorias que promueven el fenómeno de la lisis. La consiguiente pérdida de densidad de masa ósea generalizada puede desarrollar una osteoporosis general y fracturas secundarias, especialmente en el hueso trabecular. Cambios detectables en el suero de estas citoquinas podrían servir como marcadores de afectación ósea.

El MIP-1 α es un potente factor quimiotáctico y activante de fagocitos y precursores osteoclásticos induciendo también el estadio de maduración osteoclástica y actúa sobre la diferenciación de los osteoblastos (62). Se han encontrado niveles elevados de MIP-1 α en el plasma de la medula ósea y están relacionados con enfermedad ósea. El bloqueo de MIP-1 α en modelos animales resultó en una reducción de la enfermedad ósea. MIP-1 α induce la síntesis de la forma soluble de RANKL con lo cual puede inducir la activación osteoclástica por la vía del RANKL. Los niveles de MIP-1 α están correlacionados con NTx, TRAP 5b, sRANKL y β 2microglobulina (62).

IL-1 β , IL-6, IL-11, IL-17 y TNF- α incrementan la expresión de RANKL y se liberan en presencia de la vitamina D3 y prostaglandina-E2 inhibiendo la producción de OPG. La IL-1 estimula la osteoclastogénesis probablemente a través de la inducción de prostaglandina-E2 por las células del estroma que actúan directamente en los osteoclastos potenciando su supervivencia. La IL-6 regula la expresión de RANKL en las células del estroma a través de la vía STAT-3 (63). TNF- α estimula la osteoclastogénesis aunque estudios recientes no han encontrado correlación entre los niveles de proteína y enfermedad ósea (60).

TNF- α e IL-1 β se encuentran sobreexpresadas en mieloma múltiple e inducen la apoptosis de los osteoblastos. La IL-3 producida por las células de mieloma múltiple inhibe la diferenciación de los osteoblastos (60).

IL-13, IL-18, IL-4, TGF- β 1, INF- γ son conocidas como factores inhibidores de la osteoclastogénesis. La IL-13 y el INF- γ no afectan a la producción de OPG pero suprimen la expresión de RANKL. Sin embargo la OPG suprimida por la vitamina D3 y prostaglandina-E2 es recuperada por TGF- β 1. La IL-4 y la IL-18 no cambia la expresión de RANKL ni de OPG. Estas actúan inhibiendo la osteoclastogénesis por otra vía que no es la del sistema RANKL/ OPG /RANK. La IL-18 induce GM-CSF (estimulador de colonias granulocito/ macrófago) inhibiendo la osteoclastogénesis (64).

La concentración sérica de estas citoquinas puede ser medida en suero por inmunoanálisis (65).

Es posible que variaciones en el suero de estas citoquinas relacionadas con los mecanismos de resorción puedan reflejar el estado de afección ósea como marcadores en vistas a un futuro próximo.

En conclusión, el uso de biomarcadores para la evaluación de enfermedad ósea permanece aun un área abierta en el campo de la investigación.

REFERENCIAS

1. Takeuchi S-I, Arai K, Saito H, Yoshida K-I, Miura M. Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline as potential markers of bone metastasis in patients with prostate cancer. *J Urol* 1996; 156: 1691-5.
2. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. *J Bone Miner Res* 1993; 8 (suppl 2): S549-S555.
3. Halleen JM, Tiitinen SL, Ylipahkala H, Fagerlund KM, Väänänen HK. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP 5b) as a marker of bone resorption. *Clin Lab* 2006; 52: 499-509.
4. Neonen A, Cheng S, Ivaska KK, Alatalo SL, Lehtimäki T, Schmidt-Gayk H et al. Serum TRACP 5b is a useful marker for monitoring alendronate treatment: comparison with other markers of bone turnover. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1804-1812.
5. Alatalo SL, Ivaska KK, Waguespack SG, Econs MJ, Vaananen HK, Halleen JM. Osteoclast-derived serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b in Albers-Schönberg disease (type II autosomal dominant osteopetrosis). *Clin Chem* 2004; 50: 883-890.
6. Chao T, Yu J, Ku C, Chen MM, Lee SH, Janckila AJ, Yam L. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a useful serum marker for extensive bone metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2005; 544: 544-550.
7. Holzer G, Noske H, Lang T, Holzer L, Willinger U. Soluble cathepsin K: a novel marker for the prediction of nontraumatic fractures? *Lab Clin Med* 2005; 146: 13-17.
8. Karsdal MA, Henriksen K, Sørensen MG, Gram J, Schaller S, Dziegiel MH, Heegaard A, Christophersen P, Martin TJ, Christiansen C, Bollerslev J. Acidification of the osteoclastic resorption compartment provides insight into the coupling of bone formation to bone resorption. *Am J Pathol* 2005; 166: 467-476.
9. Byrjalsen I, Cloos PA, Qvist P, Christiansen C. The degree of isomerization of collagen type I C-telopeptide in postmenopausal women: A potential biochemical index of bone quality. *J Bone Miner Res* 2004; 19 (suppl 1): S375.
10. Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporos Int* 2006; 17: 319-336.
11. Deacon AC, Hulme P, Hesp R, Green JR, Tellez M, Reeve J. Estimation of whole body bone resorption rate: a comparison of urinary total hydroxyproline excretion with two radioisotopic tracer methods in osteoporosis. *Clin Chim Acta* 1997; 166: 297-306.
12. Colwell A, Russell RGG, Eastell R. Factors affecting the assay of urinary 3-hydroxy pyridinium crosslinks of collagen as markers of bone resorption. *Eur J Clin Investig* 1993; 23: 341-9.
13. Rosano TG, Peaston RT, Bone HG, Woitge HW, Francis RM, Seibel MJ. Urinary free deoxypyridinoline by chemiluminescence immunoassay: analytical and clinical evaluation. *Clin Chem* 1998; 44: 2126-32.
14. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1531-1538.
15. Roux JP, Arlot ME, Gineyts E, Meunier PJ, Delmas PD. Automatic-interactive measurement of resorption cavities in transiliac bone biopsies and correlation with deoxypyridinoline. *Bone* 1995; 17: 153-156.
16. Bone HG. The future of osteoporosis diagnosis and therapy. *Ann Ital Med Int* 1992; 7 (3 suppl): 166S-170S.
17. Fledelius C, Johnsen AH, Cloos PA, Bonde M, Qvist P. Characterization of urinary degradation products derived from type I collagen. Identification of a β -isomerized Asp-

Gly sequence within the C-terminal telopeptide (alpha1) region. *J Biol Chem* 1997; 272: 9755-9763.

18. Cloos PAC, Lyubimova N, Solberg H, Qvist P, Christiansen C, Byrjalsen I, Christgau S. An immunoassay for measuring fragments of newly synthesized collagen type I produced during metastatic invasion of bone. *Clin Lab* 2004; 50: 279-289.

19. Hanson DA, Weis MA, Bollen AM, Maslan SL, Singer FR, Eyre DR. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1251-1258.

20. Risteli J, Elomaa I, Niemi S, Novamo A, Risteli L. Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen: a new serum marker of bone collagen degradation. *Clin Chem* 1993; 39: 635-640.

21. Garnero P, Ferreras M, Karsdal MA, Nicamhlaioibh R, Risteli J, Borel O et al. The type I collagen fragments ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 859-867.

22. Jakob C, Zavrski I, Heider U, et al. Serum levels of carboxyterminal telopeptide of type-I collagen (ICTP) are elevated in patients with multiple myeloma showing skeletal manifestations in magnetic resonance imaging but lacking lytic bone lesions in conventional radiography. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3047-51.

23. Moss DW. Diagnostic aspects of alkaline phosphatase and its isoenzymes. *Clin Biochem* 1987; 20: 225-30.

24. Lehmann FG. Human alkaline phosphatases. Evidence of three isoenzymes (placental, intestinal and liver-bone-kidney-type) by lectin-binding affinity and immunological specificity. *Biochim Biophys Acta* 1980; 616: 41-59.

25. Sassi ML, Eriksen H, Risteli L, Niemi S, Mansell J, Gowen M, Risteli J. Immunochemical characterization of assay for carboxyterminal telopeptide of human type I collagen: loss of antigenicity by treatment with cathepsin K. *Bone* 2000; 26: 367-373.

26. Watts NB. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clin Chem* 1999; 45: 1359-1368.

27. Catherwood BD, Marcus R, Madvig P, Cheung AK. Determinants of bone gamma-carboxyglutamic acid-containing protein in plasma of healthy aging subjects. *Bone*. 1985; 6: 9-13.

28. Garnero P, Grimaux M, Seguin P, Delmas PD. Characterization of immunoreactive forms of human osteocalcin generated in vivo and in vitro. *J Bone Miner Res* 1994; 255-64.

29. Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, Breart G, Kamihagi K, Delmas PD. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 719-24.

30. Joffe P, Heaf JG, Hyldstrup L. Osteocalcin: a noninvasive index of metabolic bone disease in patients treated by CAPD. *Kidney Int* 1994; 46: 838-846.

31. Scariano JK, Glew RH, Bou-Serhal CE, Clemens JD, Garry PJ, Baumgartner RN. Serum levels of cross-linked N-telopeptides and aminoterminal propeptides of type I collagen indicate low bone mineral density in elderly women. *Bone* 1998; 23: 471-7.

32. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 745-751.

33. Woitge HW, Schneidt-Nave C, Kissling C, Ledig-Bruckner G, Mayer K, Grauer A et al. Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: results of a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 68-75.

34. Karlsson R, Eden S, Eriksson L, Von Schoultz B. Osteocalcin 24-hour profiles during normal pregnancy. *Gynecol Obstet Investig* 1992; 34: 197-201.

35. Smith SM, Nillen JL, Leblanc A, Demers LM, Lane HW, Leach CS. Collagen cross-link excretion during space flight and bed rest. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3584-91.
36. Lueken SA, Arnaud SB, Taylor AK, Baylink DJ. Changes in markers of bone formation and resorption in a bed rest model of weightlessness. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1433-8.
37. Bettica P, Taylor AK, Talbot J, Moro L, Talamini R, Baylink DJ. Clinical performance of galactosyl hydroxylysine, pyridinoline, and deoxypyridinoline in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 542-6.
38. Qvist P, Christgau S, Pedersen BJ, Schlemmer A, Christiansen C. Circadian variation in the serum concentration of Cterminal telopeptide of type I collagen (serum CTX): effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol, and fasting. *Bone* 2002; 31: 57-61.
39. Henriksen DB, Alexandersen P, Byrjalsen I, Hartmann B, Bone HG, Christiansen C, Holst JJ. Reduction of nocturnal rise in bone resorption by subcutaneous GLP-2. *Bone* 2004; 34: 140-147.
40. Blumsohn A, Herrington K, Hannon RA, Shao P, Eyre DR, Eastell R. The effect of calcium supplementation on the circadian rhythm of bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 730-5.
41. Nielsen HK, Brixen K, Mosekilde L. Diurnal rhythm in serum activity of wheat-germ lectin-precipitable alkaline phosphatase: temporal relationships with the diurnal rhythm of serum osteocalcin. *Scand. J Clin Lab Invest* 1990; 50:851-6.
42. Nielsen HK, Brixen K, Mosekilde L. Diurnal rhythm and 24-hour integrated concentrations of serum osteocalcin in normals: influence of age, sex, season, and smoking habits. *Calcif Tissue Int* 1990; 47: 284-90.
43. Chesnut CH III. Sources of biological bone marker variation. In Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, Wiczorek L(eds) *Bone markers: Biochemical and clinical perspectives*. Martin Dunitz, London, pp. 2001; 119-121.
44. Kristo C, Jemtland R, Ueland T, Godang K, Bollerslev J. Restoration of the coupling process and normalization of bone mass following successful treatment of endogenous Cushing's syndrome: a prospective, long-term study. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 109-118.
45. Alaxandrakis MG, Passam FH, Malliaraki N, Katachanakis C, Kyriakou DS, Margioris N. Evaluation of bone disease in multiple myeloma: a correlation between biochemical markers of bone metabolism and other clinical parameters in untreated multiple myeloma patients. *Clin Chim Acta* 2002; 325: 51-57.
46. Ivaska KK, Gerdhem P, Akesson K, Garnero P, Obrant KJ. Effect of fracture on bone turnover markers: a longitudinal study comparing marker levels before and after injury in 113 elderly women. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1155-1164.
47. Schuit SC, Van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34: 195-202.
48. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1813-1819.
49. Melton LJ III, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1083-91.
50. Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, Halleen JM, Hellman J, Isaksson A et al. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 386-393.

51. Meier C, Nguyen TV, Center JR, Seibel MJ, Eisman JA. Bone resorption and osteoporotic fractures in elderly men: the dubbo osteoporosis epidemiology study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 579-587.
52. Chesnut CH III, Bell NH, Clark GS, Drinkwater BL, English SC, Johnson CC Jr et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med* 1997; 102: 29-37.
53. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy M-C, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 337-49.
54. Van Daele PLA, Seibel MJ, Burger H, Hofman A, Gobbée DE, van Leeuwen JP et al. Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: the Rotterdam study. *Br Med J* 1996; 312: 482-3.
55. Delmas PD. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs. *Osteoporos Int* 2000; 11 (suppl 6): S66-S76.
56. Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone* 2004; 34: 599-604.
57. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1431-8.
58. Marcus R, Holloway L, Wells B. Turnover markers only weakly predict bone response to estrogen: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial (PEPI) [Abstract]. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (suppl 1): S103.
59. Bone HG, Downs RW JR, Tucci JR, Harris ST, Weinstein RS, Licata M et al. Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 265-74.
60. Heider U, Fleissner C, Zavrski I, Kayser M, Hecht M, Jacob C, Sezer O. Bone markers in multiple myeloma. *European Journal of Cancer* 2006; 42: 1544-1553.
61. Barak V, Acker M, Nisman B, Kalickman I, Abrahamov A, Zimran A et al. Cytokines in Gaucher's disease. *Eur Cytokine Netw* 1999; 10: 205-10.
62. Terpos E, Politou M, Szydlo R, Goldman JM, Apperley JF, Rahemtulla A. Serum levels of macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1 α) correlate with the extent of bone disease and survival in patients with multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2003; 123: 106-109.
63. Abe M, Hiura K, Wilde J, Moriyama K, Hashimoto T, Ozaki S et al. Role for macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α and MIP-1 β in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *Blood* 2002; 100: 2195-2202.
64. Nakashima T, Kobayashi Y, Yamasaki S, Kawakami A, Eguchi K, Sasaki H, Sakai H. Protein expression and functional difference of membrane-bound and soluble receptor activator of NF-kappaB ligand: modulation of the expression by osteotropic factors and cytokines. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275(3): 768-75.
65. Sameena S. Khan, Meghan S. Smith, Debra Reda, Anthony F et al.. Multiplex Bead Array Assays for Detection of Soluble Cytokines: Comparisons of Sensitivity and Quantitative Values Among Kits From Multiple Manufacturers Cytometry Part B. *Clinical Cytometry* 2004; 61B: 35-39.

Genética de la enfermedad de Gaucher Relación con la enfermedad ósea

M. POCOVÍ MIERAS

*Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular
Universidad de Zaragoza. CIBERER, I+CS. Zaragoza*

P. ALFONSO PALACÍN

CIBERER, I+CS. Zaragoza

La enfermedad de Gaucher (EG) es la enfermedad de depósito lisosomal más frecuente y se caracteriza por la presencia de esplenomegalia, hepatomegalia, pancitopenia y cambios osteolíticos, osteopénicos y esqueléticos (1). Es un trastorno autosómico recesivo, consecuencia del déficit de la enzima β -glucocerebrosidasa ácida (GC). En casos extremadamente raros y poco frecuentes, la enfermedad se produce por un déficit del activador fisiológico de la GC, la saposina C (Sap C) (2). Aún cuando el defecto enzimático es el mismo presenta un amplio espectro de gravedad y sintomatología.

Clásicamente la EG ha sido subclasificada en tres tipos clínicos dependiendo del compromiso del sistema nervioso central: EG tipo 1 o no neuronopática, tipo 2 o neuronopática aguda y tipo 3 o neuronopática crónica. Existe una marcada heterogeneidad en cada uno de estos grupos, dependiendo entre otros factores del sitio donde se produce la mutación en la proteína (1). En los últimos años hay una tendencia a reconsiderar la clasificación de la enfermedad de Gaucher, ya que las manifestaciones clínicas pueden ser variables, así pacientes diagnosticados como de tipo 1 pueden desarrollar algún tipo de trastorno neurológico a lo largo de la evolución y por eso, algunos investigadores consideran que sería más adecuado plantear un continuo de fenotipos, ya que algunos no pueden encuadrarse en los tres tipos clásicos (3).

El gen de la glucocerebrosidasa o GBA está situado en el cromosoma 1q21 y tiene una longitud aproximada de 7 Kb distribuidas en 11 exones y 10 intrones. A 16 Kb del extremo 3' se encuentra localizado su pseudogen (ψ GBA) de 5 Kb, el cual mantiene un alto grado de homología con el gen funcional (4) (figura 1). Se han descrito más de 200 mutaciones del gen de la GBA, responsables de la EG (5). Las mutaciones más frecuentes encontradas en el gen de la GBA, con independencia del origen étnico de los individuos, corresponden a las sustituciones de asparagina por serina en el aminoácido 370 (N370S) y leucina por prolina en la posición 444 (L444P) (1). Resultados de nuestro grupo correspondientes a pacientes españoles con EG muestran unas frecuencias alélicas del 50% para la N370S, 18% para la L444P (6) (cuadro I).

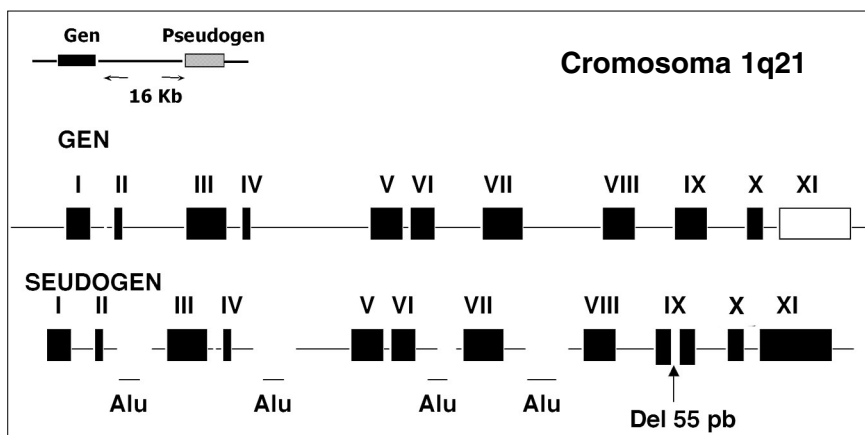


Figura 1.– Estructura del gen GBA y de su pseudogen.

El gen GBA abarca unas 7 Kb y está compuesto por 11 exones y 10 intrones. Existe un pseudogen a unas 16 Kb en dirección 3' respecto al gen funcional que presenta un 96% de homología. El pseudogen tiene una estructura de intrones y exones muy parecida al gen y presenta varias mutaciones puntuales y una delección de 55 pb en el exón 9. Otras diferencias son las secuencias Alu situadas en los intrones.

CUADRO 1

Distribución de alelos de GBA en 193 pacientes españoles no relacionados

Mutación: Anotación proteína	Mutación: Cambio en nucleótido	Número de alelos	%
N370S	c.1226A>G	194	50.2
L444P	c.1448T>C	71	18.4
c.1263-1317del55	c.1263-1317del55	11	2.8
G377S	c.1246G>A	9	2.3
G202R	c.721G>A	7	1.8
G195W	c.700G>T	6	1.5
D409H	c.1342G>C	6	1.5
c.84-85insG	c.84insG	4	1.0
R47X	c.256C>T	4	1.0
W(-4)X	c.108G>A	3	0.7
P391L	c.1289C>T	3	0.7
N188S; E326K	c.680A>G; c.1093G>A	3	0.7
RecNciI	c.1448T>C; c.1483G>C; c.1497G>C	3	0.7
R120W	c.475C>T	2	0.5
T134P	c.517A>C	2	0.5
R163X	c.604C>T	2	0.5

sigue →

CUADRO I: Continuación

R257X	c.886C>T	2	0.5
P266L	c.914C>T	2	0.5
Y313H	c.1054T>C	2	0.5
D380N	c.1255G>A	2	0.5
R395C	c.1300C>T	2	0.5
N396T	c.1304A>C	2	0.5
R463H	c.1505G>A	2	0.5
R496H	c.1604G>A	2	0.5
c.500insT	c.500insT	2	0.5
L444P; E326K	c.1448T>C; c.1093G>A	2	0.5
V15M	c.160G>A	1	0.3
G113E	c.455G>A	1	0.3
M123T	c.485T>C	1	0.3
R131C	c.508C>T	1	0.3
N188S	c.680A>G	1	0.3
R257Q	c.887G>A	1	0.3
H311R	c.1049A>G	1	0.3
W312R	c.1051T>C	1	0.3
G325W	c.1090G>T	1	0.3
L336P	c.1124T>C	1	0.3
R359Q	c.1193G>A	1	0.3
R359X	c.1192C>T	1	0.3
S364N	c.1208G>A	1	0.3
S364R	c.1207A>C	1	0.3
V398I	c.1309G>A	1	0.3
R463C	c.1504C>T	1	0.3
Rec todo gen		1	0.3
Rec ex 5-10		1	0.3
c.1263-1317del55; RecTL	c.1342G>C; c.1448T>C; c.1483G>C; c.1497G>C	1	0.3
c.(-203)A>G; P182L	c.(-203)A>G; c.662C>T	1	0.3
c.(-203)A>G; P391L	c.(-203)A>G; c.1289C>T	1	0.3
c.(-203)A>G; IVS4- 2a>g	c.(-203)A>G	1	0.3
IVS5+1g>t		1	0.3
c.42-65del24	c.42-65del24	1	0.3
T36del	c.225-227delTAC	1	0.3
c.708delC	c.708delC	1	0.3
c.953delT	c.953delT	1	0.3
c.1214-1215delGC	c.1214-1215delGC	1	0.3
c.1439-1445del7	c.1439-1445del7	1	0.3
c.1451-1452delAC	c.1451-1452delAC	1	0.3
465delS	c.1510-1512delTCT	1	0.3

Adaptada de Alfonso et al. 2007 (6).

CUADRO 2
Algunas reorganizaciones génicas causantes
de la enfermedad de Gaucher

Nombre de los alelos	Primer entrecruzamiento	Segundo entrecruzamiento	Exones implicados	Cambios del seudogen presentes
Rec (int-2)	1022-1039 (int 2-ex 3)	-	3-11	33 mutaciones, 11 polimorfismos
Rec A	Intrón 3	-	4-11	19 mutaciones, 8 polimorfismos
Complex C	2456-2476 (int 4-ex 5)	2965-3578 (ex 6-int 6)	5-6	R120W, W184R N188K, V191G S196P, G202R F213I
Complex I	Intrón 6	-	7-11	7 mutaciones, 5 polimorfismos
Rec B	Intrón 8-exón 9	-	9-11	del55, D409H, L444P A456P, V460V
Rec [1263del55, 1342 G>C]	5005-5294 (int 8-ex 9)	5690-5722 (int 9)	9	
Rec TL	5349-5373	-	9-11	D409H, L444P,
Rec C	Exón 9	-	9-11	D409H, L444P, A456P, V460V
RecNcil	5374-5689 (ex 9-int 9)	-	10-11	L444P, A456P, V460V
RecD	Intrón 9	-	10-11	L444P, A456P, V460V
RecE	Intrón 9	-	10-11	L444P, A456P, V460V
RecF	Intrón 9-exón 10	-	10-11	L444P, A456P, V460V

Int: intrón; ex: exón; - indica que no existe entrecruzamiento o que no se ha descrito.

Desde el punto de vista genético, las mutaciones se pueden clasificar en dos tipos: las que son consecuencia de un evento de recombinación entre el gen y el seudogén (cuadro 2) y, las que clara o aparentemente, son consecuencia de otras causas: transiciones, transversiones, deleciones o inserciones de un solo nucleótido.

Por regla general, cuando la mutación es una deleción, una inserción, un cambio de un codón de aminoácido por un codón de parada, una mutación que afecta

al ajuste (splicing), no dará lugar al producto génico que es la enzima GC. Los alelos que contienen ese tipo de mutaciones se les denominan "alelos nulos". En otros casos se produce una sustitución de un aminoácido por otro, siendo la proteína mutada más inestable que la silvestre, ejemplo de este tipo de mutaciones son la N370S, L444P, P289L o F216Y. Además, la mutación puede ser causante de una sustitución de un aminoácido por otro, produciéndose una activación anormal por parte de la Sap C. La actividad de todas las proteínas mutadas se encuentra reducida, aunque en algunas está más disminuida que en otras (7, 8).

Desde un punto de vista estrictamente molecular, las mutaciones puntuales que se han encontrado en el gen de GBA se pueden clasificar en: mutaciones de codón de parada, en inglés denominadas *nonsense* (por ejemplo, Q414X); mutaciones de sustitución de un aminoácido por otro, *missense* (por ejemplo, L444P); mutaciones que afectan al proceso de ajuste del RNA, *splicing* (por ejemplo, IVS2+1g>a); mutaciones que cambian la pauta de lectura como consecuencia de pequeñas deleciones o inserciones en la secuencia codificante, *frameshift* (por ejemplo, 84GG) y, deleciones o inserciones que afectan a un fragmento largo del gen.

Además de estas mutaciones, existen otros cambios en el gen de la GBA que son frecuentes en la población, denominadas polimorfismos, que se producen en los intrones o zonas flanqueantes del gen de GBA y que no afectan a la funcionalidad del gen (9).

El diagnóstico establecido por el conocimiento de las mutaciones en el gen de la GBA permite en algunos casos establecer relaciones entre el genotipo y el fenotipo (10). Aunque el conocimiento del genotipo es útil para distinguir entre las formas graves neuronopáticas y las no neuronopáticas, sin embargo, este conocimiento es poco preciso para predecir la gravedad de la enfermedad, en especial en lo que se refiere a las complicaciones derivadas de la enfermedad, tales como la afectación ósea y neurológica (11). Esta considerable variabilidad fenotípica entre los pacientes con idéntico genotipo hace suponer que el fenotipo está fuertemente influenciado por otros factores no identificados de origen genético, epigenético y/o ambiental.

Las complicaciones óseas son una de las más importantes causas de morbilidad en la enfermedad de Gaucher, ya que más del 80% de los pacientes tienen algún tipo de afectación ósea (12). Los mecanismos por los cuales se produce la afectación ósea en la EG son varios, entre los que cabe señalar la infiltración de las células de Gaucher. Este fenómeno produce una obstrucción mecánica que impide el riego vascular del hueso, produciendo necrosis, fenómenos hemorrágicos y aumento de la presión intraósea. Las células de Gaucher no inducen de forma directa resorción ósea, pero producen toda una serie de citoquinas que aumentan la actividad osteoclástica con la consiguiente resorción ósea.

No se conoce ningún genotipo de los descritos anteriormente en el gen de la GBA que esté especialmente asociado con un fenotipo asociado a enfermedad ósea, sin embargo, en la enfermedad de Gaucher existen numerosos factores de acción local que ejercen efectos sobre las células óseas. Entre este tipo de facto-

CUADRO 3
Efecto de distintos factores humorales sobre la resorción y formación del hueso

	Resorción	Formación
IL1	++	+/-
IL4	-	+/-
IL5		+
IL6	+	+/-
IL7	+	-
IL8	+/-	
IL10	-	-
IL11	+	
IL12	-	
IL13	+/-	-
IL17	+	
IL18	-	
IFN γ	-	
IGFs	+	++
RANKL	+	
TNF	+	+/-
M-CSF	+/-	
MIP-1 α	+/-	
MIP1 β		
TGF β	+/-	+

Adaptada de Riancho JA, Gutiérrez GE, 2003 (13).

res se encuentran un elevado número de citoquinas que participan como mediadores de inflamación y que inducen cambios en la resorción ósea.

Entre las citoquinas que se han observado que aumentan la actividad de los osteoclastos se encuentran IL-1, IL-6, IL-7, IL-11, IL-17 y TNF y entre las que inhiben esta actividad IL-4, IL-10 e IFN γ (13) (cuadro 3).

La mayoría de pacientes con la EG muestran elevaciones de citoquinas, entre las que cabe señalar la citoquina de macrófagos denominada factor estimulante de macrófagos (M-CSF), así como del antígeno activador de la diferenciación de los monocitos a macrófagos (sCD14), IL-1 β , IL-1R antagonista, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , sIL-2R (14, 15).

CAUSAS GENÉTICAS QUE MODIFICAN LA AFECTACIÓN ÓSEA EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

El aumento de la concentración plasmática de citoquinas en el plasma de los pacientes con EG tiene importantes implicaciones en la respuesta de fase aguda, anomalías en inmunoglobulinas y el remodelado del hueso observado en esta enfermedad. Esta susceptibilidad al desarrollo de problemas óseos en pacientes

con la EG se ve aumentada por el hecho de la coexistencia de variantes genéticas que incrementan el riesgo de afectación ósea en población general.

Diversos estudios han demostrado amplias evidencias de que existen efectos genéticos que determinan la patogénesis de la osteoporosis, la masa mineral ósea y riesgo de fracturas osteoporóticas. En estos estudios se han analizado las propiedades cuantitativas medidas mediante ultrasonidos del hueso, marcadores de recambio óseo e índice de masa corporal (16-19). En cambio la implicación de factores genéticos asociados a la pérdida de masa ósea es menos evidente que tenga un componente hereditario, ya que existen resultados contradictorios (20, 21); de igual modo, no está aclarado si existe heredabilidad en el riesgo de fractura (22, 23). Resulta especialmente interesante el hecho de que los componentes heredables responsables de la fractura de cadera parece que son independientes de la densidad mineral ósea (DMO), lo cual sugiere que la predisposición a este tipo de fracturas puede estar mediada a través de factores genéticos asociados con el recambio óseo, geometría del hueso o factores no esqueléticos tales como la función cognitiva, control neuromuscular, agudeza visual, u otros factores relacionados con los riesgos de caídas (24).

Actualmente se admite que en la población general los efectos genéticos sobre la densidad mineral ósea y otros fenotipos óseos son poligénicos y están influenciados por variantes que interaccionan con factores ambientales y que cada una de ellas ejerce efectos modestos.

FORMAS DE IDENTIFICAR GENES ASOCIADOS CON LA SUSCEPTIBILIDAD A ENFERMEDAD ÓSEA

Las formas de identificar los genes asociados con un determinado fenotipo óseo se pueden dividir en estudios de asociación, análisis de ligamiento y los realizados con modelos animales.

Los estudios clásicos de asociación implican la búsqueda de los denominados genes candidatos, los cuales se seleccionan en función del conocimiento de que las proteínas codificadas por estos genes están implicados en el metabolismo óseo. Se ha visto que los genes que se encuentran mutados en las enfermedades denominadas raras y monogénicas del hueso son una fuente importante de polimorfismos que regulan la masa mineral ósea en la población general (25). Sin embargo, recientemente se dispone de herramientas con las cuales es posible llevar a cabo estudios de asociación analizando un extenso número de polimorfismos espaciados y esparcidos a lo largo de todo el genoma. Sí se supone que estos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) están en desequilibrio de unión con genes que predisponen al fenotipo que se estudia (26). Los estudios de asociación tienen la ventaja de que son fáciles de llevar a cabo y poseen capacidad suficiente para detectar efectos pequeños, pero los resultados conseguidos por lo general han sido escasos, consecuencia de la presencia de factores confundentes tales como estratificación de población y tamaño de la muestra dema-

siado pequeño (27). Para evitar estos inconvenientes se han llevado a cabo meta-análisis que permiten estimar el verdadero impacto del efecto de polimorfismos implicados en la patogénesis de enfermedades complejas (28).

Los estudios de análisis de ligamiento han sido y siguen siendo especialmente indicados para identificar genes responsables de enfermedades monogénicas, entre las que se incluyen la enfermedades óseas caracterizadas por la presencia de anomalías en la masa ósea, tales como la osteopetrosis y displasias óseas esclerosas (29, 30). La forma clásica de realizar los estudios de ligamiento en osteoporosis implican el análisis de una serie de marcadores en zonas microsátélites, que se encuentran espaciados en intervalos de aproximadamente 10 centiMorgans, y el análisis de alelos que cosegreden con la herencia de la masa mineral ósea en familias. Recientemente, se ha avanzado en la identificación de genes responsables de enfermedades complejas. Para ello, se utilizan mapas de SNPs de mayor densidad. La desventaja de estos métodos es que poseen una baja potencia estadística a la hora de detectar genes que tienen efectos modestos sobre el rango de interés (31). Como reflejo de lo que acabamos de comentar es el hecho de que hasta la fecha, los estudios de ligamiento han sido poco exitosos a la hora de identificar genes que predispongan a osteoporosis, mientras que los estudios llevados a cabo en poblaciones aisladas han permitido identificar variantes genéticas asociadas con la misma (32).

También se han realizado estudios de ligamiento en animales de experimentación en vistas a la identificación de genes responsables de rasgos complejos y, recientemente, se han llevado a cabo estudios de este tipo en vistas a identificar loci implicados en la regulación de la masa mineral ósea (33). El análisis con microarrays ha conseguido identificar genes que se expresan de forma diferencial en modelos animales. De esta forma se identificó el gen *Alox15* en ratón que regula la masa mineral ósea (34), gracias a este avance, estudios recientes han identificado variaciones polimórficas en el homólogo humano de este gen (*Alox 12*), responsable de regular la masa mineral ósea en humanos.

GENES CANDIDATOS QUE REGULAN LA MASA MINERAL ÓSEA Y CAUSALES DE FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

Se conoce un número considerablemente alto de genes candidatos que regulan la masa mineral ósea y producen susceptibilidad a osteoporosis. La mayoría de genes se han seleccionado en base al papel que desempeñan en la regulación del metabolismo del calcio o sus funciones en las células del hueso. Sin embargo, en muchos casos no se conoce con precisión el mecanismo que subyace en la asociación de estos genes con la masa mineral ósea. Entre estos genes se encuentran los indicados en el cuadro 4.

Los más estudiados y que, probablemente, ejerzan un mayor impacto sobre la señalización de rutas del metabolismo óseo son los siguientes:

CUADRO 4
Genes candidatos en la regulación de la masa mineral ósea
y susceptibilidad a osteoporosis

Relacionados con osteoclastos	Reguladores de osteoblastos	Componentes de matriz ósea y enzimas	Citoquinas	Hormonas y receptores	Otros
CTSK	Alox12	COLIA1	IL1A	ESR1	MTHFR
CLCN7	Alox15	OC	IL1B	VDR	APOE
OPG	BMP4	HS2G	IL6	PTH:	HLA clase II
RANK	LRP5				
	LRP6		TNFR2	PTHRI	
RANKL	BMP2		TNF	CTR:	
TCIRG1	PPARG			CYP19A1	
	SOST			AR	
	TGFB1				
	CBFA1				

Nomenclatura Genes AR: androgen receptor; APOE: Apolipoproteína E; BMP2,4: Proteína morfogénica del hueso 2, 4; CBFA1: Core binding factor A1; CLCN7: Gen del canal de cloruro 7, COLIA1: Colágeno tipo 1 α I, CTR: Receptor de calcitonina; CYP19A1: aromatasa; CTSK: Catepsina K; ESR1 Receptor de estrógenos 1; HS2G: glicoproteína a HS2; IL1A Interleuquina 1 α ; IL1B Interleuquina 1 β ; IL6: Interleuquina 6; LRP5: Proteína 5 relacionada con el receptor de lipoproteínas; LRP6: Proteína 6 relacionada con el receptor de lipoproteínas; MTHFR: Metilen-tetrahidrofolato reductasa; OC: osteocalcina; OPG: Osteoprotegerina; PPARG: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma; PTH: Paratirina; PTHR: Receptor de PTH; RANK: Receptor activador de NF κ B1; RANKL: Ligando de RANK; SOST: Esclerostina; TGFB1: Transformin growth factor β 1; TNF: Tumor necrosis factor; TNFR2: receptor 2 de TNF; VDR: Receptor de vitamina D:

Catepsina K

Se ha visto que mutaciones en el gen de la Catepsina K son responsables de una enfermedad de depósito lisosomal rara denominada picnodisostosis, que es una displasia recesiva del hueso caracterizada por osteosclerosis y baja estatura (35). Sin embargo, los estudios de asociación llevados a cabo con polimorfismos de este gen no han conseguido, hasta la fecha, demostrar que exista una asociación con la densidad mineral ósea en mujeres escocesas (36).

Core Binding Factor (CBFA)

El gen CBFA, también conocido como Runx2, desempeña un papel esencial en la diferenciación de los osteoblastos, prueba de ello es que los ratones deficientes del gen carecen de huesos. La displasia cleidocraneal, que es un trastorno esquelético que se caracteriza por una estatura reducida y aplasia clavicular, es causada por mutaciones en el gen de CBFA1. Varios estudios de polimorfis-

mos localizados en zona promotora y primer exón del gen de CBFA1 llevados a cabo en población general lo han asociado con la masa ósea (37).

Canal de cloruro (CLCN7)

El gen CLCN7 codifica una proteína del canal de cloruro que se encuentra altamente expresado en osteoclastos y es esencial para la acidificación de la lacuna de resorción ósea. Mutaciones que inactivan este gen producen una osteopetrosis grave de herencia autosómica recesiva, mientras que mutaciones de cambio de aminoácido en heterocigosidad cursan con osteopetrosis autonómica dominante (30, 38). Recientemente se ha encontrado que un polimorfismo de este gen que cambia metionina por valina se encuentra asociado con la densidad mineral ósea en mujeres (25).

Esclerostina (SOST)

La esclerostina fue identificada inicialmente mediante estudios de mapeado genético como un regulador de la masa ósea en las displasias oseas escleróticas: enfermedades de van Buchem y esclerostosis. Estas dos enfermedades autosómicas recesivas son raras y se caracterizan por presentar una osteosclerosis progresiva que afecta a la mandíbula, huesos tubulares de las extremidades y cráneo. En la enfermedad de van Buchem el defecto genético se encuentra en una región reguladora del gen SOST, en cambio los defectos causales de esclerostosis se encuentran en la región codificante del gen (39). Aunque los sujetos heterocigotos portadores de alelos defectuosos en SOST son asintomáticos, presentan un aumento significativo de la masa mineral ósea, lo que indica que la haploinsuficiencia de SOST aumenta la masa ósea sin que aparentemente cause efectos adversos (40). Por otra parte, varios polimorfismos de SOST han sido asociados con la masa mineral ósea en estudios de población; sin embargo, otros estudios no han observado este tipo de asociación (41, 42). El mecanismo por el cual SOST inhibe la formación del hueso se ha postulado que es a través de la interacción con las proteínas relacionadas con el receptor de las lipoproteínas LRP5 y LRP6. Esta interacción antagoniza la señal de Wnt (43, 44). Sin embargo, otros autores proponen que el efecto inhibitorio de SOST sobre la señalización de Wnt es indirecto y está mediado a través de producción de proteínas morfogénicas del hueso (PMH) (45).

Gen del receptor de estrógenos (ESR1)

El receptor de estrógenos está codificado por el gen denominado ESR1, que es un gen candidato implicado en la regulación de la masa ósea. Un gran número de estudios han analizado diversos polimorfismos de este gen situados en una zona repetitiva (TA) del promotor y en el primer intrón en relación a la masa mineral ósea. A pesar de que los polimorfismos del intrón 1 se encuentran situa-

dos en una región conservada inter-especies, los resultados han sido inconsistentes como consecuencia del tamaño de la muestra, la inclusión de individuos de diferente edad, la situación menopáusica o el origen étnico de la población. Sin embargo, en un meta-análisis en el que se analizó uno de estos polimorfismos, XbaI, en relación con la masa mineral ósea y riesgo de fracturas óseas se observó una asociación del mismo con un menor riesgo de fracturas (46). No se conoce si estos polimorfismos del intrón 1 están en desequilibrio de unión con otro u otros que sean funcionales o bien que estos cambios son los causales de variaciones en la transcripción del gen ESR1.

*El gen la proteína relacionada con el receptor
de las lipoproteínas (LRP5)*

Las señales Wnt desempeñan un papel importante en varios procesos claves de desarrollo que incluyen la diferenciación de osteoblastos y condrocitos. La traducción de señales de Wnt implica que, tanto el LRP5 como su homólogo LRP6, forman un complejo receptor con Frizzel (FZ) que activa la actividad transcripcional de la β -catenina, que es el efector canónico de la señal Wnt (47). La ruta LRP5 se descubrió como un punto clave en la regulación de la masa ósea en dos estudios de ligamiento realizados con dos enfermedades raras: OPPS, que es un desorden hereditario recesivo caracterizado por una osteoporosis y ceguera congénita consecuencia de una opacidad vítrea (48); y el HBM que es un síndrome asintomático autonómico dominante que se caracteriza por un aumento de la densidad mineral ósea. El síndrome de HBM es consecuencia de mutaciones en heterocigosis que causan una sustitución de valina por glicina en el codón 171 (V171G) en el gen de LRP5, esta zona es la que codifica para el primer motivo β -de la proteína (49). En cambio el síndrome de OPPS se produce como consecuencia de mutaciones que producen una proteína truncada o no funcional, tales como las de cambio de aminoácido, codón de parada o cambio de pauta de lectura en homocigosis (50). Hay evidencias de que variaciones más sutiles en el gen LRP5 pueden producir también cambios en la masa mineral ósea en la población general. Varios estudios en familias han encontrado una relación entre la masa mineral ósea y/o fractura y polimorfismos en el gen LRP5. Esta asociación ha sido encontrada fundamentalmente en hombres (51-53). De todas las variantes estudiadas de LRP5, la A1330V ha sido objeto de mayor atención. El mecanismo por el cual esta variante puede afectar a la señalización del LRP5 se desconoce, pero el estudio de Róterdam demostró que hay una interacción entre este polimorfismo y otro (I1062V) situado en el gen de la LRP6 (53) y que ambos efectos son aditivos en relación a la susceptibilidad a fracturas. En definitiva, las variaciones genéticas en LRP5, y posiblemente en LRP6, desempeñan un papel importante en la regulación de la masa ósea y fracturas osteoporóticas. Otros genes candidatos potenciales que pueden estar implicados en la regulación de la masa ósea son los que intervienen en las rutas Wnt, Dkk, Frizzel Kremen y Sfrp.

El gen de TGFB1

La superfamilia de polipéptidos TGF- β controlan diversas funciones celulares que son críticas durante el proceso de desarrollo embrionario y postnatal. El gen TGFB1 es el que codifica la proteína TGF- β y es el que más atención ha despertado como regulador de la osteoporosis, ya que se ha visto que es particularmente abundante en el hueso. Estudios *in vitro* observan que ejerce efectos sobre la función tanto de los osteoblastos como de los osteoclastos (54). Mediante la unión de TGF β al homodímero del receptor tipo II (TBR2) se induce la unión del homodímero del receptor tipo I (TBR1) y se forma un complejo heterotetramero. La unión del ligando de TBR2 induce a la fosforilación de TBR1. Una vez que TBR1 se fosforila se produce la regulación de Smad2 y Smad3 los cuales forman un complejo con Smad4. Estos complejos se traslocan al núcleo, los cuales interaccionan con otros factores nucleares y también en el caso de Smad3 con secuencias específicas de DNA activando a una gran variedad de genes. La inactivación de los componentes de la ruta TGF- β producen muerte embrionaria, pero los ratones nulos de TGF- β desarrollan inflamación generalizada y descenso de la masa ósea con una importante reducción del número de osteoblastos (55). Además la inactivación de Smad3 en el ratón produce osteopenia, lo cual probablemente se deba al enlentecimiento de la diferenciación de los osteoblastos a osteocitos con la consiguiente inducción de apoptosis (56).

Diversos estudios de asociación han analizado algunos polimorfismos en la zona promotora, intrones y zona codificante del gen TGFB1 en relación a la masa mineral ósea y osteoporosis con resultados contradictorios. Sin embargo, cabe señalar que hay evidencia de que la variación genética en TGFB1 regula la masa ósea ya que en la enfermedad de Camurati-Engelmann (ECD), trastorno hereditario autosómico dominante raro causado por mutaciones en este gen, se produce hiperostosis y esclerosis que afectan fundamentalmente a los huesos largos. Las mutaciones causales de ECD actúan a través de la señalización de Smad dependiente de TGF- β (57).

Genes de las proteínas morfogenéticas del hueso (PMH)

Las proteínas morfogenéticas del hueso forman parte de la superfamilia de moléculas TGF- β . La señalización a través de PMH está regulada extracelularmente por antagonistas, tales como noggina y condrina, e intracelularmente mediante la ruta de Smad (58). Los genes que codifican PMH son candidatos de la regulación de la masa ósea. Estudios recientes indican que polimorfismos en estos genes pueden estar implicados en la susceptibilidad a la osteoporosis y cambios en la masa ósea. Se ha identificado un polimorfismo en un locus del cromosoma 20 que codifica una proteína de la serie PMH denominada BMP2 y que cambia una serina por una alalina (Ser37Ala) que se encuentra sobre-expresado en pacientes islandeses y daneses con osteoporosis (32). El mecanismo por el cual este cambio afecta a la masa ósea no se conoce. Otros polimorfismos frecuentes

situados en genes que codifican proteínas de la familia de PMH también han sido asociados a cambios en la masa ósea (59).

TCIRG1

El gen *TCIRG1* codifica la subunidad ATP6i de la bomba de protones específica de osteoclastos. Diversas mutaciones que inactivan este gen se han descrito en pacientes con osteopetrosis recesiva (60). Estudios recientes indican que algunos polimorfismos de *TCIRG1* también pueden ser responsables de forma directa o indirecta de la regulación de la masa mineral ósea en la población femenina (61). Sería deseable el identificar los mecanismos que subyacen en esta asociación y replicar los hallazgos en otras poblaciones.

Gen del receptor de vitamina D (VDR)

La vitamina D desempeña un papel fundamental en el metabolismo óseo, su forma bioactiva es la 1,25-dihidroxitamina D3. La acción de esta forma activa es mediada por un receptor específico (VDR) que regula la expresión génica mediante la formación de un heterodímero con el receptor X retinóico (RXR). Este heterodímero se une a los elementos de respuesta a vitamina D situados en las zonas promotoras de los genes diana. Mutaciones en el VDR causan un síndrome de raquitismo resistente a la vitamina D, que se caracteriza por ser una enfermedad recesiva, con alopecia, hipocalcemia, hipofosfatemia y un raquitismo grave que no responde a vitamina D ni a sus metabolitos (62). El gen VDR fue uno de los primeros genes candidatos que se estudiaron en relación a la osteoporosis. La zona polimórfica más estudiada es la zona denominada 3' del gen, en la cual se han identificado varios polimorfismos asociados relacionados con la densidad mineral en diferentes localizaciones, según un metanálisis reciente (63). El estudio más amplio llevado a cabo con polimorfismos de VDR y fenotipos asociados con osteoporosis es probablemente el denominado estudio de Róterdam. En este estudio se identificaron varios polimorfismos situados en el promotor y en la región UTR que están asociados con un aumento del riesgo de fracturas (64). Los estudios funcionales llevados a cabo con genes reporteros indican que los polimorfismos de la zona promotora del gen de VDR modifican la expresión génica; en cambio, los de la zona UTR aumentan la degradación del RNAm del gen. De esta forma, se pudo demostrar que los individuos portadores de alelos de riesgo presentaban un 48% más de fracturas que los sujetos control. Estos datos son consistentes con un modelo que indica que la combinación de haplotipos de riesgo produce un descenso en la transcripción y un aumento en la degradación del RNAm del gen VDR.

Gen del colágeno tipo I $\alpha 1$ (COL1A1)

El gen que codifica la cadena $\alpha 1$ del colágeno tipo I (COL1A1) es uno de los genes candidatos más importantes implicados en la patogenia de la osteoporosis.

Esta proteína es una de las más importantes del hueso y las mutaciones en el gen que codifica esta proteína producen el síndrome de osteogenesis imperfecta que es una enfermedad autonómica recesiva caracterizada por fragilidad ósea y reducción de la masa mineral ósea (65). Se han identificado varios polimorfismos en la región promotora y primer intrón del gen COLIA1 que están asociados con la densidad mineral ósea (66, 67). Un polimorfismo situado en el intrón1, se encuentra situado en un sitio de unión del factor de transcripción Sp1. Los estudios de funcionalidad de este polimorfismo indican que el alelo T está asociado con una aumento de la capacidad de unión de Sp1, aumento del mRNA de COLIA1 y proteína (68). Es posible que relación entre las cadenas COLIA1 y COLIA2 contribuya a un empeoramiento de fuerza y a la reducción de masa ósea en los portadores del alelo T y un subsiguiente efecto sobre la mineralización del hueso (69). Estos datos son consistentes con un meta-análisis llevado a cabo con más de 20.000 individuos en el que se observó que los sujetos homocigotos para el alelo T del polimorfismo Sp1 tenían una mayor incidencia de fracturas vertebrales que los que no tenían este cambio (57). Aparte de este polimorfismo, se ha observado que otro situado de la zona promotora del gen COLIA1, posición -1663, interacciona con el factor de transcripción NMP4 el cual desempeña un papel importante en la diferenciación de los osteoblastos. Además se ha demostrado que existe una interacción entre el polimorfismo -1663 y el situado en la posición -1997 que es responsable de la regulación de la transcripción COLIA1. Por otra parte se sabe, que el polimorfismo de -1997 es un sitio de unión de otro factor de transcripción (70).

En conclusión, no se conoce que exista relación directa entre el tipo de mutaciones del gen del GBA causales de la EG y la afectación ósea en estos pacientes. En cambio, se han identificado toda una serie de genes cuyas variantes predisponen a osteoporosis y pérdida de masa ósea que ante una situación vulnerable a este tipo de afectación como es el caso de la EG aumenta el riesgo de desarrollo de complicaciones óseas. Para poder evaluar este tipo de riesgo será necesario analizar decenas de variantes informativas en vistas a la consecución de un diagnóstico preciso. Sin embargo, todavía no se han identificado la totalidad de estas variantes y éstas no se han validado en pacientes con EG.

REFERENCIAS

1. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher Disease. In: Scriver CR, Beudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: McGraw Hill, 2001: 3635-3668.
2. Christomanou H, Aignesberger A, Linke RP. Immunochemical characterization of two activator proteins stimulating enzymic sphingomyelin degradation in vitro. Absence of one of them in a human Gaucher disease variant. Biol Chem Hoppe Seyler. 1986; 367: 879-890.
3. Sidransky E. Gaucher disease: Complexity in a "simple" disorder. Mol Gen Metab 2004; 83: 6-15.

4. Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z, Reiner O, Gelbart T, Beutler E. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: Structure and evolution. *Genomics* 1989; 4: 87-96.
5. Alfonso P, Pocoví M. Genética de la enfermedad de Gaucher. Correlación genotipo-fenotipo. En *Enfermedad de Gaucher: epidemiología, clínica, diagnóstico y terapéutica*. Editores Giraldo P, Giralto M, Perez-Calvo JI, Pocoví M. 2ª Ed. Sangre SL, 2003, pg 129-150.
6. Alfonso P, Aznarez S, Giralto M, Pocoví M, Giraldo P. Mutation analysis and genotype/phenotype relationships of Gaucher disease patients in Spain. *J Hum Genet*. 2007; 52: 391-396.
7. Grace ME, Newman KM, Scheinker V, Berg-Fussman A, Grabowski GA. Analysis of human acid β -glucosidase by site-directed mutagenesis and heterologous expression. *J Biol Chem* 1994; 269: 2283-2291.
8. Alfonso P, Rodríguez-Rey JC, Gañán A, Pérez-Calvo JI, Giralto M, Giraldo P, Pocoví M. Expression and functional characterization of mutated glucocerebrosidase alleles causing Gaucher disease in Spanish patients. *Blood Cells Mol Dis* 2004; 32: 218-225.
9. Beutler E, West C, Gelbart T. Polymorphisms in the human glucocerebrosidase gene. *Genomics* 1992; 12: 795-800.
10. Park JK, Orvisky E, Tayebi N, Kaneski C, Lamarca ME, Stubblefield BK et al. Myoclonic epilepsy in Gaucher disease: genotype-phenotype insights from a rare patient subgroup. *Pediatr Res* 2003; 53: 387-395.
11. Capablo JL, Saenz de Cabezón A, Fraile F, Alfonso P, Pocoví P, Giraldo P. Neurological evaluation of patients with Gaucher diagnosed as type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 219-222.
12. Pastores GM, Einhorn TA. Skeletal complications of Gaucher Disease: pathophysiology, evaluation, and treatment. *Seminars in Hematology* 1995; 32 (3, Suppl 1): 20-27.
13. Riancho JA, Gutierrez GE. Factores reguladores de la resorción ósea. *Rev Metab Oseo Min* 2003; 1: 51-66.
14. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM, Rushton N, Cox TM. Proinflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin 10. *Q J Med*. 1997; 90: 19-25.
15. Hollak CE, Evers L, Aerts JM, van Oers MH. Elevated level of M-CSF, sCD14 and IL8 in type I Gaucher patients. *Blood Cells Mol Dis* 1997; 23: 201-212.
16. Gueguen R, Jouanny P, Guillemin F, Kuntz C, Pourel J and Siest G. Segregation analysis and variance components analysis of bone mineral density in healthy families. *J. Bone Miner. Res.* 1995; 12: 2017-2022.
17. Arden NK and Spector TD. Genetic influences on muscle strength, lean body mass, and bone mineral density: A twin study. *J Bone Miner Res.* 1997; 12: 2076-2081.
18. Hunter D, de Lange M, Snieder H, MacGregor AJ, Swaminathan R, Thakker RV, Spector TD. Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamin D and parathyroid hormone regulation. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 371-378.
19. Snieder H, MacGregor AJ, Spector TD. Genes control the cessation of a woman's reproductive life: A twin study of hysterectomy and age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1875-1880.
20. Kelly PJ, Nguyen T, Hopper J, Pocock N, Sambrook P, Eisman J. Changes in axial bone density with age: A twin study. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 11-17.
21. Christian JC, Yu PL, Slemenda CW, Johnston CC. Heritability of bone mass: A longitudinal study in aging male twins. *Am J Hum Genet* 1989; 44: 429-433.

22. Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE, Reid DM. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 293-297.
23. Andrew T, Antoniadou L, Scurrah KJ, MacGregor AJ, Spector TD. Risk of wrist fracture in women is heritable and is influenced by genes that are largely independent of those influencing BMD. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 67-74.
24. Ralston SH, de Crombrughe B. Genetic regulation of bone mass and susceptibility to osteoporosis. *Genes Develop* 2006; 20: 2492-2506.
25. Pettersson U, Albagha OM, Mirolo M, Taranta A, Frattini A, McGuigan FE et al. Polymorphisms of the CLCN7 gene are associated with BMD in women. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1960-1967.
26. Cardon LR, Abecasis GR. Using haplotype blocks to map human complex trait loci. *Trends Genet* 2003; 19: 135-140.
27. Ioannidis JP. Genetic associations: False or true? *Trends Mol Me* 2003; 9: 135-138.
28. Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet* 2003; 33: 177-182.
29. Janssens K, Van Hul W. Molecular genetics of too much bone. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2385-2393.
30. Balemans W, Van Wesenbeeck L, Van Hul W. A clinical and molecular overview of the human osteopetroses. *Calcif Tissue Int* 2005; 77: 263-274.
31. Altmüller J, Palmer L, Fischer G, Scherb H, Wjst M. Genome wide scans of complex human diseases: True linkage is hard to find. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 936-950.
32. Stykarsdóttir U, Cazier JB, Kong A, Rolfsson O, Larsen H, Bjarnadóttir E et al. Linkage of osteoporosis to chromosome 20p12 and association to BMP2. *PLoS Biol* 2003; 1: E69.
33. Orwoll ES, Belknap JK, Klein RF. Gender specificity in the genetic determinants of peak bone mass. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1962-1971.
34. Klein RF, Allard J, Avnur Z, Nikolcheva T, Rotstein D, Carlos AS et al. Regulation of bone mass in mice by the lipoxigenase gene *Alox15*. *Science* 2004; 303: 229-232.
35. Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, Desnick RJ. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science* 1996; 273: 1236-1238.
36. Giraudeau FS, McGinnis RE, Gray IC, O'Brien EJ, Doncaster KE, Spurr NK et al. Characterization of common genetic variants in cathepsin K and testing for association with bone mineral density in a large cohort of perimenopausal women from Scotland. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 31-41.
37. Doecke JD, Day CJ, Stephens AS, Carter SL, van Daal A, Kotowicz MA et al. Association of functionally different RUNX2 P2 promoter alleles with BMD. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 265-273.
38. Kornak U, Kasper D, Bosl MR, Kaiser E, Schweizer M, Schulz A et al. Loss of the CLC-7 chloride channel leads to osteopetrosis in mice and man. *Cell* 2001; 104: 205-215.
39. Loots GG, Kneissel M, Keller H, Baptist M, Chang J, Collette NM et al. Genomic deletion of a long-range bone enhancer misregulates sclerostin in van Buchem disease. *Genome Res* 2005; 15: 928-935.
40. Gardner JC, van Bezooijen RL, Mervis B, Hamdy NA, Lowik CW, Hamersma H et al. Bone mineral density in sclerosteosis; affected individuals and gene carriers. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6392-6395.

41. Uitterlinden AG, Arp PP, Paeper BW, Charmley P, Proll S, Rivadeneira F et al. Polymorphisms in the sclerosteosis/ van Buchem disease gene (SOST) region are associated with bone mineral density in elderly whites. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 1032-1045.
42. Balemans W, Foerzler D, Parsons C, Ebeling M, Thompson A, Reid DM et al. Lack of association between the SOST gene and bone mineral density in perimenopausal women: Analysis of five polymorphisms. *Bone* 2002; 31: 515-519.
43. Li X, Zhang Y, Kang H, Liu W, Liu P, Zhang J, Harris SE, Wu D. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 2005; 280: 19883-19887.
44. Semenov M, Tamai K, He X. SOST is a ligand for LRP5/LRP6 and a Wnt signaling inhibitor. *J Biol Chem* 2005; 280: 26770-26775.
45. Winkler DG, Sutherland MS, Ojala E, Turcott E, Geoghegan JC, Shpекtor D et al. Sclerostin inhibition of Wnt-3a-induced C3H10T1/2 cell differentiation is indirect and mediated by bone morphogenetic proteins. *J Biol Chem* 2005; 280: 2498-2502.
46. Ioannidis JP, Stavrou I, Trikalinos TA, Zois C, Brandi ML, Gennari L et al. Association of polymorphisms of the estrogen receptor a gene with bone mineral density and fracture risk in women: A meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 2048-2060.
47. Cong F, Schweizer L, Varmus H. Wnt signals across the plasma membrane to activate the b-catenin pathway by forming oligomers containing its receptors, Frizzled and LRP. *Development* 2004; 131: 5103-5115.
48. Gong Y, Vikkula M, Boon L, Lui J, Beighton P, Ramesar R et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome, a disorder affecting skeletal strength and vision, is assigned to chromosome region 11q12-13. *Am J Hum Genet.* 1998; 1996: 146-151.
49. Van Wesenbeeck L, Cleiren E, Gram J, Beals RK, Benichou O, Scopelliti D et al. Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 763-771.
50. Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, Reginato AM et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001; 107: 513-523.
51. Ferrari SL, Deutsch S, Choudhury U, Chevalley T, Bonjour JP, Dermitzakis ET et al. Polymorphisms in the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) gene are associated with variation in vertebral bone mass, vertebral bone size, and stature in whites. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 866-875.
52. Urano T, Shiraki M, Ezura Y, Fujita M, Sekine E, Hoshino S et al. Association of a single-nucleotide polymorphism in low density lipoprotein receptor-related protein 5 gene with bone mineral density. *J Bone Miner Metab* 2004; 22: 341-345.
53. Van Meurs JB, Rivadeneira F, Jhamai M, Hugens W, Hofman A, van Leeuwen JP et al. Common genetic variation of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 and 6 genes determines fracture risk in elderly white men. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 141-150.
54. Massagué J, Chen YG. Controlling TGF-beta signaling. *Genes Dev* 2000; 14: 627-644.
55. Geiser AG, Zeng QQ, Sato M, Helvering LM, Hirano T, Turner CH. Decreased bone mass and bone elasticity in mice lacking the transforming growth factor-1 gene. *Bone* 1998; 23: 87-93.
56. Borton AJ, Frederick JP, Datto MB, Wang XF, Weinstein RS. The loss of Smad3 results in a lower rate of bone formation and osteopenia through dysregulation of osteoblast differentiation and apoptosis. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1754-1764.

57. Ralston SH, Uitterlinden AG, Brandi ML, Balcels S, Langdahl BL, Lips P et al. Large-scale evidence for the effect of the COL1A1 Sp1 polymorphism on osteoporosis outcomes: The GENOMOS study. *PLoS Med* 2006; 3: 515-522.
58. Cao X, Chen D. The BMP signaling and in vivo bone formation. *Gene* 2005; 357: 1-8.
59. Ramesh BL, Wilson SG, Dick IM, Islam FM, Devine A, Prince RL. Bone mass effects of a BMP4 gene polymorphism in postmenopausal women. *Bone* 2005; 36: 555-561.
60. Frattini A, Orchard PJ, Sobacchi C, Giliani S, Abinun M, Mattsson JP et al. Defects in TCIRG1 subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. *Nat Genet* 2000; 25: 343-346.
61. Sobacchi C, Vezzoni P, Reid DM, McGuigan FE, Frattini A, Mirolo M et al. Association between a polymorphism affecting an AP1 binding site in the promoter of the TCIRG1 gene and bone mass in women. *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 35-41.
62. Kristjansson K, Rut AR, Hewison M, O'Riordan JL, Hughes MR. Two mutations in the hormone binding domain of the vitamin D receptor cause tissue resistance to 1,25 dihydroxyvitamin D3. *J Clin Invest* 1993; 92: 12-16.
63. Thakkinstian A, D'Este C, Eisman J, Nguyen T, Attia J. Meta-analysis of molecular association studies: Vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study. *J Bone Miner Res* 2004; 9: 419-428.
64. Fang Y, van Meurs JB, d'Alesio A, Jhamai M, Zhao H, Rivadeneira F et al. Promoter and 3'-untranslated-region haplotypes in the vitamin D receptor gene predispose to osteoporotic fracture: The Rotterdam study. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 807-823.
65. Boyde A, Travers R, Glorieux FH, Jones SJ. The mineralization density of iliac crest bone from children with osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 185-190.
66. Grant SF, Reid DM, Blake G, Herd R, Fogelman I, Ralston SH. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 site in the collagen type I $\alpha 1$ gene. *Nat Genet* 1996; 14: 203-205.
67. García-Giralt N, Nogués X, Enjuanes A, Puig J, Mellibovsky L, Bay-Jensen A et al. Two new single nucleotide polymorphisms in the COL1A1 upstream regulatory region and their relationship with bone mineral density. *J Bone Miner Res*. 2002; 17: 384-393.
68. Mann V, Hobson EE, Li B, Stewart TL, Grant SF, Robins SP et al. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest* 2001; 107: 899-907.
69. Stewart TL, Roschger P, Misof BM, Mann V, Fratzl P, Klaushofer K et al. Association of COL1A1 Sp1 alleles with defective bone nodule formation in vitro and abnormal bone mineralization in vivo. *Calcif Tissue Int* 2005; 77: 113-118.
70. García-Giralt N, Enjuanes A, Bustamante M, Mellibovsky L, Nogués X, Carreras R et al. In vitro functional assay of alleles and haplotypes of two COL1A1-promoter SNPs. *Bone* 2005; 36: 902-908.

Procesos metabólicos que intervienen en la patología ósea en la enfermedad de Gaucher

L. VILAGELIU, D. GRINBERG

*Departament de Genètica, Facultat de Biologia
Universitat de Barcelona, CIBERER, IBUB*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Gaucher (EG) está causada por déficit de la enzima lisosomal beta glucocerebrosidasa que produce un acúmulo de glucocerebrósido predominantemente en el hígado, el bazo y en la médula ósea (1). Las manifestaciones clínicas de la EG son muy heterogéneas. Se han descrito tres tipos clínicos según la ausencia (tipo I) o presencia y gravedad (tipos II y III) de implicación neurológica. Uno de los síntomas más variable es la enfermedad ósea, tanto en el tipo I como en el tipo III, y no se ha podido establecer una correlación entre la implicación ósea y la visceral y hematológica (2).

Las manifestaciones osteo-articulares se encuentran a menudo entre los primeros síntomas y contribuyen de manera considerable a la morbilidad y minusvalía asociada a la enfermedad de Gaucher.

Se han descrito más de 200 mutaciones en el gen GBA como responsables de la EG (3), sin embargo las relaciones genotipo-fenotipo sólo se han descrito para algunos síntomas (como presencia o ausencia de neuronopatía o calcificación de la aorta), pero no se han descrito genotipos que puedan predecir la enfermedad ósea.

SÍNTOMAS ESQUELÉTICOS EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Los síntomas esqueléticos en la EG son variados. Pueden limitarse a un fallo asintomático del remodelado óseo (deformidad en forma de matraz de Erlenmeyer), pero también pueden incluir infartos medulares y córticocancellosos, fracturas vertebrales, osteonecrosis de las cabezas femoral y humeral y colapso vertebral (2).

La deformidad en forma de matraz de Erlenmeyer está presente en el 80% de los pacientes (4). Ocurre en la parte distal del fémur o en la parte proximal de la tibia (figura 1).

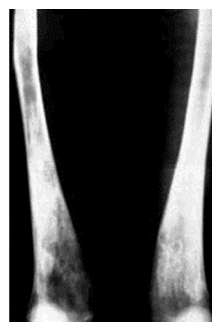


Figura 1.— Deformidad en forma de matraz de Erlenmeyer.

La osteonecrosis es la lesión ósea más típica de la enfermedad de Gaucher. Se han descrito dos patrones diferentes para esta lesión. Uno afecta la médula ósea y es normalmente asintomático. El otro se caracteriza por necrosis en distintos sitios del húmero, del fémur, y/o de la tibia. Frecuentemente las necrosis ocurren en múltiples sitios. Es común que cursen conjuntamente con dolor agudo (crisis óseas), con evidencia de inflamación y con fiebre, sugiriendo la existencia de una infección. Los síntomas pueden durar unos pocos días o unas pocas semanas. Cuando las lesiones ya están establecidas, mediante radiografías se pueden observar infartos óseos o necrosis avascular.

Otro tema importante lo constituyen las infecciones osteoarticulares. Los pacientes de Gaucher tienen un elevado riesgo de padecer osteomielitis. Lo que ocurre es que los síntomas pueden confundirse con los de las crisis óseas. Es probable que por esta confusión diagnóstica la osteomielitis sea mucho más frecuente de lo que se supone. Un problema adicional es el riesgo de infección que implica una biopsia ósea diagnóstica, por lo que deben ser evitadas. Los microorganismos responsables pueden ser atípicos, frecuentemente anaerobios (4).

Otras manifestaciones esqueléticas son las erosiones en los huesos largos, sobre todo fémur y tibia. Como complicaciones clásicas, hay que mencionar las fracturas vertebrales y las de los huesos de brazos y piernas. Los pacientes con la enfermedad de Gaucher de tipo I tienen una densidad mineral ósea (DMO) disminuida. Esta disminución correlaciona con la gravedad de los síntomas clínicos. Pastores y colaboradores (5) presentaron resultados que sugerían una asociación del genotipo N370S/84GG con la baja densidad mineral ósea. Se intentó estudiar marcadores del remodelado óseo en relación con la enfermedad de Gaucher pero los resultados fueron contradictorios. En un estudio se describió un aumento de marcadores de resorción ósea (piridinolina y desoxipiridinolina urinarias) y un descenso en los marcadores de formación ósea (osteocalcina y fosfatasa alcalina ósea) (6), mientras que otro estudio encontró un descenso tanto de un marcador de resorción (niveles séricos del telopéptido carboxi-terminal del colágeno, CTX) como de uno de formación ósea (osteocalcina) (7). Un tercer estudio demostró un descenso del marcador de formación ósea propéptido carboxi-terminal del colágeno de tipo I (PICP) con niveles normales de osteocalcina y niveles aumentados del marcador de resorción telopéptido carboxiterminal del colágeno I (ICTP) (8). En un estudio reciente con 173 pacientes, no se encontraron diferencias en los niveles de osteoprotegerina entre pacientes y controles (9).

Existen pocos datos sobre la epidemiología de las fracturas en la enfermedad de Gaucher, y poco se sabe sobre la relación entre las fracturas y la baja DMO. En el Registro Internacional de Gaucher, 108 de los 706 pacientes tienen fracturas (15%), mientras que el 42% de los pacientes (300) tienen osteopenia (10).

Se desconocen los detalles patofisiológicos de la afectación ósea en la enfermedad de Gaucher. Se cree que las bases de las complicaciones óseas es la infiltración de células de Gaucher en el hueso y en la médula ósea (11). Una hipótesis es que la expansión de la médula como resultado de la infiltración por parte de las

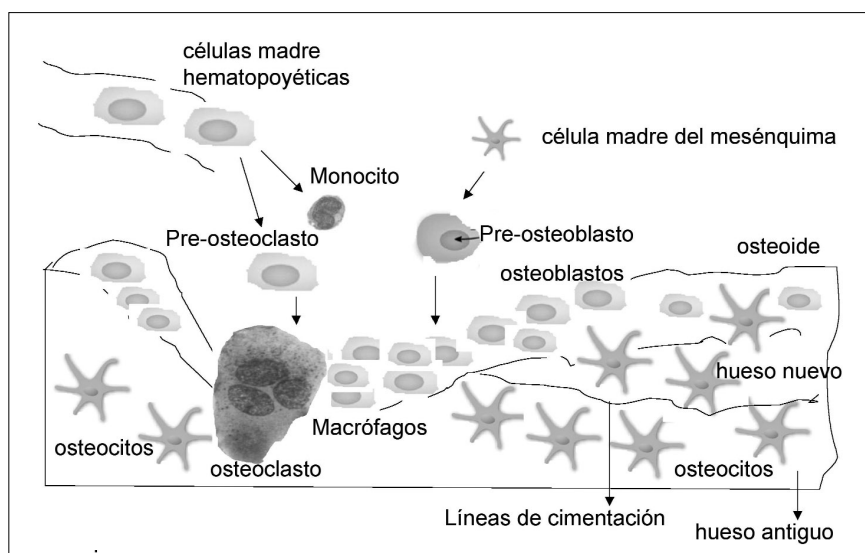


Figura 2.- Disposición y funciones de las células óseas.

células de Gaucher puede causar una oclusión vascular y compresión, y aumentar la presión interna del hueso, pero no hay datos directos al respecto. Además, no todas las complicaciones óseas se deben a infartos causados por las células de Gaucher.

OSTEOBLASTOS, OSTEOCLASTOS Y OSTEOPOROSIS

Uno de los mecanismos propuestos para la patología esquelética en la enfermedad de Gaucher es que las células de Gaucher interfieren con el funcionamiento correcto de los osteoblastos y los osteoclastos a través de factores paracrin, tales como citoquinas y enzimas lisosómicas.

Los osteoblastos son las células formadoras de hueso. Se originan a partir de células madre mesenquimales (de la médula ósea) que proliferan y se diferencian a pre-osteoblastos. Forman una estructura epitelial sobre la superficie de la matriz orgánica del hueso denominada osteoide, que posteriormente será calcificada durante la mineralización. Los osteoblastos sintetizan los precursores colagénicos de la matriz orgánica y regulan el proceso de mineralización. También producen osteocalcina y proteoglicanos, y son muy ricos en fosfatasa alcalina. Las hormonas, los factores de crecimiento, la actividad física y otros estímulos actúan sobre el hueso a través principalmente de los osteoblastos. Al final de la producción de

la matriz ósea y la deposición de los iones minerales, los osteoblastos se convierten en células de revestimiento (*«flat lining cells»*) u osteocitos.

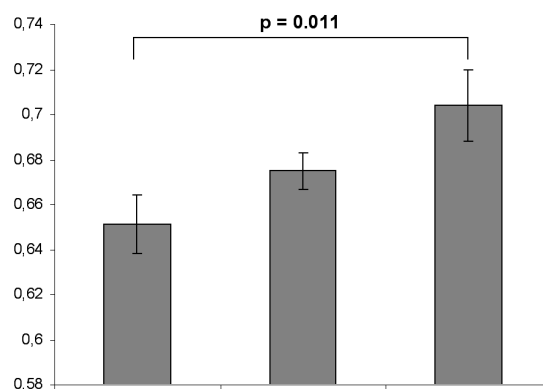
Los osteoclastos son células gigantes multinucleadas encargadas de la resorción del hueso. Se originan a partir de las células madre hematopoyéticas y se encuentran en contacto con la superficie mineralizada del hueso en unas cavidades denominadas lagunas de Howship. El mecanismo de resorción ósea involucra la secreción de iones hidrógeno que disuelven los minerales del hueso y enzimas proteolíticas, sobre todo colagenasas y catepsinas, que destruyen la matriz orgánica que ha quedado expuesta; de esta manera se liberan los minerales que contribuyen a la homeostasis del calcio y del fósforo. La figura 2 muestra la disposición y las funciones de las células óseas.

Cuando ocurre un desequilibrio entre las funciones de osteoblastos y osteoclastos se produce un aumento o una disminución de la masa ósea (generalmente medida como DMO). La baja DMO se conoce como osteopenia cuando se encuentra entre 1 y 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media de una mujer joven y osteoporosis cuando este valor está por debajo de las 2,5 desviaciones estándar.

Si bien parece claro que la osteoporosis tiene un importante componente genético, no se conocen con seguridad los genes responsables de dicha patología. Se han descrito diversas asociaciones entre variantes genéticas y la DMO o el riesgo de fractura. Los principales genes estudiados han sido el del colágeno de tipo I, el del receptor de estrógenos y el del receptor de vitamina D. Muchas veces, resultados positivos en un estudio han dado un resultado totalmente negativo al intentar reproducirlos. Para lograr valores significativos se ha tenido que recurrir a meta-análisis con un gran tamaño muestral. Nuestro grupo ha identificado polimorfismos nuevos asociados a la patología en genes como el *COL1A1* (12, 13) o el gen que codifica la aromatasa (14) y ha participado en un consorcio europeo en el que se analizaron variantes en los genes del receptor de estrógenos (15), del colágeno de tipo I (16) y del receptor de vitamina D (17), entre otros.

POSIBLES MECANISMOS DE LA PATOLOGÍA ÓSEA EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Entre las citoquinas que pueden afectar el correcto funcionamiento de las células óseas en la enfermedad de Gaucher se encuentran la interleuquina 1 (IL-1), la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF) (11). Estas citoquinas son producidas por los monocitos y los macrófagos (y por otras células) y estimulan la actividad de los osteoclastos indirectamente, a través de efectos sobre los osteoblastos. Estas sustancias han sido asociadas a enfermedades óseas caracterizadas por inflamación, resorción ósea y lesiones líticas. Por ejemplo, el TNF-alfa ha sido asociado a artritis reumatoide (18) y artrosis (19). La IL-1 ha sido implicada en artritis reumatoide (20), artrosis (21) y mieloma múltiple (22). También se ha descrito la asociación de IL-6 con mieloma múltiple (23) y osteoporosis postme-



Haplogenotipo	T-G/_	C-G/C-G o C-G/C-A	C-A/C-A
-1435 C/T	T_	CC	CC
-208 G/A	G_	G_	AA
N (%)	54 (23%)	140 (60%)	40 (17%)

Figura 3.— Valor de la media ajustada de DMO de cuello de fémur (FN BMD) para las tres categorías haplogenotípicas indicadas en la tabla inferior. La comparación entre los grupos extremos dio una diferencia significativa (Ancova, $P = 0,011$).

Adaptada de Bustamante et al (2007).

nopáusica (24). Nuestro grupo ha descrito por primera vez la asociación entre polimorfismos del gen del receptor de IL-6 (*IL6R*) y la densidad mineral ósea (25). En concreto, encontramos que los polimorfismos -1455C/T ($p = 0.011$, con un modelo de herencia dominante) y -208G/A ($p = 0.025$, con un modelo de herencia recesiva) estaban asociados a la DMO femoral, y que el polimorfismo Asp358Ala ($p = 0.038$, con un modelo de herencia recesiva) estaba asociado a la DMO lumbar. Para los polimorfismos del promotor, fuimos capaces de identificar dos grupos de individuos, definidos por sus haplogenotipos, que tenían niveles de DMO inferiores o superiores a la media (figura 3). Los individuos con al menos una copia del alelo -1435T y al menos una copia del alelo -208G, que representan un 23% de la población analizada, tenían una DMO significativamente inferior al valor medio. En cambio, los individuos homocigotos para la variante -1435C y también homocigotos para -208A, que representa un 17%, tenían una DMO superior a la media.

Existen datos que sugieren que estas citoquinas están aumentadas en los pacientes con la enfermedad de Gaucher, pero hay resultados contradictorios. En un estudio se observó que tanto la IL-1b como la IL-6 y el TNF- α estaban elevado en el suero de los pacientes de Gaucher (26), pero en otro sólo se observó el

aumento de IL-6 mientras que las otras dos citoquinas tenían niveles normales (27). Aumentando la disparidad de resultados, otro estudio encontró que los niveles de IL-6 y TNF- α eran normales en los pacientes de Gaucher (28). Muy recientemente, Yoshino y colaboradores (29) encontraron los niveles de IL-18 y TGF- β 1 aumentados tanto en pacientes con el tipo I como con el tipo III de la enfermedad. Llegan a la conclusión que IL-18 y el factor estimulador de colonias (CSF) de macrófagos y monocitos están asociados con la enfermedad ósea en enfermos de Gaucher.

Altarescu y colaboradores (30) intentaron averiguar si el polimorfismo -174 G/C del promotor del gen de la IL-6 podía estar asociado con la patología ósea en la enfermedad de Gaucher, con la DMO o con la gravedad de los síntomas. A pesar de que el reducido tamaño muestral no permite sacar conclusiones firmes, los datos parecen indicar que el genotipo C/C está asociado con síntomas más leves de la enfermedad de Gaucher. Sin embargo, no detectan ninguna asociación con fenotipos óseos.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Poco se ha avanzado en los últimos años en relación a la comprensión de los procesos metabólicos que intervienen en la enfermedad ósea de Gaucher. La disponibilidad de nuevos modelos animales, tales como el ratón knock-out condicional para el gen de la glucocerebrosidasa (37), pueden ser de gran utilidad para futuros estudios. Alternativamente, se podrían realizar estudios de los efectos que distintas variantes génicas puedan tener sobre la patología ósea en la enfermedad de Gaucher. Esto requeriría el esfuerzo conjunto de distintos grupos de investigación para poder llegar a un tamaño muestral suficiente como para detectar los efectos, seguramente limitados, de los polimorfismos a estudiar. Entre los distintos genes candidatos están muchos de los mencionados más arriba, u otros como los genes LRP5, osterix, RUNX2 y otros que están adquiriendo gran relevancia en otras patologías óseas.

REFERENCIAS

1. Beutler E, Grabowski GA, Gaucher disease. En: Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, Valle D, Kinzler KW, Volgstein B, editores. The metabolic and molecular bases of inherited disease. (8ª ed.) vol. New York: McGraw-Hill, 2001; 3635-3668.
2. Elstein D, Itzchaki M, Mankin HJ. Skeletal involvement in Gaucher's disease. Clin Haematol 1997; 10: 793-816.
3. Beutler E, Gelbart T, Scott CR. Hematologically important mutations: Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 2005; 35: 355-364.
4. Guggenbuhl P, Grosbois B, Chalès G. Gaucher disease. Joint Bone Spine 2008 (in press).
5. Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in Type 1 Gaucher disease. J Bone Miner Res 1996; 11: 1801-1807.

6. Fiore CE, Barone R, Pennisi P, Pavone V, Riccobene S. Bone ultrasonometry, bone density, and turnover markers in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Metab* 2002; 20: 34-38.
7. Drugan C, Jebeleanu G, Grigorescu-Sido P, Caillaud C, Craciun AM. Biochemical markers of bone turnover as tools in the evaluation of skeletal involvement in patients with type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28: 13-20.
8. Ciana G, Martini C, Leopaldi A, Tamaro G, Katouzian F, Ronfani L, Bembi B. Bone marker alterations in patients with type 1 Gaucher disease. *Calcif Tissue Int* 2003; 72: 185-189.
9. Magal I, Lebel E, Altarescu G, Itzhaki M, Rudensky B, Foldes AJ, Zimran A, Elstein D. Serum levels of osteoprotegerin and osteoprotegerin polymorphisms in Gaucher disease. *Br J Haematol* 2006; 133: 93-7.
10. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2835-2843.
11. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol* 2002; 75 Suppl 1: A2-12.
12. García-Giralt N, Nogués X, Enjuanes A, Puig J, Mellibovsky L, Bay-Jensen A et al. Two new single-nucleotide polymorphisms in the COL1A1 upstream regulatory region and their relationship to bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 384-393.
13. García-Giralt N, Enjuanes A, Bustamante M, Mellibovsky L, Nogués X, Carreras R et al. In vitro functional assay of alleles and haplotypes of two COL1A1-promoter SNPs. *Bone*. 2005; 36: 902-908.
14. Enjuanes A, García-Giralt N, Supervía A, Nogués X, Ruiz-Gaspà S, Bustamante M et al. A new SNP in a negative regulatory region of the CYP19A1 gene is associated with lumbar spine BMD in postmenopausal women. *Bone*. 2006; 38: 738-743.
15. Ioannidis JP, Ralston SH, Bennett ST, Brandi ML, Grinberg D, Karassa FB et al. Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes. *JAMA* 2004; 292: 2105-2114.
16. Ralston SH, Uitterlinden AG, Brandi ML, Balcells S, Langdahl BL, Lips P et al. Large-scale evidence for the effect of the COL1A1 Sp1 polymorphism on osteoporosis outcomes: the GENOMOS study. *PLoS Med* 2006; 3:e90.
17. Uitterlinden AG, Ralston SH, Brandi ML, Carey AH, Grinberg D, Langdahl BL et al. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2006; 145: 255-64.
18. Emery P, Gabay C, Kraan M, Gomez-Reino J. Evidence-based review of biologic markers as indicators of disease progression and remission in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007; 27: 793-806.
19. Shi Q, Benderdour M, Lavigne P, Ranger P, Fernandes JC. Evidence for two distinct pathways in TNFalpha-induced membrane and soluble forms of ICAM-1 in human osteoblast-like cells isolated from osteoarthritic patients. *Osteoarthr Cartilage* 2007; 15: 300-308.
20. Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, Taylor JJ. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol*. 2007; 149: 217-225.
21. Jacques C, Gosset M, Berenbaum F, Gabay C. The role of IL-1 and IL-1Ra in joint inflammation and cartilage degradation. *Vitam Horm*. 2006; 74: 371-403.

22. Lust JA, Donovan KA. The role of interleukin-1 beta in the pathogenesis of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13: 1117-1125.
23. Ishikawa H, Tsuyama N, Kawano MM. Interleukin-6-induced proliferation of human myeloma cells associated with CD45 molecules. *Int J Hematol* 2003; 78: 95-105.
24. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, Woitge H, Seibel MJ, Ziegler R, Pfeilschifter J. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86: 2032-2042.
25. Bustamante M, Nogués X, Mellibovsky L, Agueda L, Jurado S, Cáceres E et al. Polymorphisms in the interleukin-6 receptor gene are associated with bone mineral density and body mass index in Spanish postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 677-684.
26. Barak V, Acker M, Nisman B, Kalickman I, Abrahamov A, Zimran A, Yatziv S. Cytokines in Gaucher's disease. *Eur Cytokine Netw* 1999; 10: 205-210.
27. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM, Rushton N, Cox TM. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *QJM* 1997; 90: 19-25.
28. Hollak CE, Evers L, Aerts JM, van Oers MH. Elevated levels of M-CSF, sCD14 and IL8 in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 1997; 23: 201-12.
29. Yoshino M, Watanabe Y, Tokunaga Y, Harada E, Fujii C, Numata S et al. Roles of specific cytokines in bone remodeling and hematopoiesis in Gaucher disease. *Pediatr Int* 2007; 49: 959-965.
30. Altarescu G, Phillips M, Foldes AJ, Elstein D, Zimran A, Mates M. The interleukin-6 promoter polymorphism in Gaucher disease: a new modifier gene? *QJM* 2003; 96: 575-578.
31. Beck M. New therapeutic options for lysosomal storage disorders: enzyme replacement, small molecules and gene therapy. *Hum Genet* 2007; 121: 1-22.
32. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002; 113: 112-119.
33. Ciana G, Addobbati R, Tamaro G, Leopaldi A, Nevyjel M, Ronfani L et al. Gaucher disease and bone: laboratory and skeletal mineral density variations during a long period of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 723-732.
34. Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, Weinreb NJ. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet* 2007; 71: 205-211.
35. Wraith JE. Limitations of enzyme replacement therapy: current and future. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 442-447.
36. Lamghari M, Barrias CC, Sá Miranda C, Barbosa MA. Recombinant glucocerebrosidase uptake by Gaucher disease human osteoblast culture model. *Blood Cells Mol Dis* 2005; 35: 348-354.
37. Sinclair GB, Jevon G, Colobong KE, Randall DR, Choy FY, Clarke LA. Generation of a conditional knockout of murine glucocerebrosidase: utility for the study of Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2007; 90: 148-156.

Enfermedad de Gaucher: Diagnóstico por imagen de la afectación ósea e indicadores de respuesta y de tratamiento ortopédico

M. ROCA ESPIAU

Diagnóstico Médico. CIBERER, I+CS. Zaragoza

A. LACLÉRIGA GIMÉNEZ

Cirugía Ortopédica y Traumatología. Centro Médico Quercus Vital. Zaragoza

La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad genética de depósito lisosomal, cuya incidencia en población no judía se estima en 1,5 casos por 100.000 habitantes, por lo que se clasifica dentro del grupo de enfermedades raras.

La EG está producida por defecto de la enzima beta-glucocerebrosidasa, debido a la presencia de mutaciones en el gen que codifica a esta enzima, lo que produce un almacenamiento intralisosomal de glucocerebrósido en las células del sistema reticuloendotelial, dando lugar a las características células de Gaucher. Es la enfermedad lisosomal por depósito más frecuente y en el tipo 1 existe afectación ósea y visceral de curso crónico (1).

La afectación esquelética es la mayor causa de morbilidad en estos pacientes, el 80% presenta algún grado de alteración ósea, que nunca se resuelve espontáneamente (2).

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos de la afectación ósea no se conocen totalmente, pero son el resultado de la infiltración del espacio medular óseo por las células de Gaucher. Este fenómeno causa obstrucción mecánica, comprometiendo el aporte vascular al hueso, provocando fenómenos de necrosis, hemorragia y aumento de presión trabecular (3, 4).

La pérdida de hueso debida al remplazamiento por células de Gaucher provoca osteopenia. Además, las células de Gaucher inducen la secreción de citoquinas que aumentan la activación de los osteoclastos con reabsorción ósea secundaria (5, 6).

La progresiva infiltración de la médula ósea por las células de Gaucher sustituye los adipocitos y las células hematopoyéticas y cambia el contenido graso de la médula ósea.

Resumiendo la fisiopatología de la afectación ósea en la EG, podemos decir que existen mecanismos directos e indirectos que influyen en su génesis.

Los mecanismos directos incluyen la siembra de células de Gaucher en la médula ósea, dentro del hueso trabecular, la eliminación de precursores osteo-

CUADRO I:
**Mecanismos etiológicos de la afectación ósea
en la enfermedad de Gaucher**

1. Progresiva acumulación de flucocerebrósido.
2. Secreción de citoquinas.
3. Desplazamiento de adipocitos y elementos hematopoyéticos en la médula ósea.
4. Depleción de precursores de osteoblastos y osteoclastos.
5. Aumento de presión intraósea.

blásticos y osteoclásticos, el aumento de presión dentro del hueso y/o la interferencia con el aporte vascular.

Entre los mecanismos indirectos se incluye la secreción de tóxicos y/o enzimas estimulantes de la reabsorción, por parte de las células de Gaucher (7) (cuadro I).

**ALTERACIONES ESQUELÉTICAS
EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER**

Las manifestaciones esqueléticas incluyen: fallo de remodelación ósea, pérdida ósea (osteopenia) localizada y difusa, aumento focal de formación ósea (osteoesclerosis) y necrosis cortical y medular (2).

1. El fallo en la remodelación ósea se manifiesta por la clásica deformidad en **matraz de Erlenmeyer**, que ocurre en el 80% de los pacientes y se caracteriza por ensanchamiento metafiso-diafisario femoral. Es generalmente bilateral y debido a defecto en la actividad osteoclástica durante la fase de remodelación del esqueleto en crecimiento (figura 1).

2. **Osteopenia**. Los pacientes con enfermedad de Gaucher tienen menor masa ósea que las personas sanas de su misma edad. En zonas localizadas pueden observarse áreas de osteolisis en Rx simple, un cortex adelgazado de forma difusa y pérdida de hueso trabecular, todo ello incrementa el riesgo de fractura (figura 2).

3. La **osteoesclerosis** refleja el aumento de actividad osteoclástica y osteoblástica sobre un proceso inflamatorio o una crisis ósea (fenómenos isquémicos localizados, con clínica de dolor y fiebre).

Otras veces corresponde a calcificaciones distróficas sobre zonas de necrosis ósea establecida. En todos los casos provoca aumento de densidad en la cavidad medular, visible en Rx simple (figura 3).

4. La **osteonecrosis** refleja la muerte del hueso secundaria a isquemia. Es la complicación más incapacitante en la EG. Puede afectar a la cabeza femoral, pero también al húmero proximal y cuerpos vertebrales (figura 4).

Para la adecuada valoración de la enfermedad ósea en los pacientes afectados de EG, es preciso diferenciar el continente (trabéculas y cortical ósea), del contenido (medula ósea).



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



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

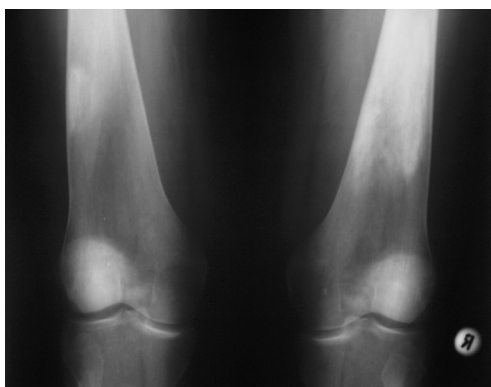
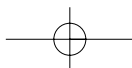


Figura 3.- Rx simple de rodillas.
Deformidad en matraz bilateral con áreas escleróticas en ambas diáfisis.



Figura 4.- Rx simple de Hombro.
Osteonecrosis con artropatía degenerativa gleno-humeral secundaria.



En **radiología simple** se analiza la arquitectura ósea y se observa el hueso cortical y trabecular, con variaciones de osteolisis y osteoesclerosis, y adelgazamiento trabecular y cortical, que resulta medible.

Según las manifestaciones óseas en Rx simple (8, 9) se puede identificar la enfermedad como focal, localizada y osteopenia generalizada.

La enfermedad focal corresponde a fenómenos de osteonecrosis y osteoesclerosis. Se caracteriza por infartos causados por las células de Gaucher, trombosis y procesos inflamatorios.

La enfermedad localizada incluye adelgazamiento cortical y deformidad de huesos largos. Este proceso ocurre en áreas adyacentes a la infiltración medular.

La osteopenia generalizada se cree producida por altas tasas de reabsorción ósea y bajas de formación. La desmineralización progresa con la edad y se correlaciona con la severidad de la enfermedad (10).

Resulta imprescindible valorar la repercusión que esta infiltración medular por las células de Gaucher provoca sobre las trabéculas óseas, bien de forma directa o indirecta, según se ha expuesto en los mecanismos fisiopatológicos. Esto se realiza mediante la densitometría ósea.

La osteoporosis es una enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida, que predispone al riesgo de fractura, según definición en la conferencia consenso de National Institutes of Health (11). La resistencia ósea está relacionada con la densidad y la calidad del hueso.

La densidad está determinada por la cantidad máxima de masa ósea alcanzada en la juventud y la magnitud de las pérdidas tras cambios hormonales, enfermedades, vejez, etc.

La calidad depende de la arquitectura, del recambio óseo, de la acumulación de microlesiones y de la mineralización (12).

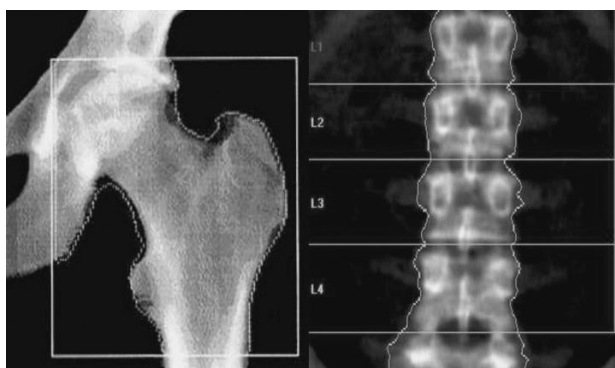


Figura 5.— Mediciones en vértebras y cuello femoral para estudio DEXA.

Densitometría ósea. La absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA) permite hacer mediciones del esqueleto axial. Como se expuso en el capítulo 3, el cálculo de la radiación absorbida por el tejido óseo y los tejidos blandos permite conocer el contenido mineral de los huesos estudiados (figura 5).

La cantidad de radiación absorbida depende solamente de la cantidad de tejido mineral presente en el hueso, pero no de la ultraestructura del hueso.

En DEXA, los resultados de las determinaciones DMO se expresan en densidad de área (gr/cm^2), que se define como la masa ósea mineral por unidad de área. La DMO no proporciona información sobre la calidad ósea.

La densitometría por ultrasonidos mide la cantidad de energía mecánica transmitida por el hueso situado entre una fuente emisora y una receptora, y la velocidad de transmisión.

Este sistema no mide realmente la cantidad de calcio que tiene el hueso, sino la capacidad del hueso para transmitir energía mecánica (13, 14, 15). El hueso sano tiene que ser capaz de transmitir energía mecánica sin deteriorarse. Cuanto mejor sea la estructura trabecular del hueso, mayor será la capacidad para transmitir fuerzas.

Entre las manifestaciones esqueléticas de la enfermedad de Gaucher explicadas en el apartado anterior se encuentra la osteopenia.

La osteopenia progresa con la edad y se correlaciona con la severidad de la enfermedad.

Existen estudios documentados de la valoración de la BMD (bone mineral density) con DEXA, en pacientes con enfermedad de Gaucher (9, 16). Hasta hace poco era la única técnica utilizada, pero las peculiaridades de la fisiopatología en la EG parecen facilitar el uso de los ultrasonidos.

Con DEXA se realiza una valoración de hueso cortical en cuello femoral o trabecular en cuerpos vertebrales, o ambas. Los fenómenos de necrosis vertebral con aplastamientos y aposición ósea ligada a artropatía degenerativa, dificultan la correcta estimación.

En pacientes con EG aparece una correlación negativa entre edad y densidad de cuerpos vertebrales, o una disminución de la densidad ósea en estos pacientes respecto a la correspondiente para su edad y sexo, según estudios efectuados (9).

La falta de uniformidad en la afectación ósea y la prevalencia de infartos y colapsos vertebrales puede falsear la densidad ósea debido al componente esclerótico. Asimismo la necesidad de sustituciones protésicas en cabezas femorales, derivadas de osteonecrosis precoz impide la realización de la medición.

Es por todo ello que ha empezado a utilizarse la medición cuantitativa por ultrasonidos, proporcionando no solamente información sobre la densidad ósea, sino también sobre la microarquitectura y elasticidad (17). Parece comprensible que la densitometría por ultrasonidos proporcionaría información sobre las propiedades estructurales del hueso, que no son obtenidas en BMD. En particular las variables ultrasónicas como el BUA, depende más de la geometría esquelética (microarquitectura, porosidad, conectividad), que de la calcificación ósea. Es

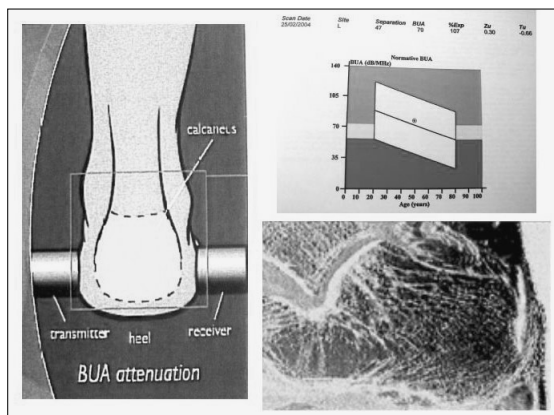


Figura 6. Corte anatómico de hueso calcáneo y esquemas del estudio y valores obtenidos por densitometría ultrasónica.

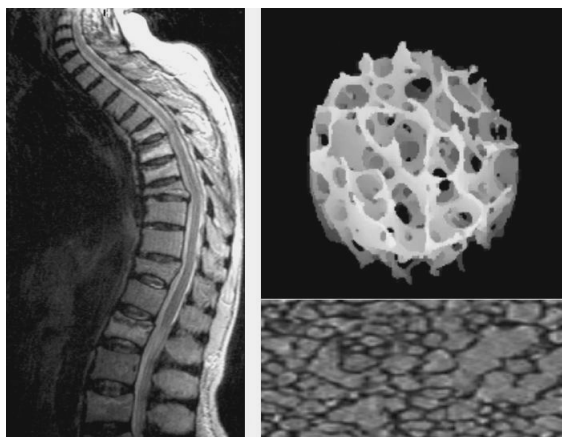


Figura 7. Reconstrucción de estructura trabecular obtenida por micro RM. (Cortesía Dra. Alcaraz).

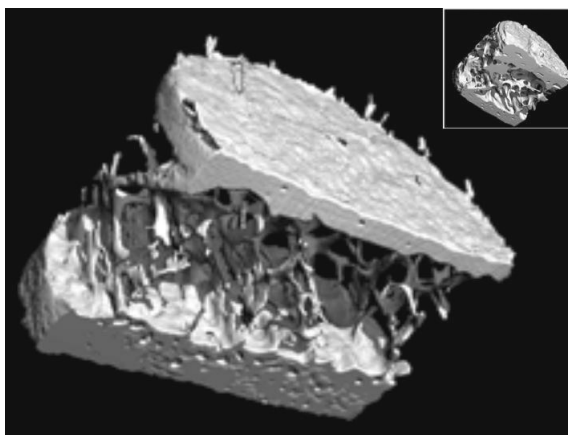
posible que las mediciones por ultrasonidos ayuden a valorar el impacto de la afectación ósea en los diferentes estadios de la enfermedad (18).

Existen referencias (18) de la utilización de la densitometría con ultrasonidos en la EG, valorando BUA (broadband ultrasound attenuation) en calcáneo, y mostrando una alta correlación con el parámetro BMD evaluado con DEXA. Por otra calculando T y Z score se encontró una correlación significativa entre bone severity store index (BSSI) y ambos BUA y BMD (figura 6).

Fuera de la EG en los últimos años han aparecido estudios que demuestran el mismo poder predictivo de fractura de cadera y vertebral, de los US de calcáneo y DEXA, pero aparentemente por diferentes motivos que van más allá de su correlación con la mineralización ósea (13, 14, 15).

Se requiere más experiencia para poder definir con precisión el papel de los ultrasonidos en el manejo del paciente con EG, pero es cierto que el BUA pro-

**Figura 8.—
Reconstrucciones de
trabéculas óseas obtenidas
mediante QCT.
(Cortesía Dra. Alcaraz).**



porciona una información ósea complementaria a la hasta ahora considerada BMD, valorada por DEXA. Por otra parte la ausencia de radiación, portabilidad y menor costo de esta técnica facilita su incorporación al resto de pruebas de valoración en la enfermedad de Gaucher.

El reto del futuro se basa en el desarrollo tecnológico que permita el conocimiento no invasivo de la microarquitectura trabecular y su disponibilidad (19) (figura 7).

La **tomografía computarizada TC** puede utilizarse en la valoración de la cortical ósea en enfermedad de Gaucher.

El TC analiza la cortical ósea en caso de reacción perióstica secundaria a crisis ósea y también en estudio de extensión extraesquelética de un depósito celular, en forma de masa con destrucción cortical, ayudando a un diagnóstico diferencial con una neoformación ósea.

El **TC cuantitativo o QCT (quantitative computed tomography)** es un TC sofisticado para medir la densidad ósea en el compartimento de hueso trabecular, permitiendo el análisis específico de la pérdida ósea trabecular. Requiere un fantoma y software específico, con uso en simple o doble energía. Usando QCT se ha demostrado moderada disminución de trabéculas óseas y reducción significativa del contenido graso, obteniendo mediciones de la densidad cortical y trabecular, sumadas al contenido graso (figura 8).

Además de una limitada disponibilidad puede plantearse un problema en los pacientes afectados de enfermedad de Gaucher en relación con los valores de atenuación de los depósitos celulares en la medula ósea, pudiendo infravalorar o sobreestimar la densidad ósea (20).

Hasta la introducción de la resonancia magnética en el protocolo de estudio de estos pacientes no pudo analizarse el modelo de infiltración medular típico de

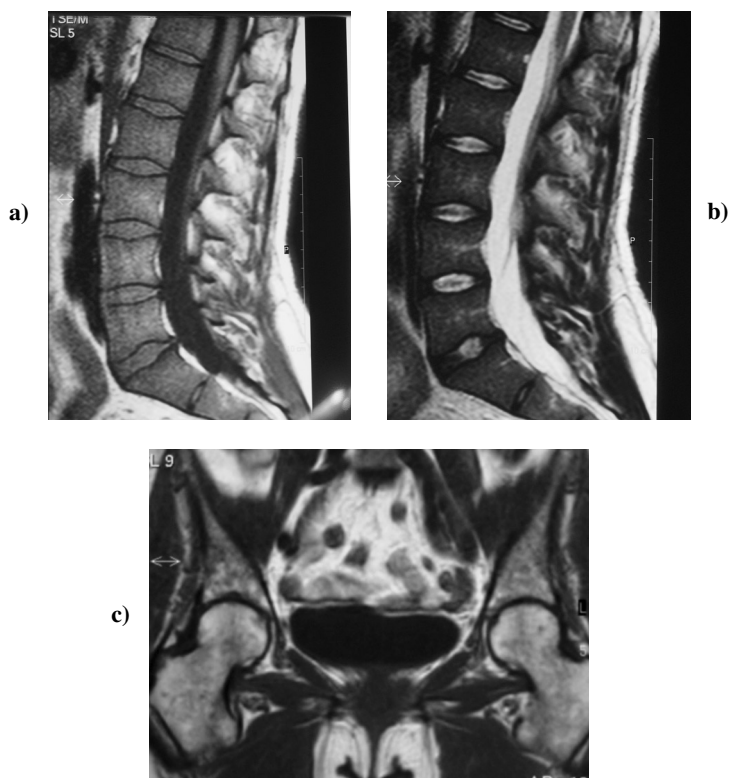


Figura 9.– RM. SE T1 sagital (a) y SE T2 (b) de columna lumbar. SE T1 coronal de pelvis (c): Afectación típica de enfermedad de Gaucher. Infiltración homogénea hipointensa en SE T1 (a), hipointensa en SE T2 (b), con disminución de la infiltración en huesos pélvicos y epífisis preservadas (c).

la enfermedad, ni valorarse cuantitativamente (8, 9) mediante su variante QCSI (quantitative chemical shift imaging).

La **resonancia magnética** detecta los cambios producidos en la medula ósea que son debidos a la combinación de fenómenos de infiltración celular, edema e isquemia.

Dado que la radiología convencional resulta insuficiente para la valoración de actividad e infiltración ósea en la EG, la resonancia magnética se ha mostrado como un eficaz método de diagnóstico por imagen, no invasivo y con una resolución y posibilidad de orientación multiplanar en sus cortes, capaz de ofrecer una imagen concreta y clara del estado de afectación del paciente. Es por ello que desde 1995, la RM se ha integrado en nuestro protocolo de estudio habitual con unas indicaciones precisas en cada fase evolutiva de la enfermedad (21).

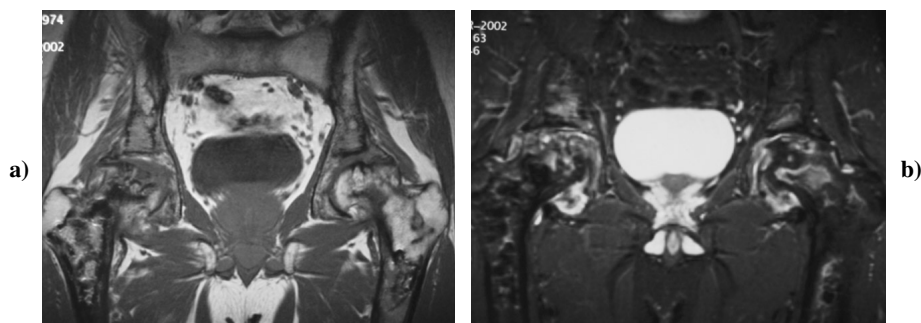


Figura 10.– RM coronal SE T1 (a) y SE T2 (b) de pelvis: Extensa afectación femoral mostrando osteonecrosis bilateral con infartos y focos de edema medular hipointenso en SET1 (a) e hiperintenso en SET2 (b).

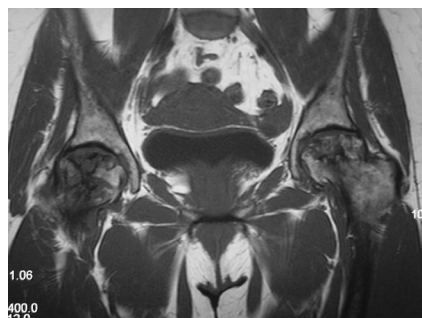


Figura 11.– RM: Osteonecrosis bilateral estadio III-IV en enfermedad de Gaucher.

La columna vertebral es la región que se explora con más frecuencia debido a su alta proporción de medula hematopoyética en adultos y para descartar compresión de cordón medular.

La exploración de pelvis es importante porque contiene un tercio de la medula roja en adultos y además es más fácil de detectar una infiltración en fémur que en los cuerpos vertebrales.

La infiltración celular provoca áreas hipointensas en T1 y T2, comenzando en estadios precoces en las vértebras y progresando desde el esqueleto axial al apendicular, afectando a pelvis, caderas y extremidades inferiores, con predominio proximal. El patrón típico muestra una disminución de señal homogénea en T1 y T2 en cuerpos vertebrales y no homogénea en segmentos proximales de extremidades inferiores, con epífisis preservadas en la mayoría de los casos (figuras 9 a, b y c).

Las complicaciones comprenden fenómenos de infartos, necrosis, crisis óseas y colapsos vertebrales (22) (figuras 10 a y b).

Las necrosis avasculares presentan en fase inicial la medula isointensa y la transición entre tejido normal y necrótico es una banda de baja señal en todas las secuencias. Posteriormente disminuye la señal del hueso necrótico apareciendo fracturas por colapso cortical (23, 24) (figura 11).

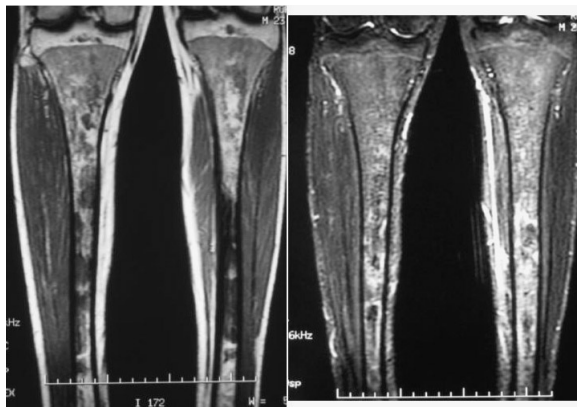


Figura 12.– RM coronal de tibias. Focos de edema medular y afectación inflamatoria de tejido celular subcutáneo en crisis ósea.



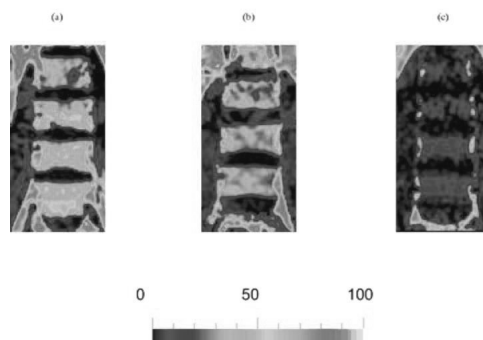
Figura 13.– RM SE T1 sagital de columna lumbar: Aplastamiento de L5. Infiltración medular en todos los cuerpos vertebrales.

Los infartos óseos se visualizan como focos de baja señal en todas las secuencias, de localización intramedular diafisaria y a veces bilaterales.

Las crisis óseas que aparecen en el 30-40% de los pacientes con enfermedad de Gaucher están provocadas por infartos óseos agudos. Debido al edema la medula aparece hipointensa en T1 e hiperintensa en T2. A veces se observa hiperintensidad subperióstica en T1 debido a hematoma o hemorragia en fase subaguda (figura 12). Los estudios de control muestran recuperación de la señal fisiológica tras el episodio de crisis ósea.

La **gammagrafía ósea** usando difosfonato de tecnecio como radionúclido es útil en la detección de infartos agudos, observando una disminución de su concentración en la zona afecta. Posteriormente, se rodea de una zona con aumento de la concentración varias semanas después, para volver a la normalidad en unos meses. En ocasiones la gammagrafía ósea Tc-MDP bone scan contribuye al diagnóstico diferencial entre crisis ósea y osteomielitis (25).

Figura 14.– Cortes obtenidos por QSCI mostrando las diferencias entre fracción agua/grasa en paciente sano (izda.) y en diferentes grados de afectación por enfermedad de Gaucher. (Cortesía del Dr. M. Maas).



En las vértebras la enfermedad de Gaucher provoca alteraciones debidas al aumento de presión intramedular por acumulación celular, en forma de reabsorción endóstica cortical y fenómenos oclusivos vasculares. Las vértebras planas se deben a necrosis y fracturas por compresión con ensanchamiento del espacio discal (26, 27) (figura 13).

A lo largo de los últimos quince años se han elaborado clasificaciones basadas en la sensibilidad de la RM para detectar cambios en medula ósea antes de su visión en Rx simple (28, 29, 30) y clasificaciones según la intensidad de señal de la medula ósea en T1 y T2.

Hermann en 1993 (10) clasificó los pacientes en tres grupos: 1) pacientes con patrón normal de medula ósea; 2) pacientes con baja intensidad de señal en T1 y T2, sin cambios de T1 a T2, y 3) pacientes con baja señal en T1 y T2, pero con relativo aumento de señal de T1 a T2.

Hermann consideró que este aumento de señal correspondía a “un proceso activo” en la medula ósea. Correlacionando con los hallazgos clínicos constató que el dolor aparecía en el último grupo.

Pastores en 1997 (22) clasificó también a los pacientes en tres grupos, en correlación con sus síntomas clínicos.

Los pacientes que mostraron baja señal no tenían síntomas clínicos. Los pacientes con dolor óseo mostraron aumento de señal de T1 a T2.

El aumento de señal en T2 puede deberse al aumento de agua en la medula ósea, en correspondencia con el patrón de edema medular. Este patrón no es específico y aparece también en fracturas de estrés, osteomielitis, neoplasias, osteoporosis transitoria y estadios iniciales de osteonecrosis.

La variante de resonancia magnética **QCSI (MR quantitative chemical shift imaging)** permite la evaluación cuantitativa de la fracción grasa de la medula ósea, utilizando las diferencias en las frecuencias de resonancia del agua y la grasa. Requiere un software adecuado en el equipo RM (figura 14).

La fracción grasa puede medirse con un error de un 5%. La técnica proporciona dos tipos de imágenes, en los que la señal medular derivada del agua y grasa aparece sumada y sustraída. MR QCSI se ha utilizado en pacientes con enfermedad de Gaucher en mediciones de grasa en cuerpos vertebrales (31, 32).

Parece probado que la infiltración medular por las células de Gaucher causa una disminución de la fracción grasa debido a que el total de lípidos es más bajo que lo normal, en relación con el desplazamiento de los adipositos ricos en triglicéridos por las células de Gaucher. La fracción grasa está inversamente correlacionada con la cantidad de células de Gaucher en la medula ósea, lo que refleja la severidad de la infiltración. Mass et al (33) han descrito que los valores de medición de la fracción grasa medida en cuerpos vertebrales de pacientes afectados de EG oscilaba entre 0.08 - 0.40 (valor medio 0.20). El valor en individuos sanos oscila entre 0.27 - 0.55 (promedio 0.37). Analizando la relación entre complicaciones y fracción grasa, observaron que 8 de 9 pacientes con complicaciones presentaron una fracción grasa menor de 0.23, observando también que un incremento del 10% en la fracción grasa reducía el riesgo de presentar complicaciones en un 85%.

El uso de QCSI es restringido por la falta de disponibilidad y costes de software, pero existen también algunas cuestiones a tener en cuenta a la hora de valorar correctamente los hallazgos obtenidos al aplicar dicha técnica.

Cuando se realiza QCSI en pacientes jóvenes hay que considerar su porcentaje de medula hematopoyética. La presencia de abundante medula roja en cuerpos vertebrales lumbares proporciona unos valores de fracción grasa bajos, que no necesariamente corresponden a infiltración por células de Gaucher.

El proceso de conversión medular fisiológica que conlleva la sustitución progresiva de la medula hematopoyética por medula grasa es un proceso que se solapa a la disminución de la infiltración celular mediante terapia, si se valoran ambos por QCSI. Por ello, es difícil diferenciar la respuesta ósea al tratamiento de la reconversión mediante QCSI. También en casos de reconversión medular por aumento de necesidades hematopoyéticas puede observarse el fenómeno opuesto de disminución de fracción grasa. La anemia asociada en algunos casos de EG puede constituir un estímulo para la conversión de medula grasa en hematopoyética (28).

El QCSI es una herramienta eficaz para utilizar en un contexto adecuado, sobretudo en pacientes adultos como control evolutivo y con evaluación RM del resto de la áreas infiltradas (pelvis y fémures), ya que cada vez es más frecuente observar la normalización de la señal medular en cuerpos vertebrales con persistencia de alteraciones en otras áreas.

Los **métodos semicualitativos** están basados en el análisis de las alteraciones de señal RM y semiología radiológica simple, en relación con el número de sitios anatómicos afectados. El sistema de puntuación utilizado sirve para definir el estadio de la enfermedad, definiendo su severidad y los cambios posterapia.

Figura 15.– RM. SE T1 coronal de pelvis: Patrón homogéneo (H). Completa infiltración medular.

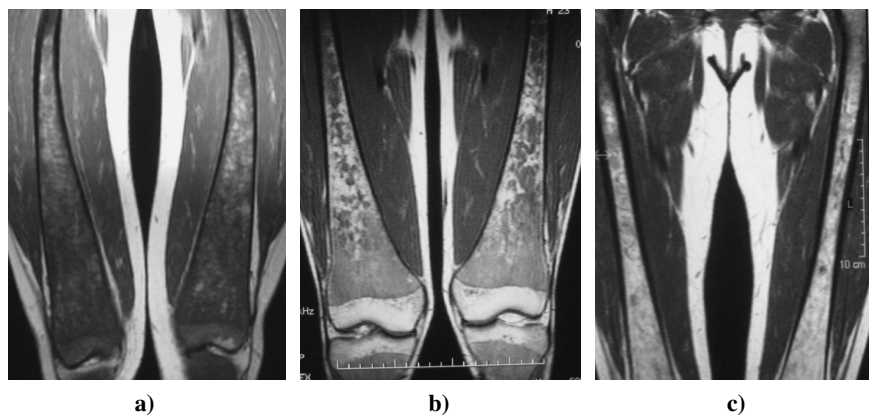
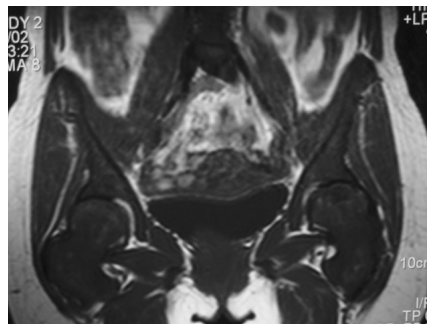


Figura 16.– RM. SE T1 coronal de fémures. Patrón no homogéneo difuso (NHD) (a) observando algunas zonas de médula sin infiltración, con epífisis infiltradas (b) (NHM) moteado y (c) (NHR) reticular. Predominio de áreas no infiltradas.

Entre ellos están el Rosenthal staging system y Dusseldorf Gaucher score para extremidades inferiores y las clasificaciones radiológicas de Hermann (1986), clasificación MRI de Turk (1994), BMB score y S-MRI score (1995).

Mediante la terminología de patrones RM se pueden apreciar más finamente los cambios en la afectación ósea intramedular. La afectación medular se ha dividido en homogénea (H) (figura 15) y no homogénea (NH), con grados de distribución de carácter difuso (NHD) (figura 16 a), moteado (NHM) (figura 16 b) y reticular (NHR) (figura 16 c), de mayor a menor, a lo que se suma el resto de hallazgos morfológicos derivados de la existencia o no de complicaciones.

El score spanish-MRI (S-MRI) (21) define una puntuación según el patrón RM en cada localización (cuerpos vertebrales, pelvis y fémures) y la existencia o no de complicaciones asociadas (necrosis, infartos, crisis óseas y aplastamientos vertebrales). H=4, NHD= 3, NHM=2, NHR=1, N=0.

La presencia de complicaciones añade cuatro puntos cada una y el score final se obtiene con la suma total de los valores en las diferentes áreas.

El Grupo Español de Estudio de la EG realizó en 1999 una comparación entre S-MRI score y el score de severidad clínica de Zimram (SSI), observando una alta correlación y un aumento de la sensibilidad y especificidad en el S-MRI para definir la implicación pronóstica ósea y clasificar la enfermedad ósea en estadios avanzados (34, 35).

En 2006 se realizó una evaluación del S-MRI score aplicándolo en 54 pacientes adultos tras su examen RM de columna vertebral, pelvis y fémures (21).

Dos observadores independientes aplicaron el S-MRI score y el BMB-score (33) (análisis de correlación entre S-MRI y BMB ($r(2)=.675$; $p=.0001$) (21).

En el mismo estudio no se evidenció correlación entre la actividad quitotrioxidasa (CT) y el S-MRI y tampoco entre CT y BMB-score. Sin embargo se encontró relación entre el genotipo y afectación ósea, según S-MRI score y complicaciones.

VALORACIONES ÓSEAS POSTRATAMIENTO

Antes de la introducción del tratamiento enzimático sustitutivo (TES) sólo era posible un tratamiento paliativo de soporte. La esplenectomía provocaba una redistribución del sustrato no degradado hacia otros órganos como hígado y hueso, explicado el desarrollo de complicaciones óseas en pacientes esplenectomizados.

El TES, utilizando derivado placentario o recombinante, produce una rápida respuesta hematológica y visceral.

Los cambios óseos son más lentos (28, 36), habiéndose descrito un aumento de la mineralización en diáfisis junto con engrosamiento y reparación cortical y perióstica (37, 38). Estos cambios se observaron tras 42 meses de terapia.

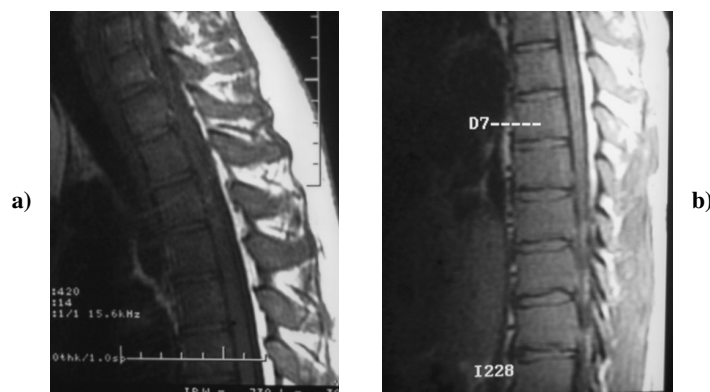
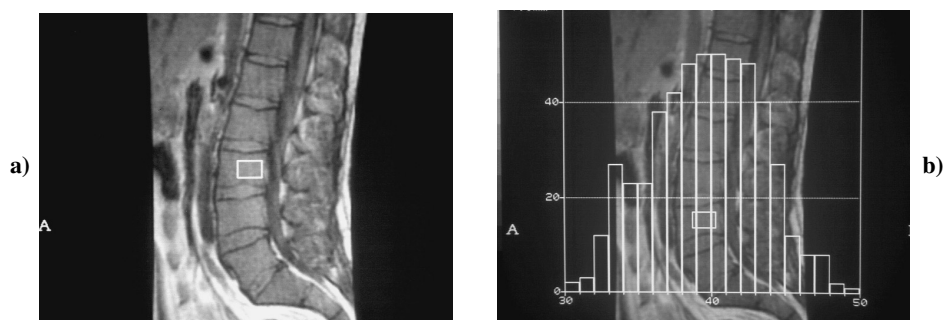
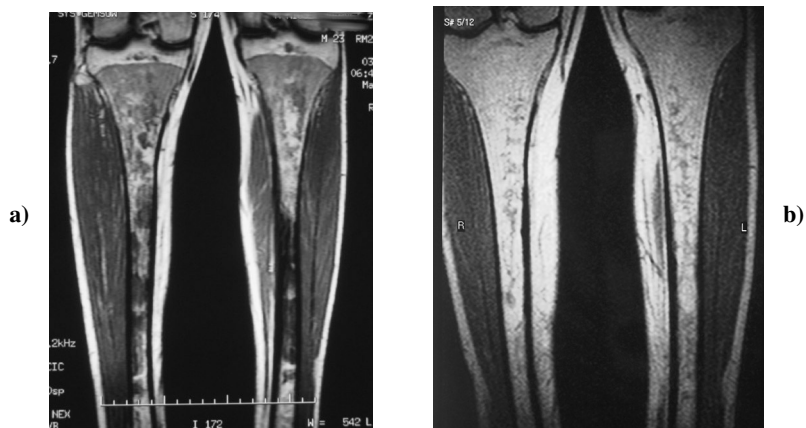
El tratamiento enzimático sustitutivo provoca una disminución del almacenamiento lipídico intramedular a partir de los 6 meses, observando un aclaramiento y recuperación de la señal fisiológica en RM, así como desaparición del edema en las crisis óseas, aunque no previene su aparición (figuras 17 a y b).

El grupo español realizó una cuantificación de la respuesta al tratamiento mediante representación gráfica de la distribución del número de píxel en un área predefinida de la columna lumbar (L3 y L4), en estudios de RM antes y después de dos años de tratamiento (36) (figuras 18 a y b).

El tratamiento oral mediante inhibidor del sustrato provoca también un aclaramiento medular perceptible en resonancias magnéticas de seguimiento realizadas a los 12 meses de tratamiento (39) (figuras 19 a y b).

La respuesta esquelética siempre es más lenta que los cambios hematológicos y viscerales y depende también del grado de afectación ósea al inicio del tratamiento. La infiltración es reversible antes de que se produzcan cambios isquémicos y necrosis.

Para prevenir la progresión hacia cambios irreversibles es importante que el tratamiento comience tan pronto como se identifiquen las alteraciones óseas.



Figuras 19 a y b. RM. SE T1 sagital de columna vertebral (detalle). Infiltración homogénea de cuerpos vertebrales (a) observando comienzo del aclaramiento medular a los doce meses de tratamiento (b).

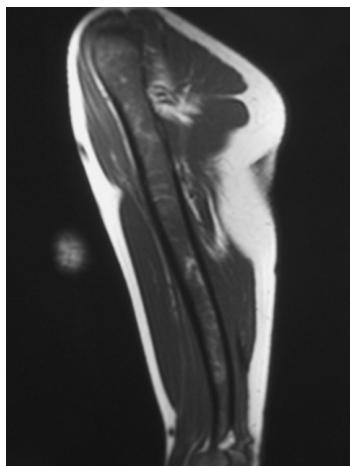


Figura 20.– RM. SE T1 sagital de húmero. Extensa infiltración homogénea de médula ósea.

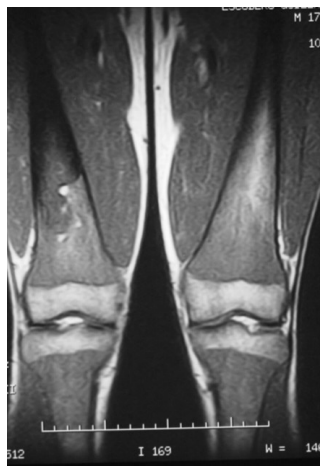


Figura 21.– RM. SE T1 coronal fémoro-tibial. Extensa afectación medular predominante en extremidades inferiores.

Estos parámetros clínicos, analíticos y de imagen permiten la elección del tratamiento más adecuado y sucesivos controles postoperatorios para valorar la evolución.

La extensión de la infiltración medular en la EG es uno de los parámetros más importantes en la evaluación de la severidad de la enfermedad. El score incluyendo el esqueleto apendicular resulta muy útil, unido en ocasiones al cálculo de la fracción grasa por QSCI.

Aunque es típica una mayor infiltración de la columna vertebral, con menor afectación de extremidades y un avance centrífugo desde el esqueleto axial al apendicular. A veces el patrón de afectación y el número de sitios afectados no es el clásico (figura 20) y también es frecuente ver en pacientes tratados una normalización de médula ósea vertebral, con persistencia de afectación de extremidades inferiores (figura 21).

Cada día observamos diferentes modelos de afectación en los estudios RM de médula ósea, relacionados con la edad, terapia y progresión de la enfermedad.

La resonancia magnética es la técnica más apropiada para valorar las complicaciones esqueléticas.

Persistir en la investigación es totalmente necesario para seguir desarrollando y optimizando métodos que ayuden en el manejo de los problemas sobre valoración, interpretación y estadiaje de la infiltración medular (40-46).

RESUMEN DE LOS MEDIOS DIAGNOSTICOS EN AFECTACION ÓSEA DE ENFERMEDAD DE GAUCHER

MÉTODOS CUALITATIVOS

1. Radiografía simple

Valora los fenómenos de osteopenia, osteoesclerosis, necrosis, fallos de remodelación ósea y reabsorción endóstica.

2. Resonancia magnética

Basándose en las diferentes intensidades de señal fisiológica de la medula grasa y hematopoyética, y en su distribución según edades, puede detectar:

La infiltración celular en forma de reducción de señal en SE T1 y T2.

La progresión centrífuga de la enfermedad, con epífisis preservadas en casos leves.

Los patrones o modelos de infiltración y la detección de crisis óseas, infartos y necrosis en estadios precoces.

3. Gammagrafía

⁹⁹TC m MDP y HMPQA

De menor especificidad que la RM, contribuye en determinados casos al diagnóstico diferencial entre crisis óseas y osteomielitis.

MÉTODOS CUANTITATIVOS

1. RM QCSI quantitative chemical shift imaging

Mediante modificación de la técnica de Dixon, cuantifica el contenido graso de la medula ósea, utilizando las diferentes frecuencias de resonancia del agua y de la grasa.

Se realiza en columna lumbar mediante cortes de RM coronales y software adecuado.

La fracción grasa lumbar se representa mediante escala de colores.

La infiltración produce una disminución de la fracción grasa en pacientes con EG.

2. DEXA. Absorciometría de RX de doble energía

Cuantifica la densidad mineral. Es una técnica ampliamente usada en pacientes con osteoporosis.

El cálculo de la radiación absorbida por el tejido óseo y tejidos blandos permite conocer con exactitud el contenido mineral de los huesos explorados.

Las mediciones se realizan en fémur y columna lumbar, y pueden ser variables en EG, en dependencia de la infiltración medular.

3. Densitometría por ultrasonidos

Mide la cantidad de energía mecánica transmitida por el hueso situado entre una fuente emisora y una receptora, y la velocidad de transmisión.

Este sistema no mide realmente la cantidad de calcio que tiene el hueso, sino la capacidad del hueso para transmitir energía mecánica.

4. TC cuantitativo

Esta técnica permite diferenciar el hueso trabecular del cortical.

Cuantifica el hueso trabecular medido en gramos/cm³. La pérdida de hueso trabecular puede ser un mejor indicador de la osteopenia que la pérdida generalizada.

La posibilidad de reconstrucción 3D permite obtener una densidad mineral volumétrica y apreciar las modificaciones trabeculares en la respuesta al tratamiento.

Un paso más en la RM cuantitativa, que con resolución de 80-150 micrones permitirá en el futuro analizar el número de trabéculas, su orientación y grosor. Esto es importante en pacientes con igual DEXA, pero diferentes índices estructurales (grosor y conexión trabecular). El reto del futuro es el desarrollo tecnológico que permita el conocimiento no invasivo de la microarquitectura trabecular ósea.

MÉTODOS SEMICUALITATIVOS

Están basados en el análisis de las alteraciones de señal RM y semiología radiológica simple, en relación con el número de sitios anatómicos afectados.

El sistema de puntuación utilizado sirve para definir el estadio de la enfermedad.

- Rosenthal staging system y Dusseldorf Gaucher store (utilizan extremidades inferiores).
- Clasificación Radiológica de Hermann (1986).
- Clasificación MRI de Terk (1994).
- BMB store y S-MRI score (clasificación del GEEEG 1995) en columna vertebral, pelvis y fémures.

Todos estos métodos permiten valorar la respuesta a la terapia en forma de aclaración medular o desaparición de los fenómenos de edema en crisis óseas. Al estudiar pacientes sometidos a tratamiento se aprecia que la medula ósea recupera el aspecto y la señal de la medula grasa fisiológica.

Conviene recordar que un tercio de los pacientes afectados de EG no muestran cambios radiológicos en RX simple a pesar de la infiltración medular. Por ello la RM es el único método que permite valorar la infiltración medular.

REFERENCIAS

1. Zimram A, Kay AC, Gelbart T et al: The natural history of type 1 Gaucher Disease: clinical laboratory, radiologic and genetic features of 53 patients. *Medicine* (Baltimore) 71: 337-353, 1992.
2. Pastores GM, Einhorn TA. Skeletal complications of Gaucher Disease: pathophysiology, evaluation, and treatment. *Seminars in Hematology* 32 (3, Suppl 1): 20-27, 1995.
3. Mankin HJ, Doppelt SH, Rosemberg AE, Barranger JA. Metabolic Bone Disease in patients with Gaucher Disease. In: Avioli LV, Krane SM eds. *Metabolic Bone Disease and Clinically Related disorders*. 2nd de. Philadelphia: WB Saunders Company; 1990: 730-752.
4. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher Disease. In: Scriber CR, Beudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*, 7th de. New York: McGraw Hill, 1995: 2641-2670.
5. Barak V, Acker M, Nisman B, Kalickman I, Abrahamov A, Zimran A, et al. Cytokines in Gaucher's disease. *Eur Cytokine Netw* 1999; 10: 205-10.
6. Ilen MJ, Myer BJ, Khokher AM, Rushton N, Cox TM. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *Q J Med* 1997; 90: 19-25.
7. Lichtenstein M, Zimran A, Horowitz M. Cytokine mRNA in Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 1997; 23: 395-401.
8. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher Disease: a review. *Br J Radiol* 2002; 75: A2-A12.
9. Maas M, Poll W, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher Disease. *Br J Radiol*. 2002; 75: A13-A24.
10. Hermann G, Shapiro R S, Abdelwahab IF, Grabowski G. MR imaging in adults with gaucher disease type I: evaluation of marrow involvement and disease activity. *Skeletal Radiol* 1993; 22: 247-251.
11. NIH Consensus Development on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, *JAMA*, 2001; 285: 785-795.
12. Alcaraz Mexía M. La Densitometría Osea. Monografía SERAM. Ed. Panamericana. 2005; Cap. 10: 91-98.
13. Stewart A, Torgeson DJ, Reid DM. Prediction of fractures in perimenopausal women: a comparison of dual energy X-ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation. *Ann Rheum dis* 1996; 55: 140-142.
14. Del Rfo L. Mediciones óseas con ultrasonidos. REMO (Revista Española de Enfermedades Metabólicas Osea). 1997; 6: 107-111.
15. Graafmans WC, Van Lingen A, Ooms ME, Bezemer PD, Lips P. Ultrasounds measurements in the calcaneous. Precision and its relation with bone mineral density of the hhel, hip, and lumbar spine. *Bone* (NY) 1996; 19: 97-100.
16. Ciana G, Addobati R, Tamaro G, Leopaldi A, Nevygel m, Ronfani L et al. Gaucher Disease and Bone: Laboratory and Skeletal Mineral Density variations during a long period of enzyme replacement therapy. *J. Inherit Metb Dis* 2005; 28(5): 723-732.
17. Kang C, Speller R. Comparison of ultrasound and dual energy X-ray absorptiometry measurements in the calcaneous. *Br J Radiol* 1998; 71: 861-867.
18. Fiore CE, Barone R, Pennisi P, Pavone V, Riccobenne V. *J Bone Miner Metab* 2002; 20: 34-38.
19. Gomberg B, Saha PK, Wehrli FW. Method for Cortical Bone structural Analysis from Magnetic Resonance Images. *Acad Radiol* 2005; 12(10): 1320-1332.

20. Rosenthal DI, Barton NW, McKusick KA, Rosen BR, Hill SC, Castronovo FP, Brady RO, Doppelt SH, Mankin HJ. Quantitative Imaging of Gaucher Disease. *Radiology* 1992; 185: 841-845.
21. Roca M, Mota J, Alfonso P, Pocoví M, Giraldo P. S-MRI Store: A simple method for assessing bone marrow involvement in Gaucher Disease. *Eur J Radiol*. 2006; 62: 132-137.
22. Hermann G, Pastores GM, Abdelwahab IF. Gaucher Disease: assessment of skeletal involvement and therapeutic responses to enzyme replacement. *Skeletal Radiol* 1997; 26: 687-696.
23. Froberg PK, Braunstein EM, Buckwalter KA. Osteonecrosis, transient osteoporosis and transient bone marrow edema. Current concepts. *Imaging of Artropathies*. *Radiol Clin of North Am*. 1996; 34(2): 273-289.
24. Shinoda S, Hasegawa Y, Kawasaki S et al. Magnetic Resonance Imaging of Osteonecrosis in divers: comparison with plain radiographs. *Skeletal Radiol* 1997; 26: 354-359.
25. Mariani G, Filocamo M, Giona F, Villa G, Amendola A, Erba P et al. Severity of bone marrow involvement in patients with Gaucher's disease evaluated by scintigraphy with ^{99m}Tc-sestamibi. *J Nucl Med* 2003; 44(8): 1253-62.
26. Minchew JT, Dawson EG. The spine and Gaucher Disease. *Gaucher clinical perspectives* 1994; 2:1-16.
27. Yuh WTC, Zachar CK, Barloon TJ, Sato Y, Sickels WJ, Hawes DR. Vertebral Compression Fractures: Distinction between Benign and Malignant causes with MR Imaging. *Radiology* 1989; 172: 215-218.
28. Terk MR, Dardashti S, Liebman HA. Bone marrow response in treated patients with Gaucher disease: evaluation by T1-weighted magnetic resonance images and correlation with reduction in liver and spleen volume. *Skeletal Radiol* 2000, 29(10): 563-71.
29. Esplin JA, McPherson EJ. Treatment of bone complications in patients with Gaucher Disease. *Gaucher Clinical Perspectives* 1994; 2: 7-11.
30. Lanir A, Hadar H, Cohen I et al. Gaucher Disease. Assessement with MR imaging. *Radiology* 1986; 161: 239-244.
31. Maas M, Hollak C, Akkerman EM, Aerts J, Stoker J, Den Heeten JG. Quantification of Skeletal Involvement in Adults with typeI of Gaucher Disease: Fat fraction measured by Dixon Quantitative Chemical Shift as a Valid Parameter. *AJR* 2002; 179: 961-65.
32. Maas M, Poll W, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher Disease. *Br J Radiol* 2002; 75: A13-A24.
33. Maas M, Van Kuijk C, Syoker J, Hollak CE, Akkerman EM, Johannes FM, Aerts G, Den Heeten G. Quantification of Bone Involvement in Gaucher Disease: MR Imaging Bone Marrow Burden Score as an Alternative to Dixon Quantitative Chemical Shift MR Imaging. Initial Experience. *Radiology* 2003; 229: 554-561.
34. Bone Marrow MRI of Bone Disease in GD. Roca M, Giraldo P. 4th European Working Group on Gaucher Disease. Book of Abstracts. Jerusalem 2000.
35. Roca M, Mota J, Giraldo P, Pérez Calvo J, Gómez Pereda R, Giralt M. La Resonancia Magnética en el diagnóstico de extensión y de las complicaciones óseas de la enfermedad de Gaucher tipoI. *Rev. Clin. Esp* 1997; 197: 550-554.
36. Poll LW, Maas M, Terk MR, Roca-Espiau M, Bembi B, Ciana G, Weinreb NJ. Response of Gaucher Bone Disease to enzyme replacement therapy. *Br J Radiol* 2002 75: A37-A44.
37. Barton NW, Brady RO. Gaucher Disease: Skeletal responses to enzyme replacement therapy. *Gaucher Clinical Perspectives* 1994; 2: 8-11.

38. Rosenthal DL, Doppelt SH, Mankin HJ, Dambrosia JM, Xavier RJ, McKusick KA et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. *Pediatrics* 1995; 96: 629-37.

39. Roca-Espiau M, Giraldo Castellano P, Báñez García A. MRI-Bone Marrow Changes in Gaucher Disease Type I, under Miglustat Therapy. Preliminary results after 12 months of treatment. 7th EWGGD Workshop, Book of Abstracts. Cambridge 2006.

40. Robertson PL, Maas M, Goldblatt J. Semiquantitative Assessment of Skeletal Response to Enzyme Replacement Therapy for Gaucher's Disease Using the Bone Marrow Burden Score. *AJR* 2007; 188: 1521-1528.

41. Landgren O, Turesson I, Gridley G et al. Risk of malignant disease among 1525 adult male US Veterans with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2007 Jun 11; 167(11): 1189-94.

42. Weinreb N, Barranger J, Packman S et al. Imiglucerase (Cerezyme (R)) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clin Genet* 2007 Jun; 71(6): 576-88.

43. Mota RM, Mankin H. Use of plain radiography to optimize skeletal outcomes in children with type 1 Gaucher disease in Brazil. *J Pediatr Orthop* 2007 May-Jun; 27(3): 347-50.

44. Charrow J, Dulisse B, Grabowski G et al. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet* 2007 Mar; 71(3): 205-11.

45. Maas M, Hollak CE, Akkerman EM et al. Radiology of Gaucher disease (type 1) and bone manifestations: the Dutch experience. *JBR-BTR* 2006 Nov-Dec; 89(6): 318-21.

46. Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P et al. Effect of Enzyme Replacement Therapy with Imiglucerase on Bone Mineral Density in Type 1 Gaucher Disease. *Bone Miner Res* 2006 Oct 10.

Tratamiento de la enfermedad de Gaucher Repercusión sobre la enfermedad ósea

P. GIRALDO CASTELLANO

Hospital Universitario "Miguel Servet". CIBERER, I+CS. Zaragoza

En la etapa previa a la introducción del tratamiento enzimático sustitutivo (TES), el tratamiento de la enfermedad de Gaucher (EG) se limitaba a la aplicación de medidas paliativas como cirugía para realizar esplenectomía o proporcionar funcionalidad a articulaciones deformadas mediante prótesis articulares. En los pacientes más graves la transfusión de derivados sanguíneos, el trasplante de precursores hematopoyéticos y la cirugía ortopédica se han utilizado para combatir los síntomas de la enfermedad. En la actualidad existen varias aproximaciones al tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO

La aplicación del tratamiento enzimático sustitutivo surge en la década de 1990, inicialmente en la forma semisintética de la enzima glucocerebrosidasa obtenida de placentas humanas, manipulada para potenciar el reconocimiento de la molécula y facilitar su incorporación al macrófago vía receptores manosa (1). La enzima fue desarrollada por Brady et al en los laboratorios del NIH y posteriormente producida por Genzyme Corporation con el nombre de Ceredase® (alglucerasa). El tratamiento con esta proteína fue aprobado en USA y en UK (1991 y 1994, respectivamente) para el tratamiento a largo plazo de los pacientes con diagnóstico confirmado de EG tipo 1 que presentan manifestaciones de la enfermedad. Sin embargo la utilización de Ceredase® estaba limitada por la disponibilidad de placentas aceptables y por la posibilidad, sin embargo pequeña, de transmitir agentes infecciosos y provocar desequilibrio hormonal.

La forma recombinante de la glucocerebrosidasa, imiglucerasa (Cerezyme®) producida por ingeniería genética en células ováricas de hámster chino, ha sido desarrollada por Genzyme Corporation. Cerezyme® fue aprobada en USA (noviembre 1994) y en Europa (1998). El tratamiento está autorizado para su uso por especialistas en el tratamiento de enfermedad de Gaucher del adulto y pediátrica con diagnóstico confirmado de EG tipo 1 que presenten alguna de las siguientes manifestaciones clínicas.

- Anemia.
- Tendencia al sangrado, debida a descenso de plaquetas.
- Aumento del volumen hepático o esplénico.
- Enfermedad ósea

Desde 2003 la autorización se amplió incluyendo en la indicación las formas no neuronopáticas de la EG tipo 3. En España reciben TES más de 250 pacientes. Los datos del Registro Español de Enfermedad de Gaucher y los del International Collaborative Gaucher Group demuestran que aproximadamente el 90% de los pacientes con EG recuperan la concentración normal de hemoglobina después de 1-2 años en TES, que se reducen las visceromegalias y se mejora la calidad de vida (2). Aunque hay evidencias de que la infiltración en medula ósea se reduce, sin embargo la aparición de complicaciones no se previene definitivamente con el tratamiento y continúan apareciendo crisis óseas (3). El TES no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que su aplicación en el tratamiento de la enfermedad neurológica no es eficaz (4). En los tipos 3 de la enfermedad está demostrado que el TES reduce los depósitos viscerales y corrige las citopenias aclarando los depósitos intramedulares del hueso, pero el deterioro neurológico sigue desarrollándose inexorablemente, a pesar de la administración de dosis elevadas del enzima recombinante (5, 6).

Aunque aún no se ha definido la dosis idónea, ésta suele calcularse entre 30 y 60 U/kg, administrándose por vía IV diluida en 100-200 ml de suero salino en perfusión de 1 a 2 horas seguida de un lavado con 50 ml de suero salino. En algunos países está aceptada la administración domiciliaria. Las pautas de administración habitualmente utilizadas son: baja dosis-alta frecuencia: 2,5 U/kg tres veces por semana o alta dosis-baja frecuencia: 60 U/kg cada 2 semanas. La glucocerebrosidasa recombinante es aclarada rápidamente de la circulación sanguínea y cuando la enzima llega a las células diana, la exposición continua a concentración adecuada favorece la unión con los receptores celulares que son de baja afinidad. La hipótesis de la administración de grandes dosis de enzima a intervalos prolongados, sería menos efectiva y posiblemente con inferior efecto terapéutico en las células con alta densidad de receptores que son de baja afinidad, aspecto que todavía no está totalmente aclarado y es motivo de controversia (7, 8). Este planteamiento defiende la pauta de administración de baja dosis-alta frecuencia que mantendría una concentración más constante de enzima en el entorno celular y por tanto sería farmacocinéticamente más eficiente. Sin embargo, la necesidad de realizar el tratamiento IV tres veces por semana condiciona que no sea la forma más cómoda de administración, aunque la eficacia sea similar a la obtenida con la administración de dosis elevadas cada 2 semanas (7).

En la clínica ambos esquemas se han demostrado eficaces en la reducción de visceromegalias, corrección de citopenias y descenso en los biomarcadores de la enfermedad, sin embargo hay que considerar otros factores que condicionan su aplicación: venipunciones repetidas, interferencia con las actividades habituales, vida laboral, etc. Los intentos de espaciar la administración de TES a tres o cuatro semanas no han demostrado, una vez alcanzados los objetivos terapéuticos, eficacia en todos los pacientes (9).

En un pequeño porcentaje de pacientes que reciben imiglucerasa ésta provoca episodios de hiperreactividad mayoritariamente por generación de anticuerpos, lo que obliga a la administración lenta y premedicación con antihistamínicos y esteroides. Se ha demostrado también que hay un estímulo constante sobre el sistema inmune en los sujetos expuestos al tratamiento con imiglucerasa, con mayor expresión de genes relacionados con el sistema inmune como: TNF α , IL1b, IL6, IL13, IL5, INF γ , Fas, caspasa, TGFb1, ciclina D, se desconoce la consecuencia que a largo plazo puede generar esta disfunción (10, 11).

Actualmente se dispone de enzimas obtenidas en otros tipos celulares, como la velaglucerasa (GA-GCB)[®] Shire-HGT, b-glucocerebrosidasa recombinante obtenida en cultivo de células humanas, por tanto con modificaciones postraduccionales y secuencia de aminoácidos idéntica a la natural. Los estudios en fase I/II han demostrado la seguridad y eficacia de la enzima en el tratamiento de la EG tipo 1, encontrándose los estudios en fase III en evaluación. Los resultados del estudio fase II han demostrado eficacia de la enzima velaglucerasa en la reducción del volumen hepático-esplénico y normalización de recuentos celulares (12). En ningún paciente se detectaron anticuerpos anti-velaglucerasa ni efectos adversos relacionados con el fármaco.

La compañía Protalix ha desarrollado una enzima prGCD, obtenida por tecnología recombinante en células vegetales. Los estudios previos demuestran eficacia y seguridad, en la actualidad los ensayos fase 3 pretenden definir la dosis más adecuada (13). Y queda por establecer si los resultados del tratamiento son superiores a los de los otros enzimas, sin embargo los costes son bastante menores.

Las recomendaciones de tratamiento específicas para cada manifestación de la EG fueron establecidas en 2004 por un panel de expertos internacional dentro del Collaborative Gaucher Group, respaldado por Genzyme Corporation (14). Estas indicaciones se sustentan en la experiencia acumulada en el tratamiento de más de 4.000 pacientes con EG en todo el mundo tratados con TES utilizando glucocerebrosidasa recombinante (imiglucerasa). Esta enzima está disponible en España desde 1993 y autorizada para el tratamiento de los pacientes con diagnóstico confirmado de EG tipo 1 y con síntomas de la enfermedad: anemia, trombocitopenia, enfermedad ósea, hepatomegalia o esplenomegalia (15). El TES se ha administrado a todos los subtipos de los pacientes con EG1 y EG3 no neuropática en sus formas leve, moderada o grave.

Cabe señalar que entre los objetivos no totalmente alcanzados del TES se encuentran la falta de eficacia en combatir los depósitos en tejido nervioso y la dificultad en revertir la enfermedad ósea (16, 17). Si bien el TES es eficaz en reducir la infiltración de la médula ósea y reducir el dolor, la aparición en algunos pacientes de nuevas crisis óseas obliga a modificar las dosis de la enzima o incluso asociar tratamientos.

La recuperación de masa ósea es otro de los aspectos controvertido en el tratamiento de la enfermedad ósea y que por su complejidad requiere de un segui-

miento estrecho y de la adición de tratamiento con bifosfonatos para adquirir densidad ósea.

TRATAMIENTO POR REDUCCIÓN DE SUBSTRATO

Otra aproximación diferente al tratamiento de la EG lo constituye el tratamiento con un inhibidor de la glucosilceramida sintasa, enzima que cataliza la síntesis del sustrato acumulado en la EG glucocerebrósido (18). Su inhibición produce reducción del sustrato (TRS) y, por tanto, disminución del depósito de material no degradado. Miglustat es un imino-azúcar (N-butil-desoxinojiromicina), un análogo sintético de la D-glucosa que inhibe de forma reversible a la enzima glucosilceramida sintasa. El tratamiento oral con Miglustat se autorizó en la Unión Europea a finales de 2002 y más tarde en USA, en 2003, para el tratamiento de pacientes adultos con EG tipo1 para los que no podían o no querían ser tratados con TES (19).

Los ensayos clínicos han demostrado los beneficios del TRS en el tratamiento de las manifestaciones de la EG1 leve o moderada (20-22).

En España hay más de 40 pacientes con EG1 de grado leve o moderado en tratamiento con miglustat y tanto los pacientes que lo reciben como primer tratamiento de su enfermedad como los que habían recibido previamente TES experimentan mejoría de los síntomas clínicos, normalización de los parámetros hematimétricos y reducción de los marcadores subrogados con mínimos efectos adversos. En un estudio realizado con un protocolo clínico-asistencial en práctica clínica habitual (ZAGAL) se demostró que la eficacia del TRS a los 6 meses es superponible a la del TES y con un coste considerablemente menor (23).

Otra ventaja de esta molécula es su pequeño tamaño, lo que facilita el atravesar la barrera hematoencefálica, pudiendo ejercer su efecto terapéutico sobre SNC. Teniendo en cuenta que la molécula de miglustat es de pequeño tamaño y sus propiedades físico-químicas favorecen la distribución a través de los tejidos, se ha sugerido la posibilidad de actuar en lugares que son poco accesibles tales como el hueso (24). Además, experimentos recientes sugieren que los glucoesfingolípidos pueden influir en la osteoclastogenesis *in vitro* y, por tanto, los inhibidores de la síntesis de glucoesfingolípidos podrían inhibir este proceso (25). Miglustat puede inducir cambios en el número y función de los osteoclastos y como consecuencia provocar una mejoría en la estructura ósea de los pacientes con EG.

En un metaanálisis realizado sobre el efecto de miglustat en las manifestaciones óseas y en la densidad mineral ósea utilizando los datos recogidos prospectivamente durante dos años en tres ensayos clínicos realizados se observa incremento precoz en la densidad mineral ósea en columna lumbar y cuello femoral en los pacientes tratados en monoterapia. El incremento es significativamente evidente con respecto a valores basales a los 6, 12 y 24 meses. Este incremento fue superior en los pacientes esplenectomizados y que tenían osteoporosis (26). Durante los dos años de seguimiento, no se registraron episodios de

crisis óseas, necrosis avascular o fracturas. En los pacientes que pasaron de tratamiento enzimático a tratamiento oral las manifestaciones óseas permanecían estables a los 36 meses de seguimiento, lo que sugiere que los pacientes tratados en mantenimiento con miglustat no experimentan progresión de la enfermedad ósea.

Los efectos de miglustat sobre la infiltración medular a los 72 meses de tratamiento muestran marcada y progresiva mejoría de la fracción grasa de la medula ósea analizados mediante QCSI, lo que indica aclaramiento de las células de Gaucher en medula ósea (27).

Otros tratamientos aplicables a la enfermedad de Gaucher que pueden conseguir efectos terapéuticos importantes son las llamadas “chaperonas químicas”, pequeñas moléculas que se unen a las proteínas defectuosas ayudando a conformar su estructura e impedir que sean ubiquitinizadas y degradadas por el proteosoma. Se ha demostrado actividad chaperona en moléculas que tienen un gran parecido estructural con parte de la glusilceramida como la isofagomina AT2101 (Amicus Therapeutics) o los antagonistas del receptor de la vasopresina V2 (28). Estas moléculas se han aplicado en enfermedades de depósito lisosomal como la EG, la enfermedad de Fabry, Sandhoff y Tay-Sachs. La hipótesis de su mecanismo de acción consiste en la unión competitiva del sitio activo de la enzima mutante, facilitando la adquisición de la conformación nativa y el tráfico intracelular (29). Iminoazúcares como miglustat también han demostrado tener capacidad chaperona para algunas de las proteínas mutantes causales de la EG, tal como la N370S y la forma silvestre de la glucocerebrosidasa (30).

Por último, el trasplante de precursores hematopoyéticos es una opción terapéutica para los pacientes con defectos metabólicos de origen genético. Es un procedimiento que permite restablecer de forma permanente la actividad enzimática defectuosa en las enfermedades de depósito. La activación enzimática en la línea del monocito/macrófago del donante también tiene lugar en el sistema nervioso central (31). La producción de la enzima normal ocurre como consecuencia del turnover medular continuo y las nuevas células medulares producen enzima con actividad normal y corrigen la deficiencia.

Sin duda el procedimiento no está exento de dificultades, desde el proceso para conseguir un donante sano y compatible hasta el procedimiento en sí que conlleva un riesgo de morbi-mortalidad elevado. En la actualidad se reserva para aquellos casos que carecen de otras alternativas terapéuticas, presentan enfermedad neurológica en progresión pero no irreversible y tienen un coeficiente intelectual superior al 75%.

OTROS TRATAMIENTOS

Se está investigando en otras formas alternativas de tratamiento una de las vías que está siendo explorada es la administración oral de partículas de levadura que pueden transportar ADN directamente a las células del macrófago para

restaurar la normalidad enzimática. Las levaduras absorbidas en el intestino son fagocitadas por las células de macrófago que se encuentran en las placas de Peyer y posteriormente transportan el ADN al lugar de almacenamiento en los tejidos. Este experimento aplicado a ratones transgénicos produce en los macrófagos glucocerebrosidasa (32).

Los ensayos realizados con terapia génica no han producido los efectos esperados y por el momento no se ha desarrollado ningún avance en esta línea.

Es posible que las investigaciones en marcha con el desarrollo de terapias basadas en el empleo de células madre produzcan en un futuro próximo nuevas expectativas sobre todo en las formas más graves de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Kay AC, Saven A, Garver P, Thurston DW, Rosenbloom BF, Beutler E. Enzyme replacement therapy in type I Gaucher disease. *Trans Assoc Am Physicians*. 1991; 104: 258-64.
2. Giraldo P, Solano V, Pérez-Calvo JJ, Giralt M, Rubio-Félix D; Spanish Group on Gaucher disease. Quality of life related to type 1 Gaucher disease: Spanish experience. *Qual Life Res*. 2005; 14: 453-62.
3. Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, Weinreb NJ. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet* 2007; 71: 205-11.
4. Mistry PK, Wraight EP, Cox TM. Therapeutic delivery of proteins to macrophages: implications for treatment of Gaucher's disease. *Lancet*. 1996 Dec 7; 348(9041): 1555-9.
5. Goker-Alpan O, Wiggs EA, Eblan MJ, Benko W, Ziegler SG, Sidransky E, Schiffmann R. Cognitive outcome in treated patients with chronic neuronopathic Gaucher disease. *J Pediatr*. 2008; 153: 89-94.
6. Zimran A, Elstein D. No justification for very high-dose enzyme therapy for patients with type III Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30: 843-4.
7. Zimran A, Elstein D, Beutler E. Low-dose therapy trumps high dose again in the treatment of Gaucher disease. *Blood*. 2006; 108: 802-803.
8. Hollak CE, de Fost M, Aerts JM, vom Dahl S. Low-dose versus high-dose therapy for Gaucher disease: Goals and markers. *Blood*. 2007; 109: 387.
9. De Fost M, Aerts JM, Groener JE, Maas M, Akkerman EM, Wiersma MG, Hollak CE. Low frequency maintenance therapy with imiglucerase in adult type I Gaucher disease: a prospective randomized controlled trial. *Haematologica*. 2007; 92: 215-21.
10. Lichtenstein M, Zimran A, Horowitz M. Cytokine mRNA in Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 1997 Dec; 23(3): 395-401.
11. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM, Rushton N, Cox TM. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *QJM*. 1997 Jan; 90(1): 19-25.
12. Zimran A, Loveday K, Fratazzi C, Elstein D. A pharmacokinetic analysis of a novel enzyme replacement therapy with Gene-Activated human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2007; 39: 115-118.
13. Shaaltiel Y, Bartfeld D, Hashmueli S, Baum G, Brill-Almon E, Galili G et al. Production of glucocerebrosidase with terminal mannose glycans for enzyme replace-

ment therapy of Gaucher's disease using a plant cell system. *Plant Biotechnol J*. 2007; 5: 579-90.

14. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT et al. International Collaborative Gaucher Group (ICGG). Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol*. 2004 Oct; 41(4 Suppl 5): 15-22.

15. Giraldo P, Pocoví M, Pérez-Calvo JI, Rubio-Félix D, Giralto M. Report of Spanish Gaucher's Registry. Clinical, and genetics characteristics. *Haematologica* 2000; 85: 792-799.

16. Wraith JE. Limitations of enzyme replacement therapy: Current and future. *J Inherit Metab Dis*. 2006; (2-3): 442-447.

17. Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, Weinreb NJ. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet* 2007; 71: 205-11.

18. Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van Weely S, Hrebíček M et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet*. 2000; 355: 1481-5.

19. Cox TM, Aerts JM, Andria G, Beck M, Belmatoug N, Bembi B et al. Advisory Council to the European Working Group on Gaucher Disease. The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (miglustat) in the management of type I (non-neuronopathic) Gaucher disease: a position statement. *J Inherit Metab Dis*. 2003; 26: 513-26.

20. Elstein D, Hollak C, Aerts JM, van Weely S, Maas M, Cox TM et al. Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, N-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 2004; 27: 57-66.

21. Pastores GM, Barnett NL, Kolodny EH. An open-label, noncomparative study of miglustat in type I Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment. *Clin Ther*. 2005; 27: 1215-27.

22. Elstein D, Dweck A, Attias D, Hadas-Halpern I, Zevin S, Altarescu G et al. Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. *Blood*. 2007; 110: 2296-301.

23. Giraldo P, Latre P, Alfonso P, Acedo A, Alonso D, Barez A et al. Short-term effect of miglustat in every day clinical use in treatment-naïve or previously treated patients with type 1 Gaucher's disease. *Haematologica*. 2006; 91: 703-6.

24. Treiber A, Morand O, Clozel M. The pharmacokinetics and tissue distribution of the glucosylceramide synthase inhibitor miglustat in the rat. *Xenobiotica*. 2007 Mar; 37(3): 298-314.

25. Hughes D, Mehta A. Osteoclastic European Working Group on Gaucher Disease 7th EWGGD Workshop St John's College, Cambridge 18th-22nd July 2006.

26. Pastores GM, Elstein D, Hrebíček M, Zimran A. Effect of miglustat on bone disease in adults with type 1 Gaucher disease: a pooled analysis of three multinational open-label studies. *Clin Ther*. 2007; 29: 645-54.

27. Maas M, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JF. Radiology of Gaucher disease (type 1) and bone manifestations: the Dutch experience. *JBR-BTR*. 2006; 89: 318-21.

28. Zheng W, Padia J, Urban DJ, Jadhav A, Goker-Alpan O, Simeonov A et al. Three classes of glucocerebrosidase inhibitors identified by quantitative high-throughput screening are chaperone leads for Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 13192-7.

29. Alfonso P, Pampín S, Estrada J, Rodríguez-Rey JC, Giraldo P, Sancho J, Pocoví M. Miglustat (NB-DNJ) works as a chaperone for mutated acid beta-glucosidase in cells transfected with several Gaucher disease mutations. *Blood Cells Mol Dis* 2005; 35: 268-76.

30. Brumshtein B, Greenblatt HM, Butters TD, Shaaltiel Y, Aviezer D, Silman I et al. Crystal structures of complexes of N-butyl and N-nonyl-deoxynojirimycin bound to acid beta-glucosidase: insights into the mechanism of chemical chaperone action in Gaucher disease. *J Biol Chem.* 2007; 282: 29052-8.

31. Lange MC, Teive HA, Troiano AR, Bitencourt M, Funke VA, Setúbal DC et al. Bone marrow transplantation in patients with storage diseases: a developing country experience. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64: 1-4.

32. Sidransky E, LaMarca ME, Ginns EI. Therapy for Gaucher disease: don't stop thinking about tomorrow. *Mol Genet Metab.* 2007; 90: 122-5.

Enfermedad ósea y calidad de vida

P. LATRE MARTÍNEZ

Atención Primaria. CIBERER. Zaragoza

P. GIRALDO CASTELLANO

Hospital Universitario "Miguel Servet". CIBERER, I+CS. Zaragoza

La incidencia de la enfermedad de Gaucher tipo 1 es baja, se encuentra entre 1/200.000 y 1/300.000 habitantes en población no judía. En la raza judía de origen Ashkenazi la mutación N370S es muy frecuente, se detecta en mas del 70% de los alelos, explicando la elevada prevalencia del tipo 1 de la enfermedad en esta población ya que 1 de 14 son portadores de la mutación N370S, mientras que en población no judía la frecuencia es inferior, aproximadamente el 30% de los alelos. Los pacientes con la mutación N370S en homocigosidad presentan una enfermedad de grado moderado y no suelen presentar manifestaciones neurológicas ni lesiones óseas graves (1).

Sin embargo el genotipo solamente explica una parte en la correlación genotipo-fenotipo. La amplia variabilidad clínica de las manifestaciones en los pacientes tipo 1 está parcialmente explicada por la heterogeneidad del defecto genético (2). En aproximadamente el 10% de los pacientes la enfermedad pasa inadvertida, siendo su diagnóstico accidental.

En la mayoría de los pacientes hay diversos grados de intensidad en las manifestaciones clínicas, como el sangrado relacionado con la trombocitopenia, hiperesplenismo por aumento del volumen visceral, osteonecrosis y anomalías esqueléticas. Aproximadamente el 95% de los casos tienen esplenomegalia y más del 75% presentan enfermedad ósea. Los biomarcadores subrogados relacionados con la enfermedad no permiten establecer una predicción acerca de la progresión y la aparición de complicaciones, por lo que no es posible estratificar a los pacientes en función del riesgo. La decisión de iniciar tratamiento o modificarlo se ha de realizar de forma individual, lo cual es de gran trascendencia ya que supone la administración de fármacos en principio para toda la vida, la mayoría por vía intravenosa y de coste elevado (3).

Por estas razones el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) puede ser muy variable. Para efectuar una valoración ponderada de lo que supone la carga de la enfermedad sobre el individuo se requieren instrumentos que permitan medir aspectos físicos, sociales, el dolor, el cansancio, los sentimientos de depresión, así como los relacionados con su padecimiento, para obtener una evaluación global de la salud (4).

CUADRO I
Cuestionario de Salud SF-36
Versión española 1.4 (junio de 1999)

- 36 preguntas
- escalas

Función física	Rol físico
Dolor	Vitalidad
Función social	Rol emocional
Salud global	Salud mental

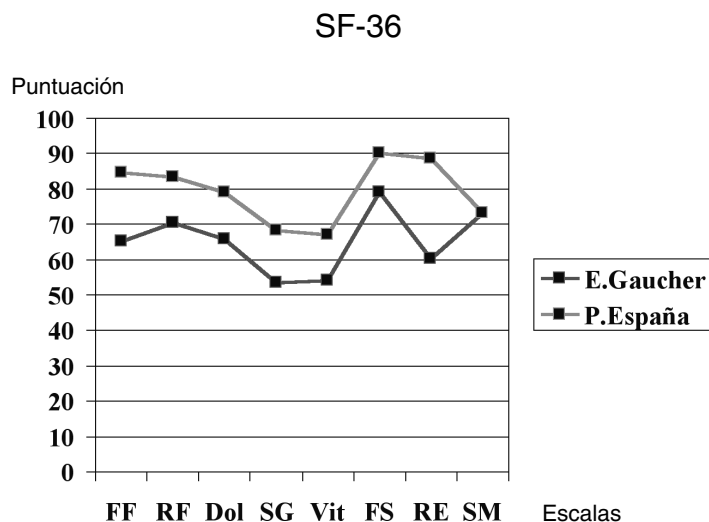
<http://www.correofarmaceutico.com>

Estas herramientas son útiles para definir el perfil de afectación del paciente y establecer comparaciones con el estado de salud de la población general y con la de los que padecen enfermedades crónicas que pueden dar resultados variables a lo largo del tiempo y condicionar la necesidad de tratamiento (5).

El tratamiento de la EG ha influido en el curso clínico de la enfermedad disminuyendo el volumen visceral, las citopenias y la enfermedad ósea, así como la percepción individual del estado de salud. La EG tipo 1 es considerada como una enfermedad crónica, por este motivo la respuesta al tratamiento se ha de evaluar no solamente en términos clínicos y biológicos sino también considerando su influencia en la calidad de vida. Se han desarrollado varios estudios para definir las dimensiones físicas, mentales y sociales en términos de calidad de vida en los pacientes con EG (6-9).

La CVRS se define como el grado subjetivo de bienestar atribuido o asociado con una combinación de factores que incluyen síntomas de la enfermedad, estado psicológico y actividad que desarrolla el individuo. Existen varios tipos de cuestionarios útiles para medir la CVRS. Unos miden incapacidad funcional y menoscabo (como el índice de Katz), la medida de independencia funcional, la escala Plutchik de valoración geriátrica o el índice de actividad de Duke. Para el análisis de las medidas físicas y mentales se utiliza el cuestionario genérico SF-36. Los hay para las medidas de bienestar psicológico y salud mental, medidas de salud social, medidas de dolor, perfil de las consecuencias de la enfermedad (como el perfil de salud de Nottingham) y cuestionario de evaluación funcional multidimensional OARS. Asimismo existen medidas de calidad de vida relacionadas con enfermedades definidas como el cáncer y cuestionarios sobre enfermedades cardiovasculares, dermatológicas, digestivas, endocrinas, VIH, medicina intensiva, neurológicas, neumológicas, osteoarticulares y urológicas (10).

El factor más importante que influye en la CVRS de los pacientes con EG tipo 1 es la afectación ósea. La enfermedad ósea repercute y restringe las actividades físicas, por esta razón es uno de los parámetros más importantes que influ-

**Figura 1.**

yen en la autopercepción de la salud. El tratamiento es capaz de modificar la historia natural de la enfermedad e influir directamente sobre la CVRS.

En un estudio realizado en 69 pacientes con EG tipo 1, a los que se les aplicó el cuestionario SF-36, escogido por ser un cuestionario genérico (cuadro I) y del que se conocen los datos obtenidos de su aplicación en una muestra representativa de 9.984 sujetos de la población española (11). Los datos recogidos o consignados al diagnóstico demuestran que ambos aspectos, los físicos y los mentales, son diferentes en los pacientes con EG cuando se comparan con los datos de la población general (figura 1). Las mayores diferencias se observan en los apartados de función física, dolor, salud general, vitalidad y rol emocional. Al analizar los datos en función del género se demuestra que las mujeres tienen peores resultados que los hombres excepto para el dolor y la salud mental, sin embargo en ambos grupos la esplenectomía y la cirugía ortopédica tenían una distribución similar. El estudio demostró grandes diferencias en los parámetros de función física, dolor, salud global y función social al diagnóstico cuando se comparaba con los obtenidos en la población general.

La historia natural de la EG es la de una enfermedad crónica progresiva influenciada por diversos factores y diferentes complicaciones, tales como citopenias por hiperesplenismo e infiltración medular, osteonecrosis y artritis degenerativa.

Estos hechos tienen un impacto significativo sobre la percepción de la CVRS, de hecho la presencia de enfermedad ósea produce diferencias signifi-

CUADRO II

Escala	Resultados			Area
	Afectación ósea (42)	No afectación (27)	p	
Función Física	61.93 ± 34.60	.038	86.42 ± 20.53	Salud Física
Rol Físico	78,54 ± 26,11	.044	92,82 ± 15,55	
Dolor	23,48 ± 23,33	.0001	75,00 ± 01,89	
Salud Global	70,08 ± 21,86	.564	75,86 ± 18,88	
Vitalidad	88,38 ± 22,34	.530	94,25 ± 13,38	Salud Mental
Función Social	91,92 ± 20,78	.920	93,97 ± 11,97	
Rol Emocional	91,92 ± 13,26	.728	93,97 ± 08,88	
Salud Mental	89,39 ± 20,82	.527	95,47 ± 07,07	

tivas en las escalas obtenidas en los ítems de función física, rol físico y dolor (cuadro II).

La correlación entre puntuación y el grado de enfermedad ósea sólo resultó significativa para los pacientes con grados 1 y 3, probablemente porque el estado de la afectación es crónico e irreversible ($p = 0.02$).

El análisis del impacto del tratamiento enzimático sustitutivo sobre la historia natural de la enfermedad se ha estudiado tras dos años de tratamiento, se aprecia un claro incremento en la puntuación de CVRS, que alcanzan valores similares a los de la población general excepto en los pacientes con enfermedad ósea avanzada, en los que las puntuaciones relacionadas con la función física y el dolor permanecen por debajo de las establecidas para población general.

La presencia de enfermedad ósea es el factor que implica un mayor compromiso en la actividad física del sujeto que la padece y que condiciona la persistencia de dolor, provocando los peores resultados en el cuestionario SF-36. La auto-percepción del estado global de salud es significativamente superior, pasando del 34,3% al 91,4% tras tratamiento. La actividad física permanece comprometida en el 24,5% de los pacientes a pesar del tratamiento, debido a las secuelas relacionadas con osteonecrosis y los recambios osteoarticulares.

El análisis de la CVRS en los pacientes sometidos a esplenectomía no es diferente con respecto a los que no han sufrido este tipo de cirugía. La presencia o no de citopenias tampoco influye en las escalas de CVRS. En relación al genotipo no se observaron diferencias entre los portadores de la mutación N370S y el resto de las mutaciones (cuadro III).

Se han realizado estudios prospectivos de valoración de calidad de vida en pacientes con EG. Nuestro grupo ha efectuado dos estudios: uno en pacientes sometidos a tratamiento enzimático sustitutivo durante dos años, evaluando mediante el cuestionario SF-36 antes de iniciar el tratamiento y después de dos

SF-36

Puntuación

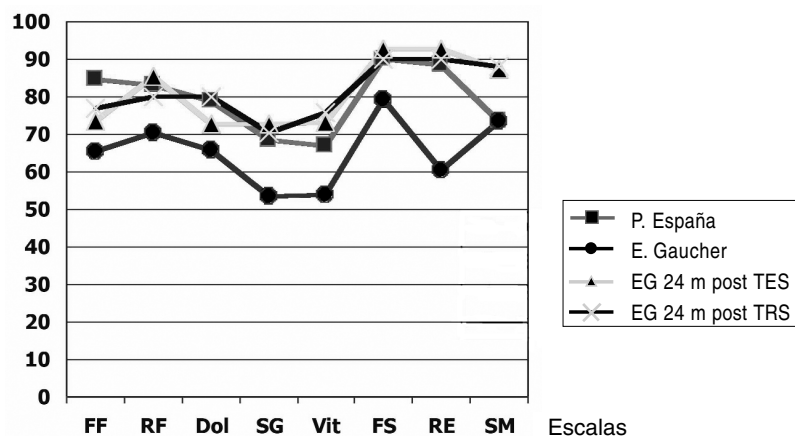


Figura 2.

CUADRO III

Escala	Resultados			Area
	N370S (47)	No N370S (22)	p	
Función Física	71.88 ± 28.94	.834 73.69 ± 27.69		Salud Física
Rol Físico	87,21 ± 20,87	.938 82,30 ± 21,65		
Dolor	48,21 ± 31,86	.660 37,50 ± 29,46		
Salud Global	69,95 ± 23,19	.287 65,25 ± 20,00		
Vitalidad	90,38 ± 19,37	.592 86,58 ± 17,11		Salud Mental
Función Social	91,18 ± 15,38	.091 95,64 ± 10,14		
Rol Emocional	92,10 ± 10,46	.000 79,68 ± 24,14		
Salud Mental	89,03 ± 13,73	.165 85,58 ± 17,64		

años (figura 2), y otro en pacientes en tratamiento oral con miglustat, utilizando el cuestionario genérico SF-36 de forma secuencial antes de iniciar tratamiento, a los doce meses de iniciado y a los dos y tres años de tratamiento. Los resultados han demostrado ganancia significativa en la CVRS en ambos grupos, encontrando estabilidad en los indicadores de CVRS en los pacientes tratados a largo plazo con terapia oral (observaciones no publicadas).

La mayoría de los estudios previos han demostrado discreto incremento en CVRS en los pacientes mayores de 60 años, frente a los jóvenes. De la misma manera los pacientes que alcanzan una situación de estabilidad en una enfermedad de carácter crónico requieren un seguimiento longitudinal monitorizando la CVRS para integrar los resultados junto a las restantes variables biológicas y de imagen. En comparación con otras enfermedades crónicas como insuficiencia cardíaca, broncopatía crónica o artropatías crónicas, los pacientes con EG muestran unos valores significativamente mejores.

REFERENCIAS

1. Beutler E, Graboski GA. Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001; pp. 3635-3668.
2. Alfonso P, Aznarez S, Giralto M, Pocoví M, Giraldo P; Spanish Gaucher's Disease Registry. Mutation analysis and genotype/phenotype relationships of Gaucher disease patients in Spain. *J Hum Genet*. 2007; 52: 391-6.
3. Connock M, Burls A, Frew E, Fry-Smith A, Juárez-García A, McCabe C et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2006; 10: iii-iv, ix-136.
4. American Medical Association. *Principles of Outcomes Research. Outcomes Research Resource Guide*, 1996/97. American Medical Association 1997.
5. Haave E, Hyland M. Different short-term and longitudinal results on perceived health status for asthma and COPD patients after pulmonary rehabilitation. Patients living alone have the largest improvements in perceived quality of life. *Chron Respir Dis*. 2008; 5: 69-73.
6. Clarke AE, Goldstein MK, Michelson D, Garber AM, Lennert LA. The effect of assessment method and respondent population on utilities elicited for Gaucher disease. *Qual Life Res* 1997; 6: 169-184.
7. Damiano AM, Pastores GM, Ware JE. The health related quality of life of adults with Gauchers disease receiving enzyme replacement therapy: Results from a retrospective study. *Qual Life Res* 1998; 7: 373-386.
8. Masek BJ, Sims KB, Bove CM, Korson MS, Short P, Norman DK. Quality of life assessment in adults with type 1 Gaucher disease. *Quallife Res* 1999; 8: 263-268.
9. Pastores GM. Quality of life assessment: To measure the health-related burden of Gaucher disease and treatment outcome. *Clin Perspect Lysosomal Storage Disorders* 2002; 10: 16-19.
10. Giraldo P, Solano V, Pérez-Calvo JI, Giralto M, Rubio-Félix D; Spanish Group on Gaucher disease. Quality of life related to type 1 Gaucher disease: Spanish experience. *Qual Life Res*. 2005; 14: 453-62.
11. Alonso J Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): Un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 771-77.

APÉNDICE CASOS CLÍNICOS

P. GIRALDO CASTELLANO

Hospital Universitario "Miguel Servet". CIBERER, I+CS. Zaragoza

M. ROCA ESPIAU

Diagnóstico Médico. CIBERER, I+CS. Zaragoza

*"Los pacientes son nuestro
mejor libro de texto"*

SIR WILLIAM OSLER

CASO 1

Varon de 48 años, raza mestiza, hijo único que consulta en segunda opinión por historia de dolor en crisis en rodilla izquierda desde los 11 años de edad y que en la actualidad es casi constante, con inflamación y deformidad en dicha articulación, lo cual le provoca impotencia funcional y necesidad de apoyo. A los 21 años se le practicó esplenectomía por aumento del volumen esplénico en ocho veces superior al tamaño normal y epistaxis de repetición secundaria a trombocitopenia. Desde entonces ha presentado varias crisis de dolor en cadera derecha con irradiación ciática, bursitis en rodilla izquierda y tendinitis en hombro, codo y muñeca derechos. Ha recibido tratamiento sintomático en numerosas ocasiones con analgésicos, antiinflamatorios, fisioterapia y electroterapia. En 2003, episodio de dolor en cadera izquierda con irradiación ciática; en el estudio de imagen se concluyó la existencia de sinovitis en rodilla izquierda, necrosis ósea avascular de cabeza femoral derecha y osteoporosis.

Antecedentes familiares: Madre con demencia. No tiene hijos.

Examen físico: Se aprecia pinguécula bilateral. Hepatomegalia palpable a 10 cm por debajo del reborde costal. Rodilla izquierda con inflamación y deformación. Atrofias musculares en extremidades inferiores y dilataciones varicosas. Exploración neurológica normal.

Sangre periférica: Anemia macrocítica (Hb: 103 g/L, Hto: 30,9%, VCM 100,2 fl), leucocitosis (L: $12,2 \times 10^9/L$ con distribución porcentual normal), plaquetas $259 \times 10^9/L$.

Patrón férrico: De sobrecarga (ferritina: 1395,5 ng/mL). γ GT: 161 UI/L.

Estudio proteico: Hipergammaglobulinemia policlonal.

Estudio de actividad enzimática: β -glucosidasa ácida: 0,6 nM/mgprot.h. Quitotriosidasa: 0 nM/mL.h.

Biomarcadores subrogados: CCL18/PARC 980 ng/mL.

Estudio genético: Gen de la *GBA*: [N370S]/[c.1207insA]. Gen de la Quitotriosidasa: Homocigoto para la duplicación de 24 pb.

Estudio de imagen:

Radiología ósea: Osteoporosis. Artropatía degenerativa femorotibial izquierda con depósitos cálcicos en fémur correspondientes a infartos óseos antiguos. Áreas de esclerosis con lesiones osteolíticas en pelvis más acentuada en lado derecho y tercio superior del fémur. Lesiones osteolíticas en región subtrocantérea de fémur derecho. Cambios degenerativos muy avanzados en articulación coxo-femoral derecha (figura 1).

Resonancia magnética de médula ósea: Secuencias en T1 y T2. En columna lumbar extensa infiltración medular intraesponjosa de patrón homogéneo generalizado.

En pelvis patrón de infiltración no homogéneo difuso, con múltiples áreas de infartos medulares.

Osteonecrosis bilateral de caderas, en cabeza femoral derecha osteonecrosis grado IV con múltiples formaciones geódicas de señal líquida en localización cefálica y en porción lateral de cuello junto con remodelación acetabular y artropatía degenerativa severa secundaria (figuras 4 y 5).

En fémures patrón de infiltración no homogéneo moteado, epífisis infiltradas. Articulación femoro-tibial izquierda, severa artropatía degenerativa con cesión de cóndilo femoral interno y platillo tibial externo (figuras 2 y 3).

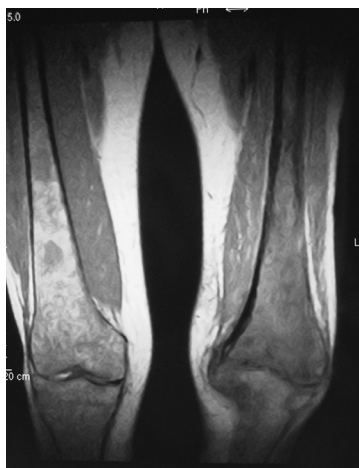
S-MRI: 21 puntos (infiltración medular: 9; complicaciones: 12).

Densidad mineral ósea: Osteoporosis (*t-score*: -3,45; *z-score*: -2,56) (figura 6).

RM hepática: volumen: 1803 mL.

Diagnóstico: Enfermedad de Gaucher tipo 1 heterocigoto para N370S con enfermedad ósea avanzada.

Plan de tratamiento: Se inicia tratamiento enzimático sustitutivo a dosis de 60 U/kg, asociado a bifosfonatos. Evaluación al año y si no alcanza respuesta óptima se propondría asociar tratamiento oral con miglustat 300 mg/día y considerar la intervención de cirugía ortopédica.



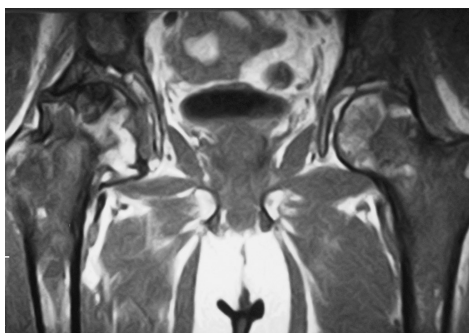
2. SE T1 coronal de ambas rodillas: Infiltración no homogénea moteada femorotibial.



1. Radiografía simple de ambas rodillas: Severa artropatía degenerativa femorotibial izquierda con depósitos cálcicos en fémur correspondientes a infartos óseos antiguos.



3. SE T2 coronal de ambas rodillas: Infiltración no homogénea moteada femorotibial.



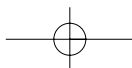
4. SE T1 coronal de caderas con imágenes de osteonecrosis bilateral, más acusada en cadera derecha.



6.. Radiología simple hombro derecho. Destrucción de cabeza humeral con neoarticulación. Osteoporosis marcada.



5. SET2 coronal de caderas con imágenes de osteonecrosis bilateral, más acusada en cadera derecha.



CASO 2

Varón de 42 años, caucásico, menor de 3 hermanos afectados por enfermedad de Gaucher tipo 1, diagnosticado a los 8 años, en el curso del estudio familiar. Retraso de crecimiento. Hepatoesplenomegalia, a los 9 años se realizó biopsia hepática presentando como complicación abdomen agudo por hemorragia que precisó intervención quirúrgica. A los 19 años se realizó esplenectomía. Sin haber presentado crisis óseas o dolor óseo difuso, a los 30 años se produce aplastamiento vertebral acompañado de ciatalgia bilateral que originó como complicación neurológica pie equino. Requirió inmovilización con artrodesis y aplicación de fijaciones y clavos metálicos en columna dorso-lumbar. HTA.

En 1998 inicia tratamiento enzimático sustitutivo (TES) con imiglucerasa a dosis de 60 U/kg IV cada 2 semanas. A los 10 años de iniciar TES persistía dolor óseo, dificultad para la movilización y lesiones osteoarticulares irreversibles. Como complicación reciente ha presentado un cuadro séptico grave por pneumococo neumoniae que requirió atención en UCI.

Antecedentes familiares: Dos hermanos afectados de enfermedad de Gaucher. La hermana mayor desarrolló enfermedad de Parkinson y falleció en 1997. El hermano, de 48 años, en tratamiento enzimático sustitutivo desde 1998, presenta enfermedad ósea avanzada.

Examen físico: Se aprecia pinguécula bilateral. No aumento de tamaño hepático. Deformidad ósea en rodilla izquierda, con relieve de maleolo interno femoral.

Sangre periférica: Hb: 145 g/L, Hto: 42,2%, VCM 100,5 fl, leucocitos (L: $8,1 \times 10^9/L$ con distribución porcentual normal), plaquetas $237 \times 10^9/L$.

Patrón férrico: De sobrecarga moderada (ferritina: 484 ng/mL). γ GT: 56 UI/L.

Estudio proteico: Hipergammaglobulinemia policlonal (1,72 g/dL).

Estudio de actividad enzimática: β -glucosidasa ácida: 0,9 nM/mgprot.h. Quitotriosidasa: 2159 nM/mL.h.

Biomarcadores subrogados: CCL18/PARC 380 ng/mL.

Estudio genético: Gen de la GBA: [N370S]/[L336P].

Gen de la quitotriosidasa: negativo para la duplicación de 24 pb.

Estudio de imagen:

Radiología ósea: Artrodesis metálica de localización dorsal y lumbar. Artropatía degenerativa en rodilla izquierda.

Resonancia magnética de medula ósea: Secuencias en T1 y T2. Infiltración homogénea difusa en cuerpos vertebrales (figura 3). Artrodesis dorsal (figura 5).

En pelvis no se visualiza infiltración de medula ósea. Infarto óseo residual en ala sacra izquierda. Cabezas femorales sin alteraciones. En fémures, área de afectación diafisaria femoral derecha con baja señal en T1 y focos hiperintensos en T2 en la porción superior correspondiente a crisis óseas (edema óseo e hiposeñal inferior) sugestiva de esclerosis (figuras 1 y 2).

No deformidad en matraz de Erlenmeyer. En articulación femorotibial derecha se observa artropatía degenerativa con extensa afectación metafisario-epifisaria tibial en relación con la enfermedad. Infartos óseos con predominio de baja señal y cesión secundaria de platillo tibial interno. En tibia derecha imágenes de infartos residuales (figura 4).

Múltiples infartos tibiales y en huesos del tarso (figura 6).

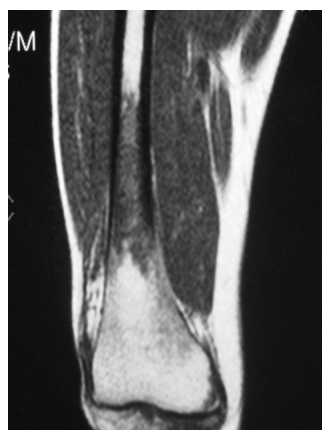
S-MRI: 16 puntos (infiltración medular: 4; complicaciones: 12).

Densidad mineral ósea: Osteoporosis (t-score: -1,91; z-score: -1,62).

RM hepática: volumen: 1207 mL.

Diagnóstico: Enfermedad de Gaucher tipo 1 heterocigoto para N370S con enfermedad ósea avanzada.

Plan de tratamiento: Tratamiento enzimático sustitutivo a dosis de 30 U/kg junto a tratamiento oral con miglustat 300 mg/día y asociado a bifosfonatos.



1. SE T1 coronal fémur derecho con imagen de infarto diafisario distal. Artropatía degenerativa asociada.



2. SE T2 coronal fémur derecho con área de hiperseñal correspondiente a crisis ósea.



3. SE T1 sagital de columna lumbar con infiltración homogénea difusa y herniación en L4-L5.



4. SE T1 coronal de ambos tobillos con infartos óseos en tercio distal de tibias.



5. SET2 axial abdomen con hepatomegalia homogénea. Artefactos metálicos por artrodesis dorsal.



6. SE T1 sagital pie izquierdo. Múltiples infartos tibio-tarsianos.

CASO 3

Varón de 13 años de edad, caucásico, diagnosticado a los 18 meses del nacimiento de enfermedad de Gaucher por aumento de tamaño hepático y esplénico acompañado de anemia y trombocitopenia. Al diagnóstico, el borde inferior de hígado y bazo se palpaban a 7 cm por debajo del reborde costal.

Datos al diagnóstico:

Sangre periférica: Se apreciaba anemia microcítica (Hb: 91 g/L, Hto: 25%, VCM 63,8 fl), leucocitos (L: $5,3 \times 10^9/L$ con distribución porcentual normal), plaquetas $155 \times 10^9/L$.

Perfil férrico: Ferropenia (sideremia 19 mcg/dL, índice 4,2%, ferritina 101 ng/mL)

Estudio de actividad enzimática: β -glucosidasa ácida: 0,9 nM/mgprot.h. Quitotriosidasa: 22,251 nM/mL.h.

Estudio genético: Gen de la *GBA*: [R463C]/[G377S] .

Gen de la Quitotriosidasa: Negativo para la duplicación de 24 pb.

Resonancia cerebral: Normal.

En tratamiento enzimático sustitutivo 60 U/kg por vía intravenosa cada dos semanas desde 1995. A los 6 meses del inicio del tratamiento se produce normalización del tamaño hepático-esplénico y de los recuentos celulares. En 1999 inicia estrabismo convergente. En 2002 dificultades para la coordinación y concentración con retraso en las actividades escolares. Contracturas dolorosas nocturnas y progresión lenta pero constante de las alteraciones neurológicas, desarrollando hipoacusia bilateral, incoordinación motora moderada con alteraciones en el trazado electroencefalográfico consistentes en descargas y desorganización de las ondas. Se clasifica la enfermedad de Gaucher como de tipo 3. En 2005 crisis ósea en calcáneo-astrágalo derecho (figura 1). A pesar de incrementar la dosis de enzima a 80U/kg y recibir tratamiento combinado (imiglucerasa+miglustat) durante un tiempo, en 2008 se decide realizar un alo-TMO de hermano sano no portador y haploidéntico.

A los tres meses del alo-TMO la distribución celular en la medula ósea es de características normales (figuras 2, 3 y 4).



1. SE T1 sagital de pie derecho, se visualizan pequeñas lesiones hiperintensas en astrágalo y calcáneo correspondiente a crisis óseas. 2005.



2. SE T1 coronal de pelvis. Distribución normal de la medula ósea en el día +90 post alo TMO. 2008.



3. SE T1 coronal de fémures y tibias. Distribución normal de la medula ósea en el día +90 post alo TMO. 2008.



4. SE T1 sagital de columna lumbar. Distribución normal de la medula ósea en el día +90 post alo TMO. 2008.

CASO 4

Mujer de 53 años, caucásica, mayor de tres hermanos, uno de ellos afectado por enfermedad de Gaucher tipo 1, diagnosticada a los 19 años, en 1972, por esplenomegalia gigante y citopenias periféricas. Esplenectomía en 1977, recuperando valores hematológicos a cifras de normalidad y sin presentar manifestaciones clínicas asociadas. En 1986 colecistectomía por disquinesia biliar secundaria a colelitiasis. En abril 2004 aumento de tamaño hepático palpable 3 cm por debajo del reborde costal con discreto descenso en la concentración de hemoglobina y plaquetas e infiltración de cuerpos vertebrales y epífisis proximales de huesos largos de patrón no homogéneo difuso. S-MRI: 10. Hipoacusia bilateral y movimientos oculares sacádicos horizontales.

Se propone tratamiento con inhibidor de sustrato (miglustat 100 mg t.i.d.) que la paciente acepta e inicia en junio de 2004, la tolerancia al tratamiento es excelente presentando alguna molestia digestiva cuando realiza una ingesta abundante de hidratos de carbono. Al año de iniciar tratamiento se comprueba normalización de volumen hepático y de recuentos celulares. El estudio de la medula ósea con resonancia magnética muestra aclaramiento en columna y cabezas femorales. S-MRI: 6.

Antecedentes familiares: Hermana de 45 años afectada de Enfermedad de Gaucher.

Examen físico: Se aprecia pinguécula bilateral. Aumento de tamaño hepático 3 cm por debajo del reborde costal. Desviación en valgo de extremidades inferiores.

Sangre periférica: Hb: 120 g/L, Hto: 35,4%, VCM 99,5 fl, leucocitos: $6,7 \times 10^9/L$ con distribución porcentual normal, plaquetas $119 \times 10^9/L$.

Patrón férrico: De sobrecarga moderada (ferritina: 427 ng/mL). γ GT: 56 UI/L.

Estudio proteico: Hipergammaglobulinemia policlonal (1,56 g/dL).

Estudio de actividad enzimática: β -glucosidasa ácida: 0,7 nM/mgprot.h. Quitotriosidasa: 4.890 nM/mL.h.

Biomarcadores subrogados: CCL18/PARC 999 ng/mL.

Estudio genético: Gen de la *GBA*: [N370S]/[L44P].

Gen de la Quitotriosidasa: Heterocigoto para la duplicación de 24 pb.

Estudio de imagen:

Resonancia Magnética de medula ósea: Secuencias en T1 y T2.

Infiltración de carácter homogéneo de medula ósea intraesponjosa de cuerpos vertebrales, que presenta aspecto de hiposeñal en todas las secuencias.

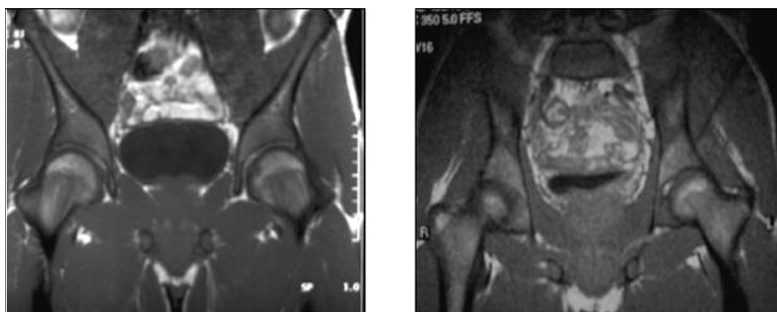
En huesos pélvicos y fémures se observa patrón de infiltración de carácter no homogéneo difuso con probables áreas de infartos óseos visibles en radiología simple, sin observar crisis óseas. Ambos fémures presentan deformidad en matraz de Erlenmeyer con infiltración de carácter homogéneo moteado. Las epífisis superior e inferior de ambos fémures presentan infiltración. S-MRI: 10 (figura 1).

Después de un año en tratamiento oral con miglustat se aprecia aclaramiento de la infiltración en columna y cabezas femorales. S-MRI: 6 (figura 2).

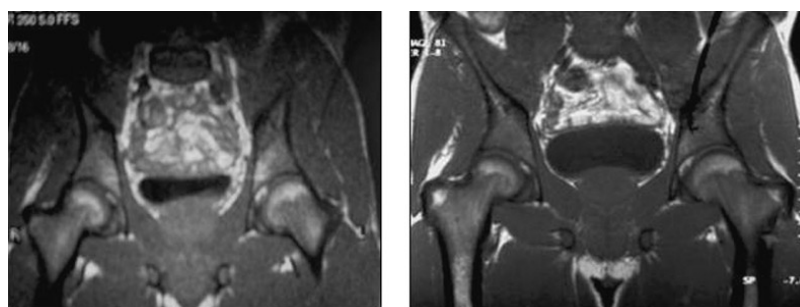
Volumen hepático por RM: 1205 mL.

Densidad mineral ósea: Osteopenia (*t-score*: -2,42; *z-score*: -1,28) (figura 3).

Plan de tratamiento: Tratamiento oral con miglustat 300 mg/día.

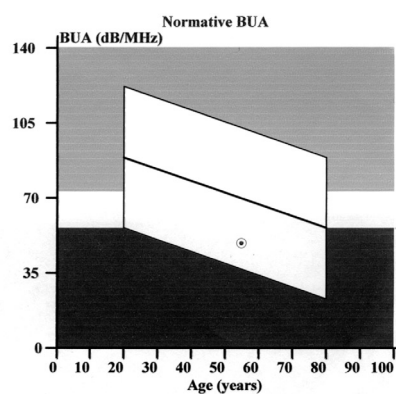


1. SE T1 Coronal de ambas caderas antes de iniciar tratamiento. S-MRI 10.



2. SE T1 Coronal de ambas caderas despues de doce meses en tratamiento oral con miglustat. Aclaramiento de la infiltración en cabezas femorales y trocánter mayor. S-MRI: 6.

Scan Date	Site	Separation	BUA	%Exp	Zu	Tu
04/09/2008	L	47	50	70	-1.26	-2.42



3. Densitometría calcáneo izquierdo por ultrasonidos. Osteopenia secundaria a EG.

CASO 5

Varón de 27 años, caucásico, diagnosticado en enero de 2002, a los 23 años, de enfermedad de Gaucher tipo 1. Consulta por dolor agudo en hipocondrio izquierdo, a la exploración se apreciaba esplenomegalia palpable 15 cm por debajo del reborde costal. Refería como antecedentes epistaxis frecuentes en la infancia. No dolores óseos.

En febrero de 2002 inicia tratamiento enzimático sustitutivo (TES) con imiglucerasa a dosis de 30 U/kg IV cada dos semanas. A los cuatro años de iniciar TES presentaba buen estado general, aumento de 10 kilogramos de peso durante este periodo. Reducción de volúmenes hepato-esplénico y normalización de recuentos celulares.

Antecedentes familiares: Padre fallecido por enfermedad de Parkinson. Hermano de 24 años portador de enfermedad de Gaucher.

Al diagnóstico:

Examen físico: Se aprecia pinguécula bilateral. Esplenomegalia palpable 15 cm por debajo del reborde costal.

Sangre periférica: Anemia (Hb: 116 g/L, Hto: 36,1%, VCM 85,8 fl), leucopenia (L: $2,5 \times 10^9/L$ con distribución porcentual normal), trombocitopenia (plaquetas $121 \times 10^9/L$).

Patrón férrico: De sobrecarga moderada (ferritina: 580 ng/mL). γ GT: 54 UI/L.

Estudio de actividad enzimática: β -glucosidasa ácida: 0,52 nM/mgprot.h. Quitotrio-sidasa: 8.317 nM/mL.h.

Biomarcadores subrogados: CCL18/PARC 478 ng/mL.

Estudio genético: Gen de la *GBA*: [N370S]/[V398I].

Gen de la Quitotriosidasa: Heterocigoto para la duplicación de 24 pb.

Estudio de imagen:

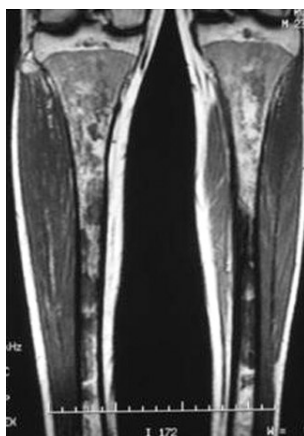
Resonancia magnética de medula ósea: Secuencias en T1 y T2.

Infiltración medular de cuerpos vertebrales de patrón no homogéneo difuso. En pelvis no se visualiza infiltración de medula ósea. Infarto óseo residual en ala sacra izquierda. Cabezas femorales sin alteraciones. En fémures, patrón de infiltración no homogéneo moteado generalizado con imágenes de crisis óseas extensas bilaterales en tibias, más extensa en tibia izquierda, donde existe edema de partes blandas (figuras 1, 2 y 3).

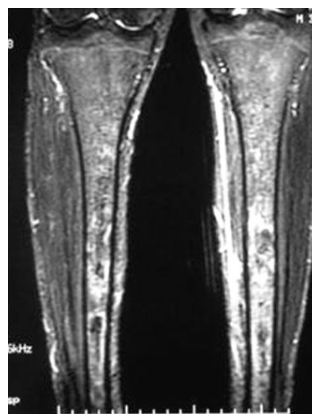
S-MRI: 16 puntos (infiltración medular: 4; complicaciones: 12).

Densidad mineral ósea: Normal.

RM hepática: volumen: 4.015 mL. RM esplénica: volumen: 1.517 mL
Plan de tratamiento: Tratamiento enzimático sustitutivo a dosis de 30 U/kg.



1. SE T1 coronal de ambas tibias con múltiples lesiones de infiltración moteada.



2. SE T2 coronal de ambas tibias con múltiples lesiones de infiltración moteada con hiperintensidad correspondientes a crisis ósea. 2000.



3: SE T1 coronal de ambas tibias. Aclaramiento medular tras siete años en tratamiento enzimático sustitutivo. 2007.



CASO 6

Mujer de 54 años, caucásica, diagnosticada en 1976, a los 23 años, de enfermedad de Gaucher tipo 1, en el curso de estudio familiar por hermano de 21 años diagnosticado de la enfermedad. Había tenido dos cesáreas que requirieron transfusión de concentrados de hemáties y plaquetas. En 1987 esplenectomía por esplenomegalia muy voluminosa palpable 20 cm por debajo del reborde costal y epistaxis secundarias a trombocitopenia. En 1989 crisis ósea en cadera derecha con osteonecrosis de cabeza femoral. En 1991 se demuestra seropositividad para VHC, en junio 1993 inicia tratamiento enzimático sustitutivo con alglucerasa a dosis de 30 U/kg. En febrero de 1994 nueva crisis ósea en cadera izquierda con foco de osteonecrosis en cabeza femoral, se duplicó la dosis de enzima desapareciendo el dolor y sin presentar secuelas. Se realizaron un total de cuatro biopsias hepáticas como seguimiento de actividad de VHC, la tercera de ellas en 2001 mostró actividad inflamatoria elevada en lobulillos y canales portales y en opinión del hepatólogo el daño hepático estaba progresando, motivo por el cual se asociaron antivirales e interferon alfa al tratamiento enzimático sustitutivo con imiglucerasa. La nueva biopsia hepática practicada tras un año en tratamiento reveló notable reducción del componente inflamatorio y desaparición de la fibrosis, con presencia moderada de células de Gaucher.

En 2004 nueva crisis ósea en sacro. En 2006 episodio doloroso agudo en región femoral inferior izquierda. La RM practicada revela la presencia de un acúmulo celular interpretado como "gaucheroma", la lesión desapareció tras incrementar de nuevo la dosis de TES (figuras 1, 2 y 3).

Antecedentes familiares: Hermano afectado por enfermedad de Gaucher tipo 1 y portador de VHC, fallecido a los 47 años por cirrosis hepática.

Examen físico: Se aprecia pinguécula bilateral. Hepatomegalia palpable 2 cm por debajo del reborde costal.

Sangre periférica: Se aprecia anemia macrocítica (Hb: 109 g/L, Hto: 34,1%, VCM 105,8 fl), Leucocitos (L: $8,5 \times 10^9/L$ con distribución porcentual normal), plaquetas $147 \times 10^9/L$.

Patrón férrico: de sobrecarga moderada (ferritina: 397 ng/mL). γ GT: 22,4 UI/L.

Estudio de actividad enzimática: β -glucosidasa ácida: 0,52 nM/mgprot.h. Quitotriosidasa: 1.040 nM/mL.h.

Biomarcadores subrogados: CCL18/PARC 478 ng/mL.

Estudio genético: Gen de la *GBA*: [N370S]/[T134P].

Gen de la quitotriosidasa: heterocigoto para la duplicación de 24 pb.

Estudio de imagen:

Resonancia magnética de medula ósea: Secuencias en T1 y T2.

No se aprecia infiltración en cuerpos vertebrales. Herniación discal subligamentaria en L2-L3. Crisis ósea en ala sacra izquierda. En fémures, patrón de infiltración no homogéneo reticular generalizado con lesión diafisaria de 32 mm hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 (figuras 1 y 2).

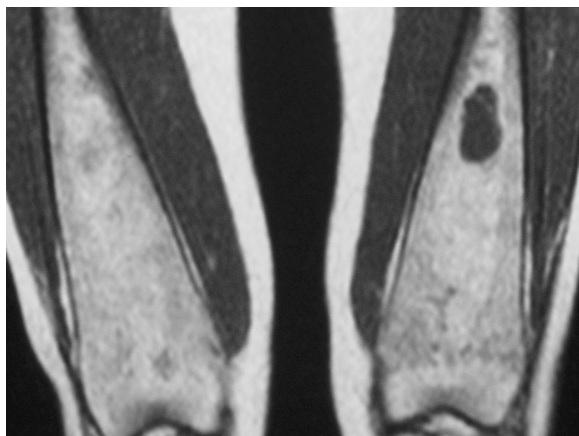
S-MRI: 14 puntos (infiltración medular: 2; complicaciones: 12).

Densidad mineral ósea: Osteoporosis (T-score: -3,05; Z-score: -1,96).

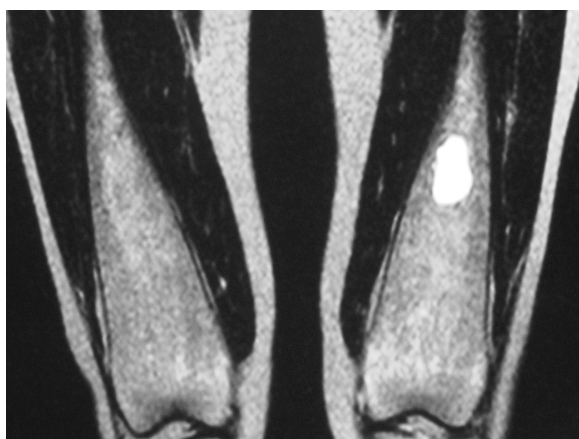
RM hepática: Volumen: 2.752 mL

Plan de tratamiento: Tratamiento enzimático sustitutivo a dosis de 60 U/kg asociado a bifosfonatos.

1. SE T1 coronal de fémur izquierdo con imagen nítida correspondiente a un acúmulo celular (gaucheroma) tras 13 años de tratamiento enzimático sustitutivo (2006).



2. SE T2 coronal de fémur izquierdo con imagen nítida correspondiente a un acúmulo celular (gaucheroma) tras 13 años de tratamiento enzimático sustitutivo (2006).



3. SE T1 coronal de fémur izquierdo resolución completa del acúmulo celular tras aumentar dosis de enzima a 60 U/kg cada dos semanas (2007).



CASO 7

Mujer, caucásica, diagnosticada en 1982, a los 51 años, de enfermedad de Gaucher tipo 1, tras ser esplenectomizada por citopenias y esplenomegalia gigante. Episodios de crisis óseas desde la adolescencia, se identifica en radiología convencional necrosis avascular de cadera derecha, osteopenia y osteolisis. En 1996, a los 62 años, se realiza recambio articular de cabeza femoral derecha después de recibir tratamiento enzimático sustitutivo con alglucerasa a dosis de 60 U/kg durante 2,5 años. En el curso del estudio familiar se identifica a una hermana afectada de enfermedad de Gaucher que padecía Parkinsonismo desde los 43 años.

En 2003 continuaba en tratamiento enzimático sustitutivo con imiglucerasa a dosis de 60 U/kg cada dos semanas, desarrolla diabetes, hipertrigliceridemia con IAM y deterioro cognitivo progresivo. Presenta dolor agudo en hombro derecho, el estudio por RM revela una crisis ósea en húmero derecho. Un año más tarde se produce ACVA de arteria cerebral media derecha con demencia vascular, la RM cerebral mostraba lesiones hiperintensas periventriculares con atrofia cortical moderada e infarto en el territorio de la arteria cerebral media. Fallece a los 73 años.

Sangre periférica: Se aprecia anemia macrocítica (Hb: 111 g/L, Hto: 36%, VCM 105,8 fl), Leucocitos (L: $11,0 \times 10^9/L$ con distribución porcentual normal), plaquetas $53 \times 10^9/L$.

Patrón férrico: De sobrecarga (ferritina: 721 ng/mL). γ GT: 26 UI/L.

Estudio proteico: Hipergammaglobulinemia policlonal.

Estudio de actividad enzimática: β -glucosidasa ácida: 0,9 nM/mgprot.h. Quitotriosidasa: 20.510 nM/mL.h.

Biomarcadores subrogados: CCL18/PARC 478 ng/mL.

Estudio genético: Gen de la *GBA*: [N370S]/[IVS4-2a>g;c.(-203)A>G].

Gen de la quitotriosidasa: negativo para la duplicación de 24 pb.

Resonancia magnética de medula ósea: Secuencias en T1 y T2.

Radiología simple: Húmero derecho con imágenes de osteolisis y osteoesclerosis (figura 3).

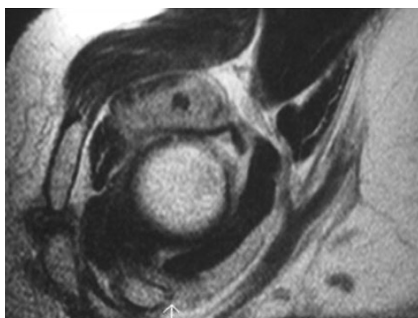
En columna dorsal y lumbar infiltración no homogénea difusa de cuerpos vertebrales con aplastamiento en D8. En pelvis patrón de infiltración no homogéneo difuso. Sustitución protésica de cabeza femoral derecha. En cabeza femoral izquierda y fémur patrón de infiltración no homogéneo reticular generalizado. Signos de artrosis. Infiltración medular no homogénea difusa en cabeza humeral derecha con infiltración muscular del manguito de los rotadores (figuras 1 y 2).

S-MRI: 20 puntos (infiltración medular: 6; complicaciones: 14).

Densidad mineral ósea: Osteoporosis (T-score: -2,75; Z-score: -1,47).



1. SE T1 sagital hombro derecho con infiltración medular no homogénea difusa e infiltración muscular del manguito rotador.



2. SE T2 sagital hombro derecho con imagen de infiltración en músculo supraespinoso.



3: Radiología simple de húmero derecho con imágenes de osteolisis y osteoesclerosis en cabeza humeral. Ligera reabsorción endóstica en diáfisis.



CASO 8

Varón de 47 años, caucásico, diagnosticado a los 7 años de enfermedad de Gaucher tipo 1, genotipo heterocigoto para N370S. Las manifestaciones clínicas se caracterizaban por dolores óseos en crisis, cansancio intenso y anemia. A los 11 años se realizó esplenectomía y a los 30 requirió recambio articular de cadera derecha por fractura. En 2002 fue necesario colocar una segunda prótesis en cadera derecha. En tratamiento enzimático sustitutivo a dosis de 60 U/kg desde 2003. Clínicamente mejor desde las intervenciones quirúrgicas, pero presenta dolor óseo en columna y cadera izquierda, así como atrofia muscular e importantes limitaciones funcionales, requiere ayuda para caminar y realizar sus actividades diarias.

Examen físico: Constitución asténica. Importantes atrofia muscular y acortamiento de EID. No se palpa aumento de tamaño hepático.

Sangre periférica: Se aprecia anemia macrocítica (Hb: 142 g/L, Hto: 43,6%, VCM 111 fl), Leucocitos (L: $6,3 \times 10^9/L$ con distribución porcentual normal), plaquetas $399 \times 10^9/L$.

Patrón férrico: De sobrecarga (ferritina: 2987 ng/mL). γ GT: 507 UI/L.

Estudio de actividad enzimática: β -glucosidasa ácida: 0,62 nM/mgprot.h. Quitotriosidasa: 26.613 nM/mL.h.

Biomarcadores subrogados: CCL18/PARC 1268 ng/mL.

Estudio genético: Gen de la *GBA*: [N370S]/[c.1263-1317 del 55 pb].

Gen de la Quitotriosidasa: Negativo para la duplicación de 24 pb.

Estudio de imagen:

Resonancia magnética de médula ósea: Secuencias en T1 y T2.

En columna dorsal y lumbar infiltración homogénea de cuerpos vertebrales. Hiperlordosis lumbar con horizontalización sacra. Deshidratación discal L5-S1 de carácter degenerativo, sin afectación posterior de saco dural.

En pelvis patrón de infiltración no homogéneo difuso. Sustitución protésica de cabeza femoral derecha. En cabeza femoral izquierda importante deformación secundaria a osteonecrosis con neoarticulación y artropatía degenerativa secundaria. Derrame sinovial intraarticular izquierdo y focos heterogéneos en relación con infartos en región intertrocanterea (figuras 1 y 2). Deformidad en matraz bilateral. Patrón de infiltración no homogéneo reticular, con reabsorción endóstica en fémur izquierdo y afectación de tercio inferior de diáfisis con zonas de infarto con focos superintensos en T2 sugestivos de focos pequeños edematosos. En ambas tibias se observan imágenes similares con grandes infartos en la unión metafisodiafisaria y algún pequeño foco puntiforme de edema. Acortamiento de EID (figuras 3 y 4). Score de valoración: S-MRI 20 puntos.

Densidad mineral ósea: Osteoporosis (T-score: -3,26; Z-score: -3,58).

RM hepática: Volumen: 2.028 mL.

Diagnóstico: Enfermedad de Gaucher tipo 1 heterocigoto para N370S con enfermedad ósea muy avanzada y complicaciones irreversibles.

Plan de tratamiento: Tratamiento enzimático sustitutivo a dosis de 60 U/kg junto a tratamiento oral con miglustat 300 mg/día y asociado a bifosfonatos.



1. SE T1 coronal de pelvis con infiltración no homogénea difusa. Osteonecrosis de cabeza femoral izquierda.



2. SE T2 coronal de pelvis con infiltración no homogénea difusa. Prótesis de cadera derecha.



3. SE T1 coronal de fémures con extenso infarto diafisario derecho.



4. SE T2 coronal de fémures con extenso infarto diafisario derecho. Acortamiento de extremidad inferior dcha por necrosis de cadera derecha.



Grupo CIBERER U752.

