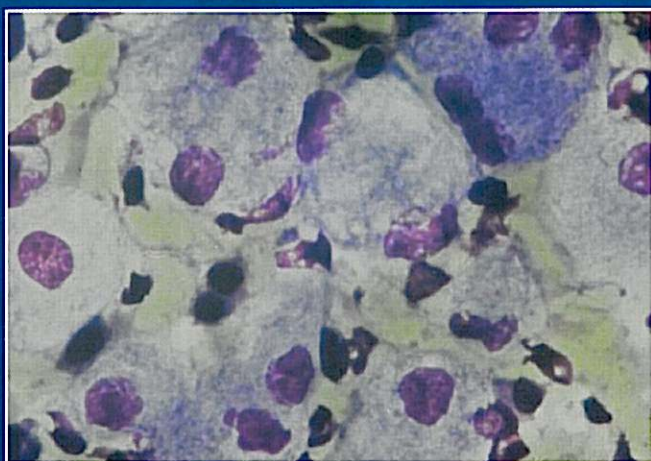


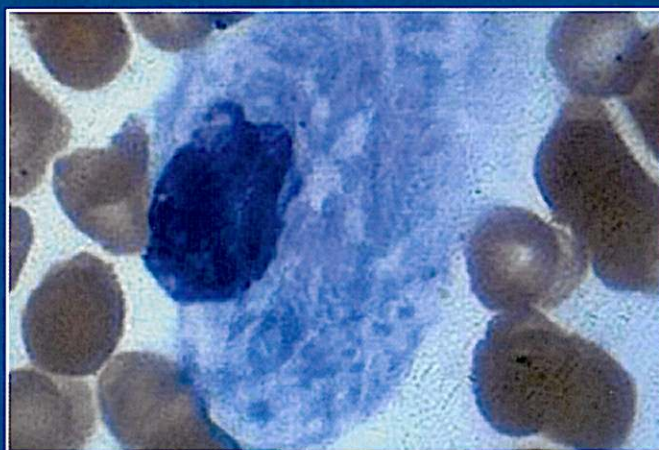
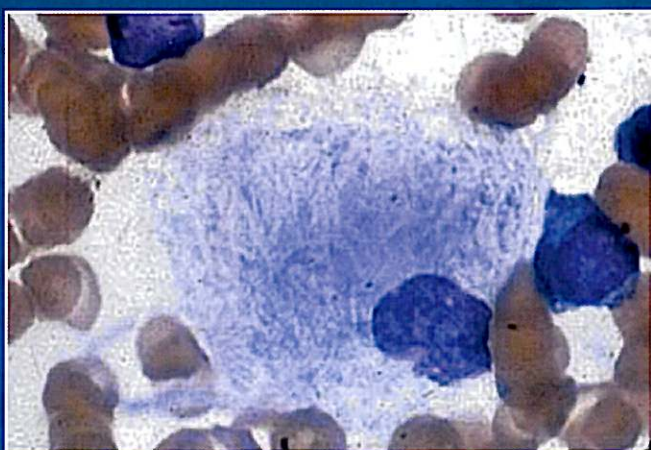
---

Encuentros Médicos

# IV Reunión Nacional de la Asociación Española de Enfermos y Familiares de Enfermedad de Gaucher (AEEFEG)



Toledo, 25-27 de octubre de 2002

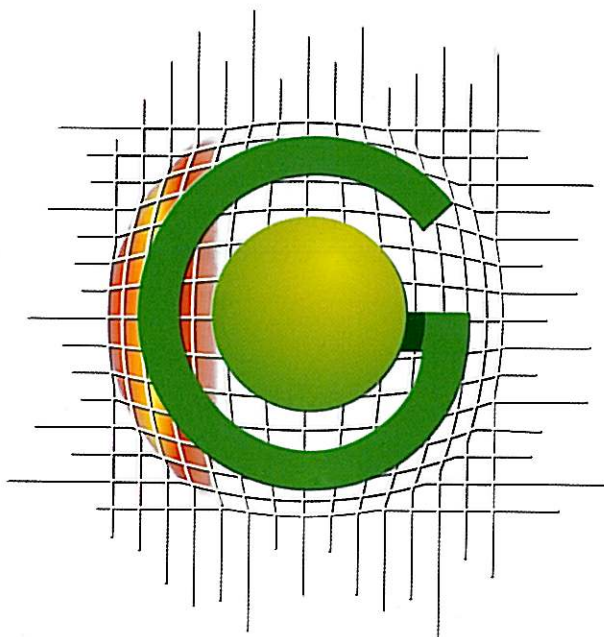


Edita: Acción Médica. Fernández de la Hoz, 61, entreplanta. 28003 Madrid.  
Tfno.: 91 536 08 14 - Fax: 91 536 06 07. E-mail: publicaciones@accionmedica.es  
I.S.S.N.: 0214-8129 - S.V.: 89046R - Depósito Legal: M-2400-2004



# Sumario

|   |    |
|---|----|
| Saluda: IV Encuentro-Toledo<br>D <sup>a</sup> M <sup>a</sup> Carmen Martell .....   | 5  |
| Nace SIERE: Sistema de Información de Enfermedades Raras en Español<br>Dr. Alfredo Avellaneda Fernández .....                           | 6  |
| Plan Nacional de Investigación en Enfermedades Raras (ER):<br>Investigar, Enseñar, Informar y Cuidar<br>Dra. Maravillas Izquierdo ..... | 9  |
| Diagnóstico prenatal y consejo genético de la enfermedad de Gaucher<br>Dra. Carmen Domínguez .....                                      | 14 |
| Introducción. Diez años después<br>Dr. Manuel Giralt .....  | 19 |
| Introducción a la enfermedad de Gaucher: características generales<br>Dra. Pilar Giraldo .....  | 22 |
| Los enfermos de Gaucher tienen en Israel<br>su presupuesto para el tratamiento<br>Dr. Raúl Cherkoff .....                               | 30 |
| Tenemos muy poca experiencia en México<br>en cuanto a diagnóstico preciso<br>D. Manuel Casamayor .....                                  | 32 |
| Enfermedad de Gaucher-Enfermedad de Pompe: cosas que nos unen<br>D. Antonio Bañón .....   | 34 |
| Asamblea .....  | 35 |
| Actividades sociales. Paseo por Toledo .....  | 36 |



---

## Saluda: IV Encuentro-Toledo



**U**n año más nos hemos encontrado para realizar nuestro **IV Encuentro**, y nuevamente ha sido estupendo poder constatar que, a pesar de las dificultades y de la distancia, somos capaces de crear una atmósfera de alegría y camaradería entre los que ya nos conocemos de otros años, pero también con aquellos que acuden al encuentro por primera vez.

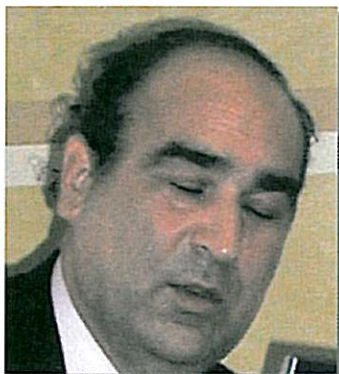
Sentimos que el año transcurrido no ha sido un obstáculo, sino al contrario, nos hace fortalecer aún más nuestra relación como integrantes de una asociación que poco a poco va adelante; constatado de una manera muy especial por la presencia de los presidentes de las Asociaciones de Israel y de México, quienes se han implicado de forma importante, y eso ha permitido que el nivel de la Reunión se elevara y que fluyese un clima que nos ha hecho capaz de ir más allá de todas las barreras que pudieran existir.

Hemos sentido que en estos días éramos una gran familia, que juntos vamos a construir un futuro más lleno de oportunidades y de expectativas para nosotros y los que vendrán, con esta gran familia GAUCHER QUE NO CONOCE FRONTERAS.

Gracias,

**Mª Carmen Martell**  
*Presidenta de la AEEFEG*

# Nace SIERE: Sistema de Información de Enfermedades Raras en Español



**Dr. Alfredo Avellaneda Fernández**  
*Centro de Investigación sobre el Síndrome  
del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras  
(CISATER). Grupo Asesor Técnico.*

**E**n el plan de investigación que hemos empezado a desarrollar, el primer paso es la información. A finales del siglo XX, no podíamos dejar de utilizar Internet para transmitir la información y como consecuencia de ello nace el **Sistema de Información de Enfermedades Raras en Español (SIERE)**, que es el primer sistema de información sobre este tipo de enfermedades publicado en español y del que estamos muy contentos de cómo está siendo recibido.

Antes de empezar a enseñárselo, quiero pedir disculpas porque aunque se tenga la impresión de que estamos conectados a Internet, viendo nuestra web, no es así, esto es una "pequeña trampa" que hemos hecho especialmente para poder enseñárselo evitando los problemas de conectividad y probablemente algún enlace pueda fallar, por lo que si en algún momento se atasca, les ruego que lo entiendan.

Dividimos el SIERE en una serie de entradas, que pueden ver aquí en el Frame de la izquierda, en el que indicamos: cuál es el propósito del SIERE, qué son las enfermedades raras, cuáles son las preguntas más frecuentes, ofrecemos información referente a las jornadas y eventos que podemos recoger, y también sobre el programa de investigación que les acaban de presentar.

Tengo que decir que el SIERE se actualiza todas las semanas, menos curiosamente ésta, lo que se explica porque estamos a punto de hacer un cambio para poder introducir más material, vídeos, pdfs, fotos, etc. Es decir, va a haber un cambio importante en la estructura más que en los contenidos ya que éstos se desarrollan más

lentamente que la estructura. Y finalmente les muestro la parte que Vds. conocen más, que es la parte de información sobre las enfermedades y sobre las asociaciones de afectados.

En la parte central de la pantalla pueden ver las búsquedas y las noticias, intentando siempre destacar 5 o 6 noticias semanales. Las búsquedas por enfermedades se pueden hacer siempre de 2 maneras diferentes; se puede buscar por orden alfabético y se obtiene una lista (evidentemente ahora está preparada para que salga esta enfermedad en concreto) a través de la que se llega a la enfermedad elegida, o si uno tiene una idea de cómo se escribe el nombre de la enfermedad (intentaré no hacer algo de lo que siempre me acusan, y es que juego con el ordenador pero no lo puedo evitar) se puede también introducir un texto libre, con todo o parte del nombre de la misma y se obtiene una respuesta con la lista de enfermedades que en su nombre contengan el texto utilizado para la búsqueda.

En la descripción de las enfermedades intentamos poner el nombre por la que más se la conoce, así como los sinónimos de la enfermedad. Uno de los grandes problemas que hay cuando se accede a la información es que a veces las enfermedades tienen diferentes nombres y cuesta hallar el que nosotros conocemos. Ofrecemos también una serie de códigos internacionales útiles para clasificar estas enfermedades: la clasificación internacional de enfermedades, en su modificación clínica en la versión CIE-9 que es la que más se utiliza en los hospitales para codificar las altas, el vínculo al catálogo McKusick, que probablemente Vds. conozcan

más como OMIM que es la versión *on line* de este catálogo. Facilitamos descripciones de los aspectos fundamentales de las diferentes enfermedades en lenguaje coloquial, porque nuestra idea es que esta sección vaya dirigida no a profesionales sino a los afectados y al público en general y que éstos las entiendan; habitualmente los médicos usamos siempre palabras raras difíciles de comprender por el público en general, entonces para solucionar esta cuestión hemos optado por utilizar, por un lado, las palabras técnicas a las que estamos acostumbrados, y que son las que utilizamos en los informes clínicos y, por otro, proporcionamos una explicación del significado de esa palabra, pues no solamente intentamos informar sino aprovechar de alguna manera para hacer formación; aunque sabemos que, por este motivo, a veces la lectura se hace farragosa.

Además de una descripción clínica intentamos ofrecer otras direcciones de interés. Se acusa siempre a Internet de que mucha información es mala, es cierto, yo siempre digo que alrededor del 90% de la información es basura, pero el otro 10% es una joya, la dificultad está en saberla encontrar; unas veces presentamos, como en este caso, una página de afectados que es de una asociación argentina, para mí una de las mejores páginas de afectados que hay, o como en este otro caso una página que presenta información general de prestaciones, dirigida hacia los pacientes y hacia los médicos.

La información se completa siempre con una lista de asociaciones que dan cobertura a la enfermedad de la que estamos hablando. Evidentemente, siempre está presente la FEDER y EURORDIS, ya que son los "paraguas" que deben cubrir a todos los afectados tanto en España como en Europa.

Aunque reconozco que hasta ahora nos hemos volcado más hacia la información clínica dirigida a los afectados, se intenta ofrecer también información sobre centros de interés para el diagnóstico de estas enfermedades, sé que no están todos, y que recibimos críticas porque nos faltan muchos, pero realmente facilitamos información de los que conocemos, así mismo intentamos ofrecer información, si la hay, sobre registros, nosotros conocemos, para esta enfermedad el registro que dirige la Dra. Giraldo. También presentamos los proyectos de investigación financiados por el FIS en los últimos 10 años para cada enfermedad, clasificados por años.

A veces, tenemos la suerte de contar con un consultor que nos facilita información que completa la que realiza nuestro equipo de contenidos. Como vamos a cambiar el formato del portal, no creo que merezca

mucho la pena insistir en esta parte, es aquí donde va haber grandes cambios y donde aparecerá lo que ya he apuntado al principio, aquí habrá ficheros pdf, vídeos, posibilidades de ver ecografías, etc. Va a haber más información y de más calidad de la que ahora tenemos, ya que, en la actualidad, solamente podemos ofrecer un texto plano sin muchas posibilidades de algo más. Y en estas enfermedades que son muy características, más aún en las que hay malformaciones congénitas, las fotos y las imágenes supondrán una mejor descripción que cualquiera de las que nosotros podamos hacer con palabras.

Otra parte importante de la información que presentamos es la parte de Medicamentos Huérfanos, ofrecemos formularios muchas veces difíciles de encontrar. Cuando un profesional quiere usar un medicamento que sólo se puede obtener como medicamento extranjero o bajo la fórmula del uso compasivo, hay una cierta manera de solicitarlo y, en general, es difícil saber cómo se hace; aquí ofrecemos una serie de modelos para su uso; ésta es una parte para el empleo exclusivo de los profesionales, pero que creemos que es de mucha utilidad.

Tras este enlace que selecciono, aparece la página oficial de la UE con el listado de los Medicamentos Huérfanos que existen en la actualidad, pensamos que es una parte bastante útil que funciona cuando hay una conexión a Internet, pues resulta muy interesante saber cuales son los Medicamentos Huérfanos que podemos utilizar en este momento para un grupo determinado de pacientes.

Tenemos un foro de discusión; se trata de un sitio donde se pueden intercambiar opiniones, plantear problemas, etc.; como crítica a los miembros de este foro, diría que lo más importante es participar y ofrecer la experiencia y la opinión de cada uno, no sólo esperar una solución a tus propios problemas.

No les voy a enseñar el enlace que hace referencia al grupo de trabajo; detrás del SIERE, está trabajando todo un equipo, creo que lo importante es el SIERE y el equipo en sí, más que las personas que lo integran y sus nombres.

Otra parte muy importante la constituye una serie de documentos seleccionados por nosotros en función de su interés. A modo de ejemplo les citaré el documento de la declaración de Madrid sobre la discapacidad, boletines de EURORDIS, y diferentes boletines de la Comisión Europea, como una serie de documentos que no resultan fáciles de encontrar, ya que están alojados en servidores que cambian con facilidad, aunque se trate de servidores de organismo oficiales europeos;

---

nosotros los tenemos recogidos y es muy fácil acceder a ellos. No les voy a enseñar mucho más, podría "jugar" mucho más tiempo con la máquina, pero creo que este Sistema de Información hay que mirarlo despacio y ver cuál es el rendimiento que cada uno puede sacar.

Sí quisiera dejar claro que nosotros tenemos, usando una expresión de gestión, dos "clientes"; por un lado, los afectados y, por otro, los profesionales. Aunque no son excluyentes ninguna de las dos partes, ya que hay acceso libre a todo, la parte de los afectados está bastante más desarrollada, aunque sabemos que nos faltan bastantes datos, y no quiero cerrar esta char-

la sin pedir la ayuda de todos ustedes para tener los datos actualizados, la mayor parte de las asociaciones tienen páginas web, pero están en servidores comerciales por lo que fallan constantemente o las direcciones cambian deprisa, sé que no nos mantenemos todo lo al día que quisiéramos, y me gustaría recalcarles una idea: el SIERE es de TODOS y cuando digo de todos, no digo del CISATER, sino de todos los que estamos implicados de alguna manera, es decir de todos los que estamos en la Sala.

El SIERE es de todos, aunque la gestión la hagamos nosotros, por favor contribuyan a mejorarlo. Gracias. ■



## Plan Nacional de Investigación en Enfermedades Raras (ER): Investigar, Enseñar, Informar y Cuidar



**Dra. Maravillas Izquierdo**

*Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras (CISATER). Grupo Asesor Técnico.*

**A** modo de presentación les diré que nuestro grupo trabaja en el Centro de Investigación del Síndrome del Aceite Tóxico (CISATER) del Instituto de Salud Carlos III, desde su creación en diciembre del año 2001, aunque lleva dedicándose a estas enfermedades desde el año 1999, y tiene entre otras misiones, el encargo de coordinar el Programa Nacional de Investigación en Enfermedades Raras (ER).

Ya se ha comentado en intervenciones anteriores la definición de enfermedad rara, que se basa en el concepto de prevalencia, pero las enfermedades raras tienen como tal una problemática global, que va bastante más allá del mero concepto operativo de prevalencia.

Son enfermedades fuera de lo habitual, preferentemente crónicas que generan mucha mortalidad y morbilidad; y que presentan problemas, tanto desde el punto de vista de la atención sanitaria como desde el de la investigación, por el solo hecho de que son poco comunes y afectan a pocas personas. Es fácil entender que en ese contexto se plantean situaciones singulares a las que la gente, en general, no está acostumbrada y van a motivar que se deban afrontar de una forma diferente.

El concepto de ER no es un concepto nuevo. Ya en el año 1967 William Harvey, médico del rey Carlos I y descubridor de algunos detalles de la circulación de la sangre, define que *“la mejor forma de progresar en la práctica de la medicina es abriendo la mente al descubrimiento de las leyes de la naturaleza mediante la investigación de los casos de formas raras de enfermedad”*. También en la pintura, que es donde mejor se reflejan y aprecian las formas o rasgos morfológicos, podemos encontrar re-

tratos con formas poco habituales, lo que hoy en día se llamarían rasgos dismorfológicos. Me van a permitir ustedes que les comente, y les haga partícipes de algo que me ha llamado mucho la atención, ven ustedes en la diapositiva una serie de cuadros, los dos son de Velázquez, y uno de ellos no hace falta ni que lo presentemos. Sobre este cuadro de las *Meninas*, Madrazo, uno de los biógrafos de Velázquez, hace el siguiente comentario sobre una carta que escribió el propio Velázquez detallando un aspecto de las *Meninas*. Como pueden ustedes ver, refiriéndose a las enanas que les señalo aquí, hace una descripción muy completa del cuadro y dice (se lo leo ya que me ha llamado mucho la atención) “en contraste con la delicadeza de los rasgos de la infanta Margarita, se pavonea satisfecha o al menos resignada con su enorme cabeza y su fisonomía indigesta la enana D. María Barbola, quien hace pareja, no por su calidad sino por sus proporciones físicas, con Nicolasito Pertusato, enano de esbeltas formas, hombrecito de figura infantil, verdadero liliputiense vivaracho y retozón, que pone el pie en el lomazo de un perrazo medio dormido”. La verdad es que me ha llamado mucho la atención que Velázquez describiese así, con tal exactitud, en una carta escrita alrededor del año 1656 cuando pintó el cuadro, cómo había representado en él figuras humanas de formas poco habituales.

Lo que quiero resaltar es que las ER son enfermedades que existen desde siempre y de las que progresivamente se va conociendo la causa que las produce, el gen que las está condicionando, etc. No se trata, en muchos casos, de enfermedades nuevas; lo que estamos ha-

ciendo es aumentar el conocimiento de "formas" de enfermedades descritas desde hace mucho tiempo. Sirva como ejemplo la enfermedad que a ustedes les interesa, puesto que Philip Gaucher la describe por primera vez en el año 1882 en su tesis doctoral.

### **¿Cuáles son las consecuencias de ser pocos?**

Evidentemente vivimos en una sociedad de mercado, y una de las primeras consecuencias de ser pocos, es que hay poco dinero para investigar en este ámbito. Investigar, en todos los aspectos, las causas de las enfermedades y los tratamientos de éstas. Tampoco hay muchas personas investigando, hay muy pocos médicos que sepan diagnosticar adecuadamente estas enfermedades, no hay muchos medicamentos, hay pocas prestaciones sociales, y los servicios educativos no son siempre los más adecuados. Las ER podemos decir que son miles, y frecuentemente se manifiestan en la edad pediátrica, y, aunque no todas, muchas pueden aparecer, como el corea de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica, también en la edad adulta.

### **¿Qué se está haciendo en el mundo?**

Una de las primeras actuaciones gubernamentales que se emprendieron fue la regularización de la FDA del acta de medicamentos huérfanos, estos medicamentos se llaman así precisamente porque no tienen espónsor que los patrocine. Por otra parte las asociaciones de afectados, los movimientos asociativos de pacientes, que son absolutamente los puntales de todas estas iniciativas, empiezan a moverse, y aparecen bases de datos con colecciones de información sobre diferentes tipos de enfermedades. Las primeras bases de datos son las elaboradas por ORD y NORD, asociaciones norteamericanas; posteriormente, se funda EURORDIS en el año 1986, organización que conocen todos ustedes pues EURORDIS es la alianza europea de pacientes con enfermedades raras, a la que pertenece su asociación, como miembro de FEDER. En Europa aparece años más tarde la base de datos francesa de ORPHANET.

En estos últimos años se han creado también centros de enfermedades raras, como tales, en Dinamarca, Escandinavia e Italia. Los dos primeros están más dedicados a aspectos relacionados con la discapacidad, y

el de Italia se ocupa de aspectos relacionados con la Salud Pública.

Quiero destacar que en Europa las ER se enfocan con matices distintos, todos sabemos que en Europa el concepto de ciudadano es muy importante y en base al principio de equidad se considera que no hay derecho a que ciertos pacientes, por el hecho de ser pocos, puedan estar teniendo un acceso a la medicina, a la salud y a todas las prestaciones, diferente al resto de los ciudadanos. Éste es el motivo de que durante el periodo 1999-2003, la Dirección General de Salud Pública de la Unión Europea haya puesto en marcha un programa específico de Actuación en Enfermedades Raras.

La Agencia Europea del Medicamento (EMEA) aprobó en el año 2000 un reglamento de medicamentos huérfanos similar al planteando en el Acta de Medicamentos Huérfanos americanos de 1983, y por otra parte, dentro de los Programas Marco se aprueban también una serie de proyectos de investigación relacionados con las ER, y existe un proyecto europeo de trabajo en programas de intercambio de datos en la administración. Vemos pues que aparecen iniciativas que intentan aglutinar a los pocos enfermos que se encuentran, para facilitar la identificación de los problemas y poder investigar mejor; esto va a permitir hacer estudios con más calidad y posiblemente poder encontrar mecanismos patogénicos, así como también poder hacer más y mejores ensayos clínicos.

Los problemas generales los podemos resumir del siguiente modo: se trabaja en diferentes ámbitos de forma poco coordinada, se investiga sin tener en cuenta las necesidades reales, y no se conoce el impacto ni la carga de estas enfermedades.

Existen muchas lagunas de conocimiento médico con respecto a estas enfermedades, las ER consumen una importante proporción de recursos porque, como ya se ha dicho antes, son enfermedades crónicas que generan muchos ingresos hospitalarios, y por otra parte en España existe la circunstancia añadida de la descentralización de la Administración sanitaria, que se culmina en el año 2002; este hecho incide significativamente, ya que si es difícil investigar siendo pocos pacientes, y además las cosas se fragmentan a nivel de administraciones, el proceso es mucho más complicado.

Ante esta situación de partida, la Unión Europea lo que hace es instar a los Estados miembros a promover actuaciones en torno a las Enfermedades Raras, ya que lo que sucede es que no hay buenos indicadores: se están consolidando cifras que podrían considerarse ya



como peligrosas, de alrededor 5.000 ER (últimamente se empieza a hablar de 6.000), en función de las alteraciones genéticas que se van conociendo, eso sería en algunos casos el equivalente a lo que se conoce como formas clínicas de enfermedad; no se sabe bien quién investiga ni qué se investiga, y hay muchos esfuerzos de investigación que son a veces poco fructíferos, porque no están adecuadamente coordinados.

Las acciones fundamentales del Programa europeo son el desarrollo de redes de información, formar y actualizar los conocimientos de los profesionales, promover la colaboración entre los países y apoyar a escala comunitaria la vigilancia epidemiológica de las enfermedades raras. En ese sentido podemos comentar que lo más importante es establecer registros de pacientes de enfermedades raras o de grupos de enfermedades raras.

Cabe señalar también que en este momento la EMEA tiene cerca de 100 medicamentos con la designación de medicamentos huérfanos. Como podemos ver en la diapositiva, las acciones de la UE ya están dando sus frutos. Hay unos 32 proyectos europeos aprobados en el Programa Comunitario de ER y en el seno de los programas marcos también se han desarrollado varios proyectos de investigación relacionados con las ER.

### ¿Qué se está haciendo en España?

En España en el año 1999 se presenta FEDER, todos ustedes la conocen puesto que pertenecen a ella, y creo que es muy importante señalar que gracias a las acciones de FEDER estamos empezando a ver resultados importantes aunque no son evidentemente los que todos deseamos, pero ahora estamos en el candelero en el tema de las enfermedades raras.

Hechos que quiero resaltar y que son fruto del interés de los profesionales y de las instituciones por las ER son la existencia de planes nacionales de cribado metabólico y de cribado neonatal, la puesta en marcha del Instituto de Bioquímica Clínica de Barcelona, y más recientemente las actividades del IMSERSO (Instituto de Migraciones y Servicios Sociales), del Ministerio de Trabajo, que también se concientia del tema de las enfermedades raras. Vemos que existen ya una serie de acciones, y que se está haciendo un esfuerzo tanto a nivel nacional como de las diferentes Comunidades Autónomas para ver las enfermedades raras en un contexto global.

### ¿Qué hace el CISATER?

Les he comentado al principio que a finales del pasado año el CISAT asume nuevas funciones en relación con las ER, y se transforma en un nuevo centro, que es el actual CISATER.

Uno de los primeros trabajos que hacemos en colaboración con el IMSERSO, es ver cuáles son las necesidades reales de los pacientes con enfermedades raras. Para ello se contrató una empresa experta en investigación cualitativa, que es aquella que no se ocupa de las frecuencias y las prevalencias, sino de aproximarse a la problemática de los pacientes mediante entrevistas en profundidad, que se llaman entrevistas e historias de vida. Desde el CISATER apoyamos este estudio con conocimientos científicos-médicos, en él participaron especialistas de todas las áreas implicadas y se intentaron examinar las necesidades del colectivo de pacientes desde todos los puntos de vista, incluyendo también las diferencias que podía haber en función de si se vivía en un medio rural o en una gran ciudad. Se plantearon las necesidades desde el punto de vista de la asistencia sanitaria, necesidades sociales, necesidades educativas, los déficits que había en la propia familia por el hecho de padecer una enfermedad, y los resultados de este trabajo, aparecen publicados en el libro *Enfermedades Raras: Situación y demandas sociosanitarias*, editado por el IMSERSO, y que ha sido en cierto modo la primera piedra sobre la que este programa ha pretendido empezar a trabajar.

Las situaciones que básicamente se detectan son una nula rentabilidad de inversiones, una carencia de investigación y una inexistencia de medicamentos en el ámbito terapéutico. Hay una gran incertidumbre ante la enfermedad, al principio existe una enorme distancia en el tiempo entre los primeros síntomas, cuando el enfermo empieza a encontrarse mal, y el momento en que se llega al diagnóstico. Hasta ese momento el paciente y los que le rodean tienen una enorme inestabilidad emocional y la incertidumbre es lo que marca más esta etapa, pero después del diagnóstico aparece un enorme sentido de soledad, y ésa es la queja principal que se recoge en el estudio. Para resumirlo, hay una barrera enorme en cuanto al diagnóstico, se alarga el tiempo, hay una ausencia de coordinación y unos grandes costes económicos. Además existen dificultades y necesidades no cubiertas en el ámbito educativo y evidentemente en el ámbito laboral.

Queda claro que investigar en ER no debe reducirse solamente a crear sistemas de información, ni a describir síndromes raros ni a ver el poder que tiene la ob-

servación clínica y analítica para clasificar mejor a los enfermos; tampoco es publicar la experiencia sobre unas cuantos casos ni hacer muchos ensayos clínicos, ni mucha biología molecular. Esto puede servir para una enfermedad rara en concreto, como ha ocurrido afortunadamente en ciertos casos, pero no para las ER en su conjunto, cuya problemática general acabo de comentarles y en la que no voy a insistir de nuevo, pero sí quiero decirles que para afrontar estos problemas por lo tanto hay que crear un nuevo marco, un nuevo paradigma de las ER.

Nos encontramos ante una definición de ER operativa pero poco específica, que abarca enfermedades muy distintas tanto en el pronóstico y la prevalencia como en lo que se sabe de ellas. Hay algunas enfermedades, como la suya, de la que se tiene mucho conocimiento, se han diagnosticado bastantes casos y en la que en general todo va muy avanzado, y otras de las que conocemos muy poco. En líneas generales estas enfermedades conllevan mucha carga social y de enfermedad, y todavía hay muy poca información respecto a esto.

Como ven existe una problemática común, que es la que desde el principio hemos intentado abordar. El Plan Nacional de Investigación en ER tiene cuatro pilares: Investigar, Enseñar, Informar y Cuidar; evidentemente el orden lógico sería primero informar, segundo enseñar, luego investigar y por último cuidar. Quiero dejar aquí claro que investigar no es únicamente desarrollar la investigación básica, aquella que primero trasciende a los medios de comunicación, que tanto se ocupan últimamente de temas de biotecnología. La investigación, insisto, no corre sólo a cargo de la bata blanca del laboratorio, sino también de la bata blanca del médico y en mi opinión una investigación que no se vertebró alrededor de un paciente, creo que no tiene sentido; por lo tanto la investigación tiene además de la parte básica una parte clínica muy importante.

Las líneas prioritarias de actuación del Programa son preparar equipos de investigadores que desarrollen un análisis detallado de la epidemiología de las enfermedades raras, evaluar el coste social, colaborar con el IMSERSO para los temas sociosanitarios y alcanzar cotas de coordinación en los centros asistenciales en los que se investiga. El objetivo último de nuestro Programa es mejorar la calidad de vida de los pacientes pero también hemos de buscar indicadores con los que podamos medir aquello que intentamos mejorar. A modo de ejemplo se podrían plantear intervenciones para disminuir ese enorme retraso diagnóstico que en algunos casos es de hasta 8 años, mejorar los problemas de ac-

ceso a los medicamentos, conseguir aumentar la inversión pública en la investigación y atraer a nuevos profesionales al estudio y control de estas enfermedades. Los indicadores clásicos que les muestro en pantalla, mortalidad y morbilidad, son indicadores que ya conocemos, pero no resultan siempre de utilidad para el mundo de las ER, por lo que pretendemos detectar indicadores verdaderamente útiles. Cuando hablamos de indicadores hablamos de cosas que puedan servir para ver lo que se está haciendo, es decir, cosas que se pueden medir, y hoy en día existen herramientas para medirlas; este último punto queda abierto y es un tema nuevo en el que tenemos aún mucho que trabajar. En esa línea actualmente están en marcha algunos proyectos de investigación en colaboración con FEDER, con el IMSERSO y con la Universidad de Barcelona para evaluar el retraso diagnóstico y el uso racional de los medicamentos huérfanos en este colectivo.

Del sistema de información de enfermedades raras les va a hablar a continuación el Dr. Avellaneda.

Quiero destacar en el aspecto de la formación, que este plan tiene entre sus objetivos capacitar a los profesionales sanitarios, entendiendo que por una parte se pretenden elaborar programas de formación continuada para pediatras, y por otra programas de formación más específicos para otros especialistas, pero persigue fundamentalmente promover el intercambio de conocimientos y la transferencia rápida de los resultados de investigación de modo que éstos pasen lo antes posible del ámbito de la investigación básica al campo o al ámbito clínico.

La investigación en enfermedades raras ya se ha priorizado, en las últimas convocatorias de proyectos FIS, y en la convocatoria de redes temáticas de excelencia, de las que se ha hablado mucho últimamente.

Por otra parte el CISATER se está incorporando a diferentes proyectos europeos en estos campos que ya hemos comentado, y también colabora en el EURO-BIOBANK, proyecto coordinado por EURORDIS para la creación de un banco europeo de muestras biológicas de pacientes con ER. Se han promovido iniciativas con relación a determinados grupos de enfermedades. Así, aparte de los estudios sobre el retraso diagnóstico y los medicamentos de los que ya les he hablado, se está haciendo un estudio sobre lo que ahora se conoce como el espectro autista, se están realizando también estudios sobre la esclerosis lateral amiotrófica, y se pretenden crear grupos multidisciplinarios para estudiar las acondroplasias y las leucodistrofias.

Con la puesta en marcha de este Programa pensamos, aunque se lo muestro en forma de interrogantes



pues es demasiado pronto para hacer evaluaciones, que efectivamente se puede intentar mejorar el panorama global, y conseguir por tanto mejorar la calidad de vida de los pacientes, cuya medición podría resultar un indicador útil para nuestros objetivos pues refleja todas las dimensiones de un sujeto, incluyendo su percepción subjetiva de salud.

Por último quiero resaltar que en este panorama global son importantes todos y cada uno de los actores implicados, que deben evidentemente apoyarse en el Programa. Por una parte está la investigación, con las Redes Temáticas, las agencias financiadoras de proyectos y los diferentes grupos de trabajo, y quiero indicar, con la flecha de dirección única, que es el Pro-

grama el que debe coordinar, en un futuro, la investigación en las enfermedades raras en España, pero es importante destacar que todas son flechas de doble sentido pues realmente tiene que haber una interacción para que esto sea efectivo, si no, no podrá funcionar. Las sociedades científicas, los programas docentes, la industria, el IMSERSO como organismo que se encarga de los servicios sociales y evidentemente las asociaciones de afectados también tienen un papel muy relevante en este Programa, cuyo éxito, repito, depende en gran medida de la interacción de todos estos actores.

Esto es lo que quería transmitirles a todos Vds. y les agradezco a todos el haberme escuchado. ■

# Diagnóstico prenatal y consejo genético de la enfermedad de Gaucher



**Dra. Carmen Domínguez**

*Centro de Investigaciones en Bioquímica  
y Biología Molecular.  
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.*

**Q**ué es el consejo genético? El consejo genético lo podemos definir como el conjunto de mecanismos que se ponen en marcha para ponderar de la manera más exacta posible el riesgo de un individuo para transmitir o desarrollar la enfermedad. Estamos hablando en términos generales, porque el consejo genético hay que darlo, y se debe dar a todas las enfermedades transmisibles, y no todas están tan bien estudiadas y conocidas como la enfermedad de Gaucher. Por esto esta definición agrupa a todas las patologías congénitas. El consejo genético se basa primero en el diagnóstico y después en el tipo de herencia. ¿Qué nos permite el consejo genético? El consejo genético nos permite una mayor comprensión de la enfermedad y, segundo, minimizar la ansiedad ante un futuro diagnóstico prenatal.

En primer lugar vamos a hablar de las etapas en el diagnóstico y estudio de la enfermedad de Gaucher. Primero hay una observación de los síntomas y signos clínicos característicos de la enfermedad, qué es lo que describe, y es lo que primero hacen los médicos que visitan a los pacientes. Después hay una observación, que también realizan ellos mismos, de los cambios patológicos que se derivan del acúmulo del glucocerebrósido. Posteriormente, ya muy encauzado, se estudia el defecto enzimático en células que expresen el defecto bioquímico, células que están a nivel periférico como los leucocitos, o fibroblastos cultivados provenientes de una biopsia de piel, aunque mayoritariamente lo realizamos en leucitos. El paso siguiente es la caracterización de la mutación genética responsable, de las que hay descri-

tas más de 140. Después, para completar el estudio, estudiamos otros marcadores bioquímicos que están alterados en la enfermedad de Gaucher como son la quitotrioxidasa, la fosfatasa ácida, etc. Hay otra etapa importante que es la detección de los heterocigotos portadores de la enfermedad de Gaucher, tanto en los progenitores como en los familiares, esto es muy importante. Así llegamos al diagnóstico del caso índice, a través del conocimiento exacto del defecto enzimático y del defecto molecular, es decir, la mutación en la familia. Esta etapa es la fundamental y previa, y nos posibilita la realización de un diagnóstico prenatal posterior. La herencia de la enfermedad de Gaucher, ustedes la conocen perfectamente, la recordamos ante unos progenitores que son portadores de la enfermedad; hay un porcentaje de un 25% de que los hijos no hereden el defecto genético, un 50% de porcentaje de que los hijos hereden sólo un gen defectuoso, y un 25% de que los hijos hereden los dos genes defectuosos y, por lo tanto, padezcan la enfermedad clínica.

## ¿Qué es el diagnóstico prenatal?

El diagnóstico prenatal es un término que nos define una actividad multidisciplinaria, cuyo protagonista es el estado de salud del feto. El objetivo del diagnóstico prenatal es la identificación de riesgo o la presencia de anomalías fetales con la mayor precocidad y precisión posibles. Esto nos permitiría en su caso una intervención terapéutica adecuada. El diagnóstico prenatal

parte del concepto de medicina materno-fetal. Su desarrollo depende de la integración armónica de distintas actuaciones profesionales y especialidades, entre las que participan evidentemente los obstetras, perinatólogos, bioquímicos genéticos y genetistas, así como genetistas moleculares, microbiólogos, etc.

Las unidades de diagnóstico prenatal deben disponer de una infraestructura adecuada de laboratorios especializados, es decir, de laboratorios de genética molecular, de citogenética, de bioquímica genética y de estudio ecográfico también muy especializado. Han de tener estas unidades de diagnóstico prenatal, un soporte estructural de microbiología y de embriopatología. Es muy importante la función de las unidades de diagnóstico prenatal, no se pueden concebir como una serie de actuaciones aisladas, sino que se trata de una actuación global.

Requerimientos previos al diagnóstico prenatal de la enfermedad de Gaucher. ¿Cuáles son?: el diagnóstico prenatal de la enfermedad de Gaucher es posible una vez que se ha confirmado el diagnóstico del caso índice por medio del ensayo enzimático del análisis del ADN y a ser posible de las dos cosas. El diagnóstico clínico para un diagnóstico prenatal posterior es insuficiente, tenemos que haber demostrado claramente que existe el defecto enzimático al menos, y que éste confirma la mutación. Cuando un defecto enzimático se expresa en tejidos periféricos, como hemos dicho leucocitos, fibroblastos, etc., esto significa que la actividad enzimática se puede medir en células de líquido amniótico cultivadas, o en células de tejido coriónico también cultivadas.

Cuáles son las técnicas empleadas para el diagnóstico prenatal en la enfermedad de Gaucher, es decir, los procedimientos que nos permiten la observación, la obtención de distintas muestras fetales. Los tejidos que más frecuentemente utilizamos son el líquido amniótico, las vellosidades coriales y la sangre fetal. Y los procedimientos que se utilizan son la amniocentesis para la obtención de líquido amniótico, la biopsia corial para la obtención de las vellosidades coriales, y la cordiocentesis para la obtención de sangre fetal. La cordiocentesis es una punción trascutánea, tras visualización ecográfica para el acceso a la sangre fetal durante la vida intrauterina y facilitar el diagnóstico prenatal de infecciones, posibles enfermedades hematológicas, riesgo del crecimiento intrauterino retardado, y/o también se puede diagnosticar, y se ha hecho en algún caso, la enfermedad de Gaucher, pero no es lo habitual, en general no se utiliza este método.

En cuanto a la amniocentesis, se trata de la obtención de una muestra de líquido amniótico, guiado por ecografía, de la cavidad amniótica que contiene células y productos derivados del metabolismo fetal; estas células que están en la cavidad amniótica son células que espontáneamente se escaman del feto. Esta técnica es la que primero se describió para el acceso intrauterino. De hecho se realiza desde los años 50, el primer diagnóstico prenatal con amniocentesis para un diagnóstico de síndrome de Dawn se realizó en 1968, y es el procedimiento más común realizado en el diagnóstico prenatal. Cuáles son las indicaciones: edad materna porque haya aumentado el riesgo de alguna enfermedad, sobre todo de cromosopatías, por un riesgo de infección intrauterina, por defectos del tubo neural, y por el riesgo de una enfermedad monogénica como es el caso de la enfermedad de Gaucher.

Cómo es la técnica. La técnica está totalmente estandarizada y con los pasos muy bien definidos, por el grupo europeo de estudio de diagnóstico prenatal. ¿Cómo se realiza?: hay una exploración ecográfica muy completa, muy minuciosa, hay una observación de las características del útero, de la edad del feto, del número de embriones, de la inserción placentaria, de la morfología fetal. Se identifica ecográficamente el punto de punción.

En la pared abdominal, se hace una aspiración del líquido que siempre es menos de 20 ml, aproximadamente se aspira 1 ml por semana de gestación. Posteriormente se confirma la normalidad del feto mediante ecografía. Hay una serie de variaciones técnicas de la amniocentesis, todas responden a un deseo y unos objetivos que es conseguir el diagnóstico prenatal lo más pronto posible, y con la máxima fiabilidad, siempre es el mismo punto de interés.

La amniocentesis clásica se realiza a las 15-16-17 semanas de gestación como mucho, aunque por lo general se intenta que sea a las 15. El líquido amniótico contiene células de origen fetal que provienen principalmente de la piel, del riñón, es decir, son células que están allí perdidas flotando en el líquido amniótico, entonces una partes de estas células son viables, es decir, que son capaces de crecer en cultivo, son aptas para ser cultivadas, otras no lo son. Realizamos al menos dos cultivos, independientes, porque siempre se hacen estudios de citogenética, estudios de defecto enzimático, análisis de las mutaciones.

Aquí viene el problema con el que todo el mundo se desespera, 3-4 semanas que se nos hacen larguísimas a todo el mundo: a la gestante que está esperando el resultado, y a nosotros que no sabemos qué hacer para que las células crezcan más deprisa.

Se optimiza todo, se pone el medio de cultivo rico en los nutrientes, cada vez que hay alguien que publica que hay un medio de cultivo en el que las células crecen más pronto, allá vamos, éste es un tiempo que nos pone a todos muy nerviosos, y que no depende de nadie, ni de que vaya bien el embarazo, que vaya a tener la gestante un feto afectado, no depende de nadie, depende de la cantidad de células que en el medio de cultivo crezcan bien, y no depende de nada más. ¿Por qué creemos esto?: cuando pasa el tiempo la gestante se vincula más con el embarazo y esto es un problema. La segunda se intentó posteriormente a la amniocentesis: se trata de crear una amniocentesis precoz, que se realiza antes de las 15 semanas, a las 11 las 12 o las 13. Si la comparamos con la amniocentesis clásica, en la que la punción se realiza a las 15-17 semanas, tiene una ventaja, y es que nos da el diagnóstico antes, con lo que nos disminuiría la angustia de espera, pero sobre todo está más indicada para las cromosopatías porque no se necesitan tantas células. Pero este sistema tiene también sus desventajas: cuando se realiza antes de las 15 semanas se puede extraer mucho menos líquido, es decir, la muestra es más escasa en células, con lo que se nos abarca el tiempo de cultivo, e incluso éste a veces no prospera. Tenemos mayor número de fallos de cultivo, y técnicamente es más compleja. Existe un tercer método que es la amiofiltración, una amniocentesis modificada en la que el líquido amniótico pasa por un filtro que retiene las células, que se llaman amniocitos, y estas células que se retienen se ponen en cultivo, y el cultivo se vuelve a poner en la cavidad amniótica.

¿Qué ventajas tiene?: conseguimos un número mayor de células que la amniocentesis incluso a las 11 semanas.

¿Y qué desventajas?: la técnica es mucho más complicada, se necesitan dos especialistas que estén realizando a la vez, es más larga, resulta más incómoda para la gestante, y es más cara, aunque esto último nos importa poco.

Después vamos a hablar de la amniocentesis en la gestación normal: se realiza una correcta y cuidadosa identificación de cada muestra, conociendo perfectamente a qué género corresponde y cuál es la localización en el útero.

En la amniocentesis corial vamos a ver las vellosidades coriales, que poseen la misma constitución genética que el feto, y que por tanto reflejan una situación cromosómica, bioquímica y genética del feto. Las indicaciones son las mismas que dijimos antes para la amniocentesis, es decir, son superponibles.

La técnica, pues, se realiza antes, entre las 9 y 12 semanas de gestación: bajo vía ecográfica, se realiza una punción, que puede ser transabdominal o transcervical, para extraer una muestra de vellosidades coriales, en algunos casos el tejido puede ser analizado directamente, proceso que normalmente nos gusta poco: los cultivos nos permiten repetir la determinación, esto si haces el ensayo enzimático, pero gastas el tejido que tienes, es decir, se puede realizar, pero nos gusta poco. La técnica, un poco compleja, es la siguiente: se separan bajo microscopio, se ponen en frasco de cultivo a crecer, y se realiza el análisis de citogenética, es decir, el estudio de los cromosomas, los análisis bioquímicos y los de genética molecular. El tiempo de espera es menor, aproximadamente de dos semanas. ¿Cuál es la desventaja o inconveniente? que nos pueda provenir una línea de células proveniente de la madre, está claro que es un 3,8%, pero nos da miedo esto.

¿Cómo se realiza el diagnóstico enzimático de la enfermedad de Gaucher en células fetales?: realizamos el cultivo de las células fetales provenientes tanto del líquido amniótico como de la vellosidad corial, esto significa poner las células en frascos de cultivo, en unas condiciones idóneas para favorecer el crecimiento, exponemos todo lo que sabemos, se ponen en un estufa de cultivo de 7 grados con una humedad, y unas condiciones perfectas para que no les falte de nada. Favorecemos el crecimiento celular hasta alcanzar el número de células necesarias para obtener resultados fiables, esto es muy importante para las determinaciones enzimáticas, aunque quizá no tanto para los estudios de citogenética e incluso para las mutaciones, pero nosotros sí que necesitamos tener un número adecuado de células, ya que por debajo de este número podemos obtener resultados erróneos. Posteriormente extraemos las células del frasco de cultivo y analizamos la actividad de la enzima glucocerebrosidasa. Para ello se incubaba el extracto celular con un sustrato, como por ejemplo sustrato flurogénico, y la fluorescencia que genera es directamente proporcional a la actividad de la glucocerebrosidasa presente en los extractos celulares.

### ¿Qué resultados obtenemos?

Los resultados del estudio del cultivo que podemos obtener de células fetales son células portadoras que contengan un gen defectuoso, con lo que pertenecen a un individuo portador, y tienen una actividad reducida aproximadamente de un 50%. Las células provenientes de un feto afecto de la enfermedad de Gaucher





poseen una actividad enzimática que inferior al 10% de los controles.

Esto es muy importante. Cada laboratorio tenemos establecidos nuestros valores de referencia propios, de células control, y el ensayo enzimático lo realizamos paralelamente con otras células fetales control. ¿Qué son estas células fetales control?: algo bastante sencillo, en general en estas unidades de diagnóstico prenatal diariamente se realiza la amniocentesis, o la biopsia corial de mujeres que desean un diagnóstico prenatal para un estudio de cromosomas, de posibles anomalías cromosómicas, y que no tienen ningún antecedente de una patología enzimática, de una patología monogénica. Una vez realizado este estudio cromosómico.

Una parte de las células en cultivo, como dije al principio, se utiliza para el análisis de las mutaciones, con lo que se completa y confirma el diagnóstico. El conocimiento del genotipo, es decir, de las mutaciones, es útil para distinguir con seguridad entre portadores y no portadores. De nuevo el laboratorio que realizó el estudio de las mutaciones del caso índice es quien debe realizar el estudio de posibles mutaciones en el diagnóstico prenatal. En principio en todos los cultivos de células fetales, también realizamos un estudio de cariotipo, para análisis de las posibles anomalía cromosómicas; este estudio lo realizan los citogenetistas de la unidad de diagnóstico prenatal.

Y ahora llegamos a la parte menos agradable, las complicaciones del diagnóstico prenatal.

Hay que decir que son muy poco frecuentes, insisto, y su riesgo exacto muy difícil de precisar, pero como no se trata de técnicas completamente inocuas debemos saber que las complicaciones maternas pueden ser dolor, pérdida del líquido amniótico (que está calculado en un 1,5%), infecciones en un 0,3%, y después las gestantes que tienen Rh-, presentan un riesgo de transfusión feto-materna, por lo tanto una sensibilización, pero es un problema absolutamente resuelto porque siempre se administra la gammaglobulina adecuada.

La complicaciones feto-neonatales, el aborto aumentan un 0,5% sobre el riesgo normal de aborto, estaríamos hablando de un 1 por ciento. Y en biopsia corial parece que es un poquito mayor de un 1,5 por ciento, nadie ha descrito más que eso. Estos porcentajes que estoy dando no se refieren a la enfermedad de Gaucher, sino a todas las amniocentesis que se hacen, y son muchas, es decir, a todas las que se realizan para todo. Otro riesgo podría ser el trauma fetal, pero es tan bajo que ni siquiera está descrito el porcentaje, porque parece ser que no hay forma de saber si realmente está producido por la amniocentesis o la biopsia corial, o porque ya estaba.

## Información y consentimiento

La información del consentimiento es un deber del médico y un derecho del paciente, que debe ser informado de los riesgos que pueda suponer cualquier acto médico.

El documento de consentimiento informado es un acto de naturaleza jurídica, que responde a las exigencias de la Ley General de Sanidad del 86. El deber de información y consentimiento queda recogido en el art. 10, que dice que “el paciente tiene derecho a que se dé en términos comprensibles, a él y a sus familiares o allegados información completa y continuada verbal y escrita sobre su proceso incluyendo diagnóstico, y alternativas de tratamiento”. En el punto 10.6 dice que “el paciente tiene derecho a la libre elección entre las opciones que le presente el médico, de su caso, siendo preciso el breve consentimiento escrito del usuario para la realización de cualquier intervención, excepto cuando la urgencia no permita demoras, no esté capacitado para tomar decisiones, o en el caso de que la intervención suponga un riesgo para la salud pública”.

El mencionado consentimiento informado, no sólo porque afecta a todo el proceso del diagnóstico prenatal, es decir, a la amniocentesis o biopsia corial, sino a la posible interrupción del embarazo. Ante el diagnóstico prenatal de un defecto congénito, será informada la gestante y las personas de su entorno que la paciente desee. La información debe ser clara, confirmada e imparcial. La decisión de interrumpir la gestación si se cumplen los criterios de la REI, corresponde a la gestante. En nuestro país la Ley de la despenalización del aborto, que es una ley orgánica del 85, contempla la imposibilidad de interrumpir el aborto en 3 circunstancias concretas, las otras no afectan en el caso de la enfermedad de Gaucher, y la tercera es que exista la presunción de que el feto pueda nacer con grandes taras físicas o psíquicas. Cuando esto ocurre, cuando tenemos un diagnóstico confirmado de la enfermedad de Gaucher, se comunica a una comisión, la Comisión de Interrupción Legal del Embarazo de los hospitales, que estudia cuidadosamente el embarazo y son ellos los que autorizan la interrupción. Esta Comisión facilita en todo momento el proceso a la gestante, para que no se tenga que preocupar de nada, y que se le presten todas la ayudas que requiera.

Quiero dejar muy claro que las personas que participamos en todo el proceso diagnóstico prenatal sabemos la enorme angustia que supone la espera de un resultado, lo sabemos, lo participamos y lo sufrimos. Conseguir los diagnósticos lo más temprano posible

---

ha sido un estímulo constante para el desarrollo de nuevos enfoques o mejoras de las técnicas. Y que cada técnica nueva que aparece representa siempre ventajas, pero también inconvenientes que se deben valorar muy cuidadosamente para que se combinen seguridad, sensibilidad y fiabilidad. Y nuestros más fervientes deseos son siempre poder obtener muy pronto los resultados, y que la gestación que estudiamos

no resulte patológica, por otra parte esto es lo más frecuente, tenemos que hablar de un 25% en este caso, un 25% de los fetos puede resultar afectado; es una proporción pequeña y encima ya está el caso índice ósea que realmente son muchos menos los casos en los que aparece, que en los que no. Pero todo el mundo tiene derecho a saberlo y tenemos que hacerlo de la forma mejor posible. ■

## Introducción. Diez años después



**Dr. Manuel Giralt**

*Jefe del Servicio de Hematología.  
Hospital Miguel Servet. Zaragoza.  
Presidente de la Fundación Española para  
el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad  
de Gaucher (FEETEG).*

**E**l conocimiento de la enfermedad de Gaucher se estructura en dos periodos claramente diferenciados. El primero, desde su descubrimiento a finales del siglo XIX hasta 1990, un largo periodo durante el cual el diagnóstico era morfológico (por identificación de las células de Gaucher) y el abordaje terapéutico de tipo compasivo, centrándose las opciones en la decisión de esplenectomizar o no. Desde 1990 hasta el presente se ha producido un cambio radical en el abordaje de la enfermedad: clínico y terapéutico, clínico al existir la posibilidad de un diagnóstico enzimático y molecular, y terapéutico al existir por primera vez un tratamiento eficaz: el enzimático sustitutivo que proporciona a los pacientes un nuevo horizonte en el cual, la mayoría o todos los efectos de la enfermedad desaparecen, de tal suerte que la calidad de vida de los mismos es en todo superponible a la de una población normal.

Así pues, en estos momentos, los pacientes tienen una calidad de vida referida a la salud satisfactoria, concibiendo el futuro como un espacio en el que el progreso de nuestros conocimientos se orienta mucho más hacia la prevención que al control de la enfermedad, ya obtenido mediante tratamiento enzimático sustitutivo, considerado por todos los investigadores como el estándar de oro del tratamiento.

La última década, en la que el estudio y tratamiento de la enfermedad de Gaucher cobra especial trascendencia, empezó para nuestro Grupo de Trabajo una mañana de diciembre de 1992 durante el Congreso Americano de Hematología (ASH Meeting, 92) al observar en la exposición científica el anuncio de un nuevo preparado. Dicho producto podía ser de utilidad en el tratamiento de los pacientes afectados de Gaucher,

que en aquel momento no pasaba de ser anecdótico, dado que nuestra actuación aparte de la esplenectomía como se acaba de indicar, era bastante limitada y se refería fundamentalmente a los aspectos sintomáticos de dicha terapéutica. Cuando volvimos a España y tras la oportuna reflexión, se inició el tratamiento enzimático sustitutivo en dos pacientes, uno en el Hospital Clínico Universitario y otro en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza. Fueron probablemente los dos primeros enfermos que se trataron en España, y los resultados fueron francamente estimulantes.

Sin embargo, la situación no era tan sencilla, y de hecho en una de las intervenciones previas se ha podido comprobar que el abordaje de las enfermedades raras es difícil. Era imprescindible un planteamiento multidisciplinario, a partir de la creación de un grupo de trabajo. Existía igualmente la necesidad de un soporte económico y así se creó la Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG) y, por último, se imponía la creación de un registro y se creó el Registro Nacional a partir de los datos de un estudio piloto realizado en la Comunidad Autónoma de Aragón.

Dentro de este abordaje multidisciplinario el Grupo de Trabajo, inicialmente radicado en Zaragoza, estaba formado por profesionales del Departamento de Bioquímica y Patología Molecular y Celular de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza, del Hospital Clínico Universitario y del Hospital Miguel Servet, ambos en Zaragoza.

Al propio tiempo y contando con el interés de empresas, particulares y familiares de enfermos se creó la FEETEG, que proporciona soporte económico a las múl-

tiples actividades del Grupo y de forma especial permite el diagnóstico bioquímico y molecular de forma totalmente gratuita, facilitando además el desarrollo de los Programas de Investigación que se plantean al Patronato.

Por último, el Registro Nacional facilita el conocimiento de la incidencia y características clínicas de la enfermedad de Gaucher en España y sus Comunidades Autónomas.

Un hito científico importante fue el Simposio de Zaragoza que tuvo lugar durante la Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia celebrado en esta ciudad en octubre de 1995; por primera vez se dispuso de una puesta al día actualizada en enfermedad de Gaucher. Este simposio al que acudieron destacados especialistas tuvo un notable impacto internacional, se crearon las bases del registro español, y se publicó íntegramente en la revista *Sangre*.

Se han celebrado hasta la fecha 6 Simposios Internacionales, el último hace un mes aproximadamente, y sin lugar a dudas cada simposio ha sido coronado por un notable éxito. La proyección internacional del grupo de trabajo se ha realizado progresivamente, primero a través de la participación activa en las reuniones del grupo europeo sobre enfermedad de Gaucher, publicaciones en revistas tan prestigiosas como *Lancet*, la participación activa en la mayoría de congresos internacionales, y la contribución al Registro Internacional sobre enfermedad de Gaucher. En el año 1999, se realizó una monografía, cuya segunda edición se halla en prensa; esta monografía, destinada al sector sanitario en general, fue muy bien acogida, considerándose como una publicación de referencia en el campo.

El Grupo de Trabajo ha crecido y lo ha hecho de forma notable. Se han producido importantes incorporaciones de la Pediatría, la Medicina Interna, la Epidemiología, la Bioquímica, la Biología y el diagnóstico por imagen, y la Anatomía patológica. Tal vez el aspecto que se ha reforzado más ha sido el pediátrico entendiendo sus especiales implicaciones en esta enfermedad, implicaciones que van a quedar todavía más de manifiesto en el futuro.

Dentro de los servicios que ofrece la FEETEG se hallan los siguientes: informa y asesora a los médicos que lo desean, realiza de forma gratuita el diagnóstico enzimático y el estudio genético de los pacientes y familiares en primer grado, coordina el Registro Nacional y asesora a la Asociación Española de Enfermos y Familiares de enfermedad de Gaucher. Por último, la FEETEG dispone una página web propia, consultada de forma muy frecuente.

La Asociación Española de Enfermos y Familiares de enfermedad de Gaucher, y la FEETEG mantienen unas relaciones muy estrechas, produciéndose una colaboración bidireccional. Desde aquí deseo agradecer a todos los miembros de la Junta Directiva de la Asociación y a todos los miembros de la Asociación las facilidades que nos han dado para que esta colaboración estrecha haya podido mantenerse sin fisuras.

En esta introducción debe hacerse mención de los aspectos económicos, habida cuenta la importante repercusión de los mismos (100.000-150.000 euros anuales). Es importante que se valore con precisión la indicación del tratamiento que, por otra parte, muestra su evidente eficacia en unos pocos meses para la mayoría de los síntomas y tarda algo más en actuar sobre la enfermedad ósea.

Por último, desearía hacer mención de los planteamientos del grupo de trabajo en los próximos años. Indudablemente, la Pediatría, como acabo de indicar, es un elemento muy importante en el contexto en el que nos movemos teniendo en cuenta que el diagnóstico va a realizarse cada día más en la edad infantil. En segundo lugar, todavía nos fallan las correlaciones fenotipo-genotipo que vamos buscando a lo largo de muchos años; esperemos que en el futuro podamos conseguir una mayor capacidad para predecir lo que todavía está por producirse. Y en tercer lugar es importante la participación en redes temáticas.

## El tratamiento oral

En mi segunda intervención voy a referirme al nuevo producto existente para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher; su interés principal radica en el hecho de la administración oral del producto. Su nombre comercial es Zavesca® y se plantea para la enfermedad de Gaucher tipo I, en la que no sea posible el tratamiento enzimático sustitutivo. En Dublín, hace dos meses, tuvo lugar una reunión de expertos en la que se tomaron una serie de acuerdos. En primer lugar, el reconocimiento del tratamiento enzimático sustitutivo como estándar de oro en la terapéutica de Gaucher. En segundo lugar, que Zavesca® debe administrarse en aquellos pacientes en quienes sea inadecuado el tratamiento enzimático sustitutivo, excluyendo niños y embarazadas. Y, por último, que la nueva medicación debía ser empleada únicamente por médicos expertos en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

Después de un año de tratamiento, se observó la reducción de la hepatomegalia en un 12% de los enfer-



mos, de la esplenomegalia en un 19%, un aumento de hemoglobina medio de 2,6 g/l y un aumento de plaquetas de 8.000. Los efectos colaterales fueron alteraciones gastrointestinales en forma de náuseas y vómitos y, sobre todo, de diarreas mantenidas y una pérdida de peso en el 60% de los casos. Asimismo, se produjo temblor o exacerbación del temblor en el 30% de los casos y de forma esporádica una disfunción cognitiva y neuropatía periférica. Se ha planteado la posibi-

lidad de realizar un estudio para ver en qué medida la neuropatía periférica y la disfunción cognitiva aparecían en los pacientes de Gaucher no sometidos a tratamiento oral.

En síntesis, se trata de un fármaco prometedor, especialmente por la vía de administración, con efectos secundarios importantes y cuya eficacia real en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher está aún por definir. ■

# Introducción a la enfermedad de Gaucher: características generales



**Dra. Pilar Giraldo**

*Jefe de Sección del Servicio de Hematología.  
Hospital Miguel Servet. Zaragoza.  
Vicepresidenta de FEETEG.*

## ¿Qué es la enfermedad de Gaucher?

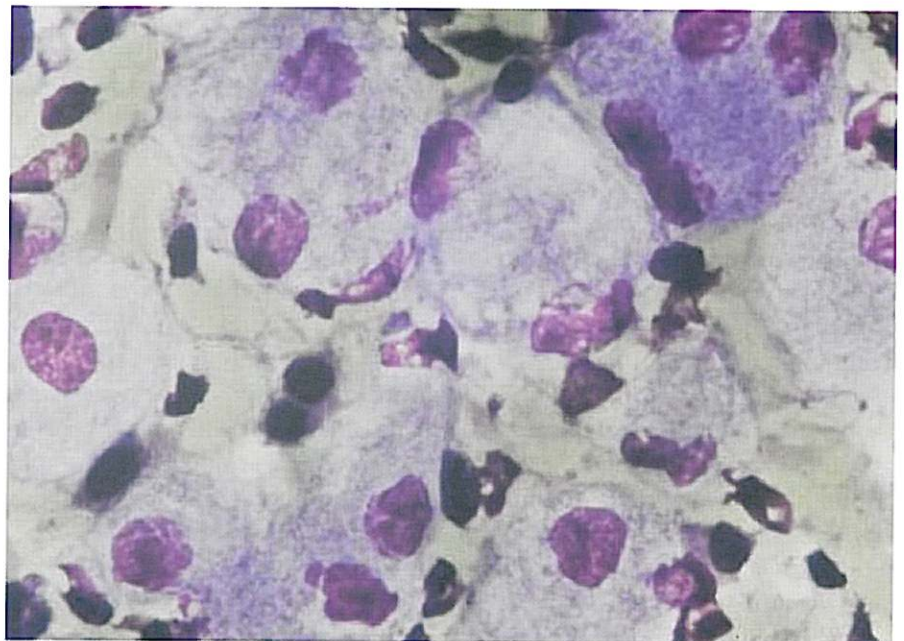
Es una enfermedad hereditaria que se describió por primera vez en 1882, por el médico francés Philip, Charles, Ernest Gaucher. Inicialmente este investigador consideró que había descubierto un nuevo tipo de cáncer que afectaba al bazo, la enfermedad la describió en una mujer joven de 30 años, con un bazo de gran tamaño, que contenía unas células muy grandes tal y como pudo observar en el examen del material obtenido por punción, pensó y así lo describió en el título de su tesis doctoral, que se encontraba ante un epiteloma primitivo del bazo, no descrito con anterioridad.

## ¿Qué son las células de Gaucher?

Son células de gran tamaño con un contenido citoplasmático que se compara con el papel de seda arrugado, en un polo de la célula se encuentra el núcleo que contiene el ADN. Todo lo que rodea al núcleo es el citoplasma donde la célula almacena su contenido, donde están

las mitocondrias y los lisosomas, estructuras que contienen las enzimas que la célula utiliza para cumplir la función para la que esta programada y que es deshacerse de los resi-

células de Gaucher son macrófagos que carecen de una enzima, la glucocerebrosidasa ácida y, por tanto, almacenan el material que no pueden degradar en su interior (*Figura 1*).



*Figura 1. Células de Gaucher*

duos de otras células; estas células se llaman macrófagos y todo el sistema que componen es el sistema mononuclear macrófago. Así, las

## ¿Qué son las enfermedades de depósito?

Son un grupo de enfermedades producidas por un defecto en el có-

| Enfermedad             | Afectados/hab. | Portadores/hab. | Herencia             |
|------------------------|----------------|-----------------|----------------------|
| Gaucher <sup>1</sup>   | 1/100.000      | 1/120           | autosómica, recesiva |
| Tay-Sachs              | 1/100.000      | 1/225           | autosómica, recesiva |
| Fabry                  | 1/120.000      |                 | recesiva, ligada X   |
| Niemann-Pick           | 1/200.000      | 1/250           | autosómica, recesiva |
| Pompe                  | 1/140.000      | 1/200           | autosómica, recesiva |
| Mucopolisacaridosis II | 1/150.000      |                 | recesiva, ligada X   |

<sup>1</sup>Es la más frecuente (prevalencia en España 1,33 casos por 100.000 habitantes). Datos del Registro Español en Enfermedad de Gaucher.

Tabla 1. Enfermedades de depósito

digo genético necesario para fabricar algunas proteínas. Estas proteínas se llaman enzimas, y su función es trocear sustancias grandes para convertirlas en pequeñas, y que de esta manera puedan ser eliminadas del organismo con facilidad. En el caso de la enfermedad de Gaucher, la enzima deficitaria es la glucocerebrosidasa ácida que interviene en el metabolismo de complejos orgánicos constituidos por un azúcar y una grasa. La enzima actúa como una tijera, rompe la unión y el azúcar, por un lado, y la grasa por otro se eliminan del organismo. Cuando no hay cantidad de enzima suficiente o ésta no es activa se forman unas moléculas tan grandes, que el organismo no las puede eliminar y las almacena en el citoplasma de los macrófagos y en los órganos en que están distribuidos constituyendo los depósitos.

Se conoce una gran cantidad de enfermedades de depósito por defecto enzimático, hay más de 40, y de ellas 7 se deben al acúmulo de grasas que contienen glucosilceramida, que es la grasa que almacenan los pacientes con la enfermedad de Gaucher. Las más conocidas se recogen en la *Tabla 1*.

Entre las más frecuentes se encuentra la enfermedad de Gaucher, pero hay una lista con otras enfermedades que tienen una incidencia parecida, pero de diagnóstico más complejo.

### ¿Por qué se produce el defecto?

Por alteración en el código genético, se produce una pérdida en la secuencia de aminoácidos o se produce una modificación en el orden de los mismos; así el código genético del gen que codifica la glucocerebrosidasa ácida (GC), alterado ya no funciona, y la proteína no se produce con normalidad, es incapaz de fabricar una enzima con función normal.

El gen de la GC está localizado en el cromosoma 1, que es el más grande de los cromosomas humanos, y está situado en el brazo largo, en la región 1q22 exactamente. Es un gen muy largo y las alteraciones

pueden producirse en diferentes puntos (*Figura 2*).

### ¿Cómo se diagnostica la enfermedad de Gaucher?

Es uno de los aspectos importantes. La enfermedad de Gaucher se diagnostica con una simple determinación de la actividad enzimática GC en laboratorios que tienen estandarizada la técnica, que puede realizarse fácilmente en leucocitos de la sangre, extrayendo una muestra de sangre periférica. También puede realizarse en otras células como en los amniocitos, los fibroblastos, u otras células. La actividad enzimática GC aparece muy descendida en los pacientes con enfermedad de Gaucher.

En el caso de los sujetos portadores, el defecto solamente se produce en una de las dos cadenas siendo la otra normal (*Figura 3*). La determinación de la actividad enzimática GC no discrimina entre sujetos normales y portadores porque el resultado que se superpone está próximo a la actividad que tienen los sujetos normales, es decir, aquellos que tienen las dos cade-

## ¿por qué se produce la enfermedad de Gaucher?

.....por una mutación en el gen que codifica a la **glucocerebrosidasa (GBA)** situado en el brazo largo del cromosoma 1, en la región 1q22



Figura 2

Determinación enzimática de actividad  $\beta$ -glucosidasa ácida en leucocitos de la sangre

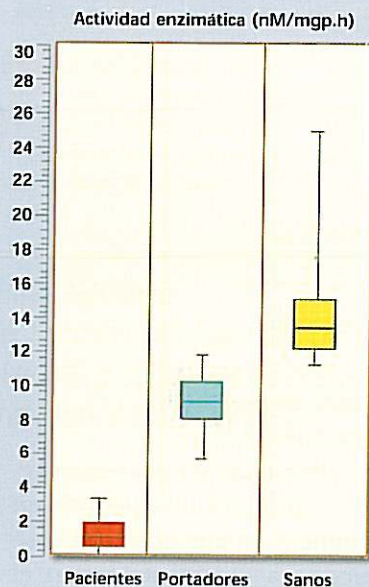


Figura 3

nas de ADN integras. Por tanto, no es una prueba que sea útil para distinguir un portador de un sujeto normal. Para el diagnóstico de portador, es imprescindible identificar el defecto genético.

### ¿Es muy frecuente el defecto genético?

La etnia que con mayor prevalencia de mutaciones para la enfermedad de Gaucher es la de los judíos de origen ashkenazi. En esta población uno de cada 18 sujetos es portador, por lo que la incidencia es muy superior a la del resto de las poblaciones que no son de esta etnia. En población no judía la incidencia es baja, estimándose un caso entre 100.000-150.000 habitantes. Se han descrito más de 200 diferentes mutaciones responsables de la enfermedad de Gaucher, pero las más frecuentes son la N370S y la L444P. La mutación N370S, la más frecuente en la población ashkenazi, tiene fijada su antigüedad en hace más de 900 años y es, por tanto, de origen anterior a la separación entre ashkenazis y sefarditas, sin embargo la in-

cidencia en población sefardí es similar a la de la población general, posiblemente este hecho se deba a una endogamia mas acusada en población ashkenazi.

La distribución de mutaciones que caracterizan a la población española es similar a la de los países de nuestro entorno europeo. Así en Portugal, país que tiene perfectamente caracterizadas las mutaciones de los pacientes con EG, la incidencia de N370S es muy similar a la nuestra, y algunas de las mutaciones que se han descrito pun-

tualmente y que son poco frecuentes aparecen de igual forma en Portugal y en España.

### ¿Cómo se hereda la enfermedad?

La EG es de herencia autosómica recesiva y para que se produzca han de coincidir dos portadores. Se transmite siguiendo las leyes de la herencia de Mendel, así el 25% de los descendientes pueden ser enfermos, otro 25% sanos y el 50% restante portadores. Un portador nunca va a padecer la enfermedad de Gaucher (Figura 4).

Es muy difícil predecir, si una persona que tiene una mutación determinada va a tener unas características más graves de la enfermedad o no, incluso entre hermanos que han heredado las mismas mutaciones, un hermano puede tener una forma de la enfermedad más leve y el otro más grave, y no se sabe que otros factores están implicados o intervienen en la gravedad de las manifestaciones de la enfermedad. Esto es válido, excepto para los sujetos con la mutación N370S, ya que parece proteger frente a la aparición de síntomas neurológicos.

### ¿Qué ocurre en España?

El disponer de un Registro Nacional de la EG permite conocer

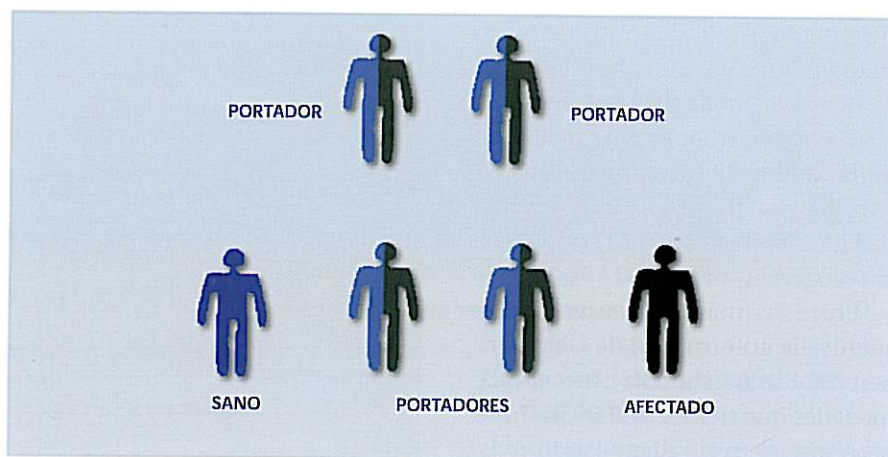


Figura 4. Herencia de la enfermedad de Gaucher



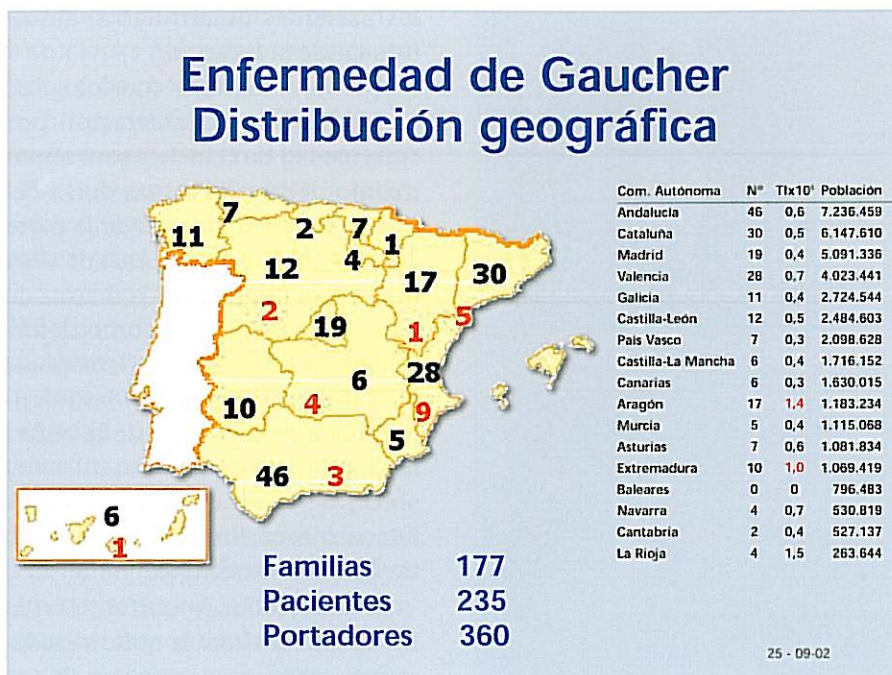


Figura 5

bastantes aspectos de la enfermedad relacionados con las características genéticas, clínicas y evolutivas.

Los datos incluidos en el Registro han sido aportados por los médicos responsables de los pacientes, previo consentimiento informado de los mismos. Asimismo, cumple con la normativa legal establecida para la protección de la intimidad.

**Datos demográficos:** la distribución de los casos se refleja en la Figura 5; realmente, hay más pacientes diagnosticados en la zona sur de España, pero hay que tener en cuenta que son las zonas con mayor número de habitantes y, por tanto, por tasa de incidencia corresponde mayor número de pacientes. Andalucía, Cataluña y Madrid son las comunidades con un mayor número de habitantes.

Sí analizamos las tasas de incidencia por comunidades autónomas, comprobamos que estamos por debajo de 1 caso x 100.000 habitantes en la mayoría de la co-

munidades, únicamente Aragón, Extremadura y La Rioja tienen una incidencia que se aproxima a la descrita para población general, el resto no llega a 1 y, probablemente, hay casos todavía por diagnosticar.

En el mapa de la Figura 5 aparecen reflejados numéricamente la distribución de los casos, en rojo

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

Se han descrito tres variedades clínicas, la tipo 3, además, se subclasifica en 3 subvariedades

Tabla 2

aparecen los pacientes diagnosticados de tipo 2 y 3. Desde la puesta en marcha del Registro en el año 1993, la incidencia media de nuevos casos es de 20 casos por año.

### Características clínicas de la enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher tipo 1 es una enfermedad cuyas manifestaciones se deben fundamentalmente al depósito del material no degradado en las células; así aumenta el tamaño de aquellos órganos en los que tiene mayor representación el sistema que normalmente elimina el material, como son el hígado, el bazo, los huesos, aunque también otros órganos pueden estar afectados: pulmones, riñón, corazón o el sistema nervioso central.

Se han descrito 3 tipos de enfermedad de Gaucher, la más común es la tipo 1, es una enfermedad con una esperanza de vida en general que se aproxima mucho a la de la población general, desde la aplicación del tratamiento enzimático sustitutivo (TES); probablemente, la esperanza de vida será más prolongada (Tabla 2).

La enfermedad tipo 2 es una forma muy grave, los síntomas neurológicos aparecen en los primeros días de vida y tiene muy mal pronóstico a corto plazo. El TES no resulta útil, ya que no atraviesa la ba-

rrera hematoencefálica y no llega al sistema nervioso. El único tratamiento eficaz es el trasplante de médula ósea si el paciente dispone de un donante histocompatible y

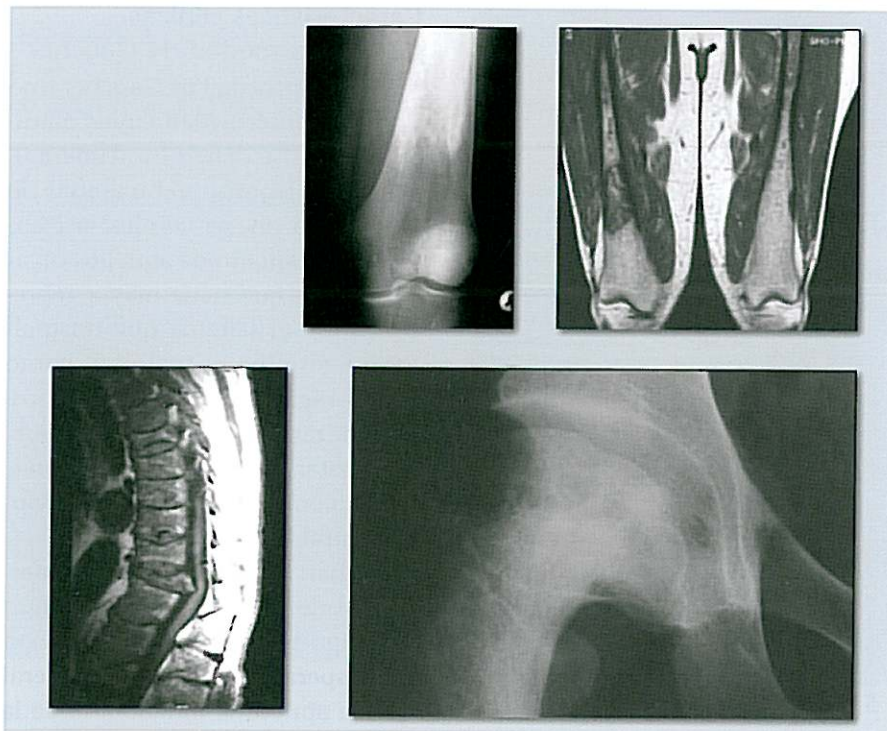


Figura 6. Enfermedad ósea

no enfermo. La incidencia de la enfermedad es muy baja. El tipo 3 es más diverso, agrupa un conjunto de entidades de las que actualmente se han descrito tres variantes, pero puede que halla alguna más. Tiene diferencias con respecto al tipo 1, porque aparecen síntomas neurológicos aunque de menor gravedad que en el tipo 2. Algunos pacientes se caracterizan por tener opacidades corneales, y en otros casos se producen calcificaciones en las válvulas del corazón. La incidencia también es baja y menor que la del tipo 1. El TES tampoco es tan eficaz como en el tipo 1, se espera con interés el resultado del tratamiento de esta variedad con el inhibidor del sustrato.

El problema más invalidante en la enfermedad de Gaucher tipo 1 es la enfermedad ósea. Los esfuerzos van encaminados a prevenir la aparición de lesiones óseas de carácter irreversible, evitar un aplastamiento vertebral por fallo de la vértebra afectada o el deterioro de la cabeza

del fémur por necrosis o infarto. Estas complicaciones no deseadas, repercuten a lo largo de la vida en la estabilidad del esqueleto y en la movilidad del individuo requiriendo en muchos casos la colocación de una prótesis. Esta situación se produce con mayor frecuencia antes de disponer del TES y cuando

los pacientes desarrollaban síntomas desde la infancia.

Las características morfológicas de los huesos con afectación por enfermedad de Gaucher son: afinamiento de las zonas más duras del hueso, ensanchamiento de la parte distal del fémur y proximal de tibia que le dan un aspecto de matraz de laboratorio conocido como deformidad en Erlen-Meyer. Osteoporosis, infartos, necrosis son las manifestaciones más graves de la enfermedad (Figura 6).

#### Otros marcadores de la enfermedad de Gaucher

Un marcador importante en la EG es otra enzima: la quitotriosidasa que, en los pacientes con EG, se encuentra en gran cantidad. Es una proteína que también se fabrica en el monocito-macrófago y que por motivos desconocidos, aparece muy aumentada en los pacientes con EG. Su actividad funcional está bien definida en los animales y plantas, ya que es una proteína que disuelve las paredes de quitina, por ejemplo caparazones o las partes más duras de las plantas. En el ser humano se desconoce su función, se piensa

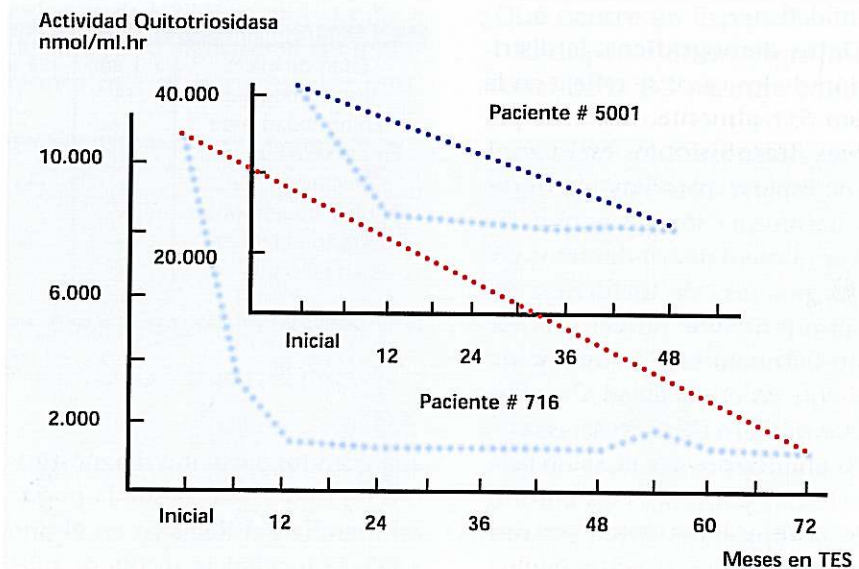


Figura 7. Descenso de actividad quitotriosidasa en pacientes en TES

que puede estar relacionada con las infecciones por gérmenes encapsulados o por hongos.

En pacientes con EG se puede medir su actividad en el plasma y sus valores superan 600 veces la actividad normal de un sujeto sano. Se utiliza en el seguimiento de la enfermedad para valorar la respuesta al TES y para detectar progresión en los pacientes no sometidos a TES.

Hay que tener en cuenta que la cantidad de quitotriosidasa que tenga un paciente no es comparable a la que tenga otro, ya que depende de si el gen de la quitotriosidasa está o no mutado para tener una mayor o menor actividad. Por tanto, la comparación hay que establecerla siempre en el tiempo y de forma individual. Según se va produciendo el aclaramiento de los depósitos la actividad quitotriosidasa va disminuyendo nunca llegará a tener un valor normal en el paciente con EG, como un sujeto sano pero sí un valor mínimo que va paralelo a la eficacia que produce el TES. La secuencia es hacer la determinación de la actividad cada 6 meses y valorar las pequeñas variaciones que se produzcan en la actividad (Figura 7).

### ¿Cómo es el tratamiento de la enfermedad de Gaucher?

Hasta la década de los 90, únicamente se utilizaban medidas paliativas, transfusiones, extirpar el bazo cuando era muy grande y provocaba manifestaciones clínicas, prótesis articulares. Solamente algunos pacientes podían beneficiarse de un trasplante de médula ósea de un hermano idéntico y que no tuviera la enfermedad de Gaucher.

Desde 1990, el panorama ha cambiado por completo y el TES ha supuesto un gran avance en el tratamiento de la enfermedad, convirtiéndose en el tratamiento de elección, porque ha demostrado ser un

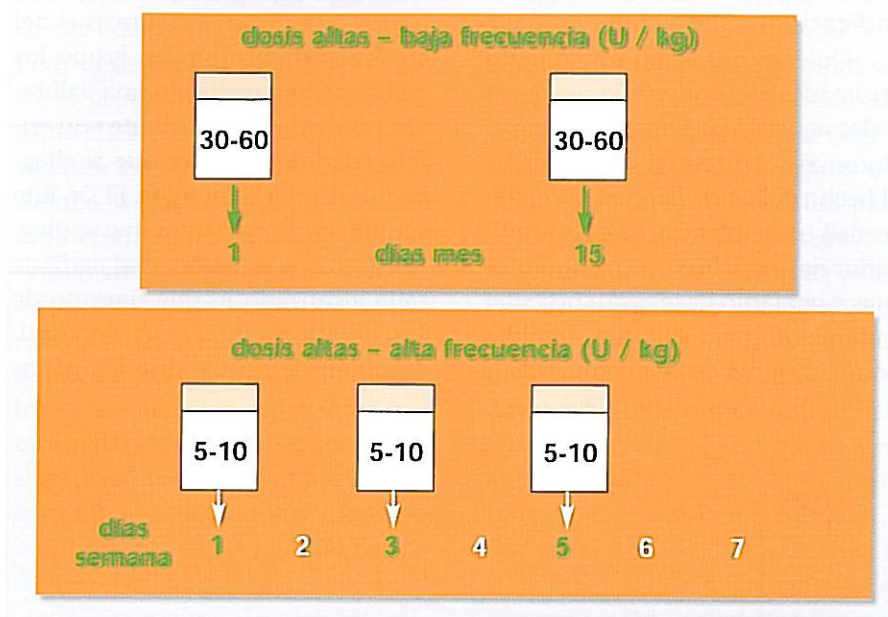


Figura 8. Esquemas de administración del TES

procedimiento terapéutico eficaz y seguro para los pacientes sintomáticos.

La enzima inicialmente se obtuvo de placentas humanas y en la actualidad se obtiene por tecnología recombinante en el laboratorio. Es una sustancia muy parecida a la enzima natural y al ser administrada por vía intravenosa, se fija en la superficie de la célula en los receptores, es decir en unas proteínas que son puertas de entrada al interior de la célula, que, en este caso, son los receptores manosa y una vez en el

interior va cortando, troceando el material acumulado y eliminando la mayor cantidad posible.

El TES se administra por vía intravenosa y hay dos tipos de esquemas de tratamiento, el más utilizado es el que se administra cada dos semanas, en infusión intravenosa a dosis media de 30-60 U por kg de peso. Existe otro esquema que consiste en la administración de dosis bajas 5 U por kg en infusión intravenosa tres veces por semana. (Figura 8).

- **Niños con síntomas, aunque sean leves o con antecedentes de hermanos con enfermedad grave en la infancia**
- **Adultos con síntomas viscerales o con enfermedad ósea o en otros órganos**
- **Pacientes no tratados y con signos de progresión**

Tabla 3. Indicaciones del TES

## Indicaciones del TES

¿Quiénes requieren tratamiento enzimático sustitutivo?: lo requieren todos aquellos pacientes que tengan síntomas, sobre todo si son niños. Por el hecho de haber detectado la enfermedad en la infancia, ya es un indicador de aparición precoz de síntomas y por tanto de que va a necesitar tratamiento para evitar las temidas complicaciones de la enfermedad.

Un aspecto importante es el del crecimiento, en nuestro grupo los pediatras han realizado una valoración de la talla en paciente con enfermedad de Gaucher que se diagnosticaron en la infancia. El Dr. Rite estudió en 43 pacientes que se diagnosticaron en la infancia el perfil de talla alcanzado lo que fue uno de los objetivos de su tesis doctoral. También demostró que los niños

de vida se muestran en la *Figura 9*. El perfil de la población española de edad entre 18 y 70 años está comparado con el perfil de los pacientes afectados de enfermedad de Gaucher antes de iniciar el TES y después de ser sometidos a TES durante un año. Como se puede observar el perfil de calidad de vida de los pacientes sometidos a TES es muy próximo al de la población ge-

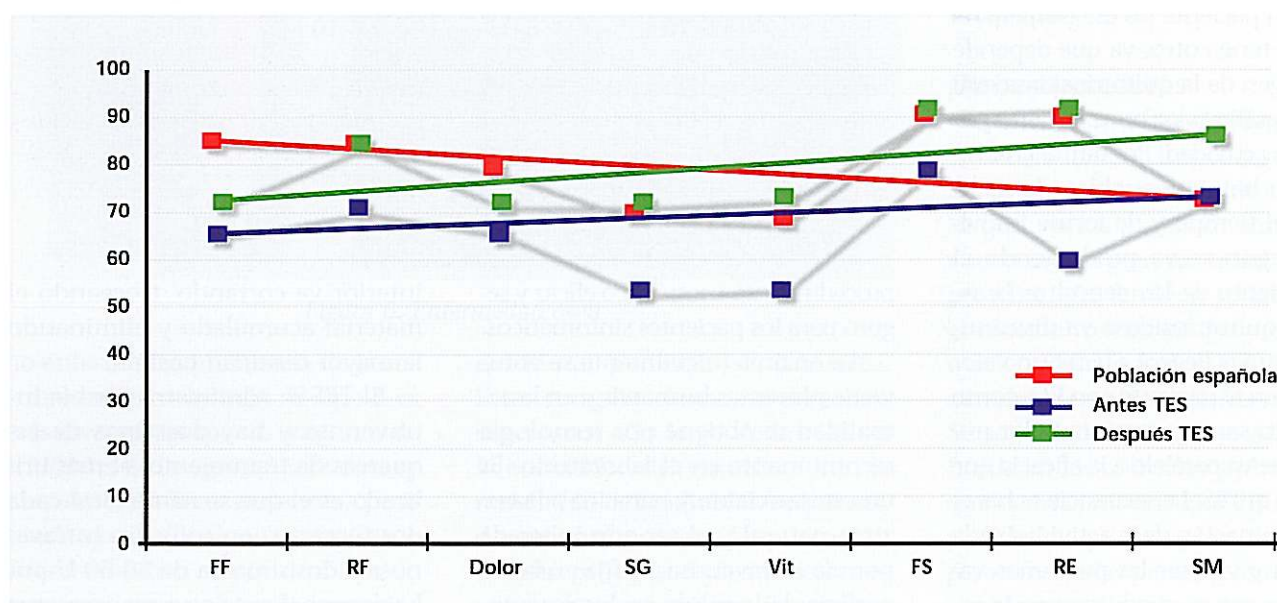


Figura 9. Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud

Los adultos con gran aumento del tamaño del bazo, con enfermedad ósea o con afectación de otros órganos, y con anemia o disminución de la cifra de plaquetas, son tributarios de recibir tratamiento. Los pacientes que sin necesitar tratamiento por presentar una enfermedad leve escasamente sintomática, en un momento determinado pueden desarrollar progresión, por este motivo a todos los pacientes diagnosticados debe realizarse un seguimiento clínico y analítico periódico por lo menos una vez al año para saber si la enfermedad continua estable o sufre alguna modificación (*Tabla 3*).

afectos de EG, que tenían una talla más baja de lo normal en relación con los niños de su edad, al ser sometidos a TES alcanzaban un crecimiento similar al de aquellos que no han padecido la enfermedad.

Otro parámetro muy importante y que nosotros hemos valorado en un grupo de pacientes adultos, ha sido la calidad de vida. Se ha realizado una encuesta genérica en la que se valoran una serie de funciones, cuyos resultados ya son conocidos en la población española: la función física, el rol físico, el dolor, la salud global, la vitalidad, la función social, el rol social y la salud mental. Los resultados de la encuesta de ca-

neral, con resultados prácticamente superponibles.

## Complicaciones del TES

El TES apenas produce complicaciones. No se producen reacciones alérgicas y cuando aparecen éstas son leves y fácilmente controlables con antihistamínicos y esteroides. La aparición de anticuerpos, es decir, sustancias que actúan en contra de la enzima está descrita en un 20-40% de las infusiones, pero aunque aparezcan no son anticuerpos neutralizantes, por tanto, no interfieren en la eficacia. Otros efectos secundarios que aparecen con menor frecuencia son el dolor de cabeza o la fiebre.

### Otros tratamientos

Existen otros tratamientos para la EG, algunos de ellos en proceso de investigación como la terapia génica. En 1995, el Dr. Barranger en EEUU inició algunos ensayos con terapia génica. Es un tratamiento complejo, que básicamente consiste en la introducción de la secuencia normal del gen que es defectuoso en un vector que generalmente es un virus; este virus codificado se incorpora a células madres obtenidas del paciente que al multiplicarse producirán células con la secuencia normal para fabricar GC. Las células corregidas se vuelven a reinyectar al paciente para que fabrique su enzima con normalidad. La teoría del procedimiento es muy

atractiva y la solución aparentemente definitiva para los pacientes. Pero tiene inconvenientes. Primero, el procedimiento se ha demostrado eficaz, es decir, funciona pero su eficacia es transitoria, dura poco tiempo y, por tanto, los pacientes requieren repetir la extracción de células madres y volver a introducir en ellas la secuencia normal y reinyectarlas en el organismo. Hay que tener en cuenta que lo que se introduce al sujeto es un virus que está inactivado, pero desconocemos si en un futuro puede modificarse e infectar al sujeto. Otro inconveniente es que el paciente no llega a alcanzar una concentración suficiente de enzima y precisa continuar con TES.

Otros fármacos eficaces en la EG son los que bloquean el sustrato. Son moléculas que están dirigidas a inhibir el sustrato donde se deposita el material no degradado, y producir un bloqueo del acúmulo. Son también útiles para otros tipos de enfermedades de acúmulo, porque son inespecíficas. En el mercado europeo ya se ha comercializado un inhibidor de sustrato que se conoce como Zavesca<sup>®</sup>, los estudios que se han realizado hasta el momento van encaminados por un lado a demostrar la eficacia del fármaco y por otro lado a valorar sus efectos secundarios. Una gran ventaja del fármaco es que se administra por vía oral. ■

---

## Los enfermos de Gaucher tienen en Israel su presupuesto para el tratamiento



**Dr. Raúl Cherkoff**

*Presidente de la Asociación Gaucher de Israel.*

La Asociación fue fundada en por siete personas en 1991, cuando empezó a tener protagonismo el tema del tratamiento. Para fundar una Asociación en Israel hacen falta siete firmas, que en aquel momento provinieron de un médico, el agente de Genzyme, y 4 ó 5 personas que pasaban por el corredor en el hospital. Lo importante era conseguir el tratamiento y tuvimos la suerte de que la persona que dirigía esta Asociación era abogada, madre de una joven de 20 años que también necesitaba tratamiento. En Israel existe el Hospital de Gaucher donde se centran la mayoría de los enfermos; muchos pacientes se tratan en otros centros, pero siempre pasan por éste para asesorarse o conocer los últimos avances.

La principal meta era conseguir tratamiento para los enfermos, y la segunda, informar a médicos, pacientes y familiares sobre el tratamiento diagnóstico e innovaciones.

El éxito fue tal que en 1995 se aplica en Israel una ley de salud pública que reconoce la enfermedad de Gaucher como una enfermedad importante. En Israel se da tratamiento a través de agencias de salud; la más grande donde yo trabajo tiene tres millones y medio de afiliados, pero saben que los enfermos de Gaucher tiene su presupuesto, que no tiene nada que ver con el presupuesto general, lo que nos da la posibilidad de tratar mejor a los enfermos. Si no hubiese sido por la cooperación, vuelvo a insistir sobre ello, no estaríamos aquí.

Lo que sí aumentó, y esto constituyó un cambio muy importante en Israel, fueron las dosis bajas, aunque nos costó ir en contra del Gobierno, que protestaba por lo caro del tratamiento.

En Israel hay cerca de 500 personas confirmadas como portadores de la enfermedad de Gaucher. La mayor parte es tipo I (sólo tenemos tres enfermos tipo III), y un tercio de las personas están en tratamiento. El índice de portadores es uno de cada 17 judíos ashkenazis.

Al principio, cuando comenzamos, éramos enfermos, familiares y médicos; luego quedamos sólo enfermos y familiares, y en el 2002, año en que celebramos nuestra primera década de existencia, teníamos ya 150 afiliados.

### Objetivos principales

La información es lo principal, ya que muchas veces tenemos que orientar a los pacientes y familiares. Últimamente las preguntas son más de tipo ético. La asociación informa a los pacientes, a los nuevos pacientes, a los familiares y a aquellas parejas que, por alguna sospecha, se hacen el estudio genético y resultan portadores o enfermos de Gaucher.

Como en Israel uno de cada 17 judíos ashkenazis es portador, es muy posible encontrar una pareja que a su vez sea portadora. De hecho tenemos muchas llamadas telefónicas sobre este tipo de problemas. Por otro lado están los judíos religiosos que se casan por medio de casamenteros, casos en los que no hay relación entre las parejas.

En Israel el tratamiento se recibe en el hogar, en concreto, el 99% de los enfermos: algunos se lo administran ellos mismos, y a otros viene una enfermera del



grupo médico que le atiende en casa. Esto es posible en Israel ya que el tratamiento domiciliario está plenamente aprobado y es fácil acceder a él.

Habitualmente nos encontramos una vez al año, aunque algunas veces es cada año y medio, dependiendo de la situación. Últimamente hemos tenido dos encuentros de recreo, al lado de una piscina, para tomar el sol, jugar y cosas así, es decir, nada de hablar de enfermedades.

Una de las metas más importante que hemos conseguido es que los jóvenes enfermos de Gaucher que tienen tratamiento puedan ir al ejército, como voluntarios, algo que es muy importante para el pueblo de Israel.

### La Alianza Europea de Gaucher

La Alianza Europea de Gaucher se fundó en Italia en 1994, en Trieste. Allí pusimos las bases de los objetivos de la Alianza, y en Jerusalén en 2000 celebramos el primer encuentro oficial con el grupo de trabajo europeo, donde realizamos una reunión aparte, y conocimos la Asociación de Enfermos Españoles. En mayo de

2000 hicimos un grupo de trabajo en Praga cuyo principal objetivo radicaba en adelantar el tratamiento en los pacientes en Europa Oriental, ya que en esta zona la situación es muy problemática. Como pueden comprobar en cualquier mapa de Europa, Israel no está exactamente en el continente, pero es como si nos hubieran "adoptado".

Estos son los países que forman parte de la Alianza Europea, no todos vienen todo el tiempo -como siempre, hay un grupo que es más activo que otro- pero están todos los países que se han apuntado.

Los objetivos de cada una de las asociaciones nacionales de la Alianza Europea de Gaucher son similares a los que tenemos nosotros, pero se funciona a nivel internacional. Es decir, se trata de informar, sobre todo enseñar, y ayudar a las Asociaciones que se están formando. Estamos muy involucrados y ahora trabajamos con agencias para tratar de introducir el tratamiento en Yugoslavia, país en el que hace tres meses que cinco pacientes empezaron a recibir tratamiento compasivo. En Bulgaria, por su parte, reciben tratamiento hoy cinco niños, y en Rusia hay una paciente que se traslada periódicamente a Israel para recibir el tratamiento. ■

---

## Tenemos muy poca experiencia en México en cuanto a diagnóstico preciso



**D. Manuel Casamayor**  
*Presidente de la Asociación Gaucher de México.*

**M**i hija Daniela, que sufre esta enfermedad, fue la primera niña que recibió tratamiento en la primera generación de la enzima ceredase. Este hecho me impulsó a crear la Asociación de Gaucher en México.

En aquella época, en 1992, mi hija recibía el tratamiento de forma privada; entonces decidimos adquirir dicho tratamiento para proporcionar ayuda a cuatro niños más que requerían esta enzima, entre los que se encontraba un paciente tipo II, quien, aunque recibió la enzima, desafortunadamente, como ustedes saben, murió al poco tiempo. Este triste hecho sirvió, sin embargo, para que la iniciativa médica, la eficacia y los estudios que se estaban haciendo para el protocolo clínico de cada paciente se reactivaran y avanzaran.

La Seguridad Social en nuestro país se compone de dos organismos, de los que ninguno, en aquella época, reconocía la terapia. Actualmente tenemos todavía ese problema en algunos estados de la República Mexicana. Nuestros pacientes actuales son 45, algunos de ellos con un diagnóstico no confirmado. El diagnóstico se lleva a cabo mediante un protocolo a través de Genzyme en México, y estamos iniciando la creación de un centro de diagnóstico. Nosotros, dentro de este panorama, tenemos muy poca experiencia en cuanto a un diagnóstico preciso, sólo conocemos el enzimático. Actualmente hay 23 pacientes en tratamiento, el resto no lo tiene porque carece de Seguridad Social, o porque le falta el diagnóstico enzimático.

Desafortunadamente nos hemos encontrado en varios estados de la república con pacientes tipo II, y

curiosamente es el apellido el que nos ha marcado la línea de estudio en México. En este caso no son familiares, pero todos tienen el mismo apellido. Sin embargo, tenemos conciencia de que debemos realizar un estudio más profesional y específico en este estado.

Esta es la evolución de México en cuanto a pacientes desde el inicio, en 1992: la terapia la proporcionaba, de forma privada, la Asociación hasta 1994. Por desgracia, la devaluación del peso mexicano frente al dólar norteamericano ha incidido negativamente en los enfermos debido a las suspensiones de tratamientos que se produjeron, con los consiguientes trastornos en el estado general del paciente.

Actualmente tenemos la preocupación de encontrarnos, día a día, con más casos de Gaucher a los que no podemos dar terapia por la misma razón apuntada anteriormente: el alto coste que a nosotros, como país latinoamericano, nos afecta muy negativamente. Pero veo que aquí ustedes también sufren una limitación parecida para obtener una terapia adecuada para cada paciente, y ello a pesar de la eficacia del tratamiento.

Tenemos seis pacientes tipo III, que actualmente están recibiendo tratamiento en dosis de 120 u/kg, que presentan una mejoría notable no en el área neurológica.

Lo que nos ha permitido, en cierta manera, ganar un poco al Gobierno o a las instituciones de la Seguridad Social, y apoyar al médico, son convenios en los que nosotros podemos facilitar a la Seguridad Social algún tipo de ahorro.





---

La asociación de pacientes ha establecido una serie de convenios con la Administración Sanitaria para facilitar que el tratamiento llegue a más pacientes y, en el caso de los tipo III, la dosis sea más alta.

Hemos tenido en México algunas experiencias desafortunadas en cuanto al manejo adecuado de los pacientes, pero afortunadamente ahora contamos con esa vigilancia tanto por parte de la asociación como del propio paciente.

Ahora nos enfrentamos con pacientes que están en una silla de ruedas, factor que, sin embargo no debe

impedir que el enfermo de Gaucher salga adelante. En México, el 80% de los pacientes son pediátricos. Gracias a la colaboración de sus familiares, los niños pueden llevar una vida normalizada.

El crecimiento en México nos ha condicionado mucho tanto para diagnosticar como para crear la necesidad de asociarse.

Les agradezco infinitamente esta experiencia que me llevó a México, esta alegría que invade al país que tan hermosamente nos ha acogido estos días. Y les espero en México cuando gusten, es su casa. Gracias. ■

## Enfermedad de Gaucher-Enfermedad de Pompe: cosas que nos unen



**D. Antonio Bañón**  
*Presidente de la Asociación Española de Glucogenosis.*

**S**oy el presidente de la Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis. Nos unen muchas cosas, sobre todo nuestra adscripción al grupo de enfermedades raras, asunto sobre el que ya nos han ilustrado muy bien esta mañana. También nos une el caso de una de las glucogenosis que es una enfermedad de carácter lisosomal, el tipo II la enfermedad de Pompe, que seguro que os suena. Me gustaría compartir muy pronto una tercera cosa es que dispusiéramos de un medicamento para la enfermedad de Pompe, estamos en ellos, están en ellos.

Estoy seguro que en todo caso a muchos de vosotros os resulta familiar ese nombre, la enfermedad de Pompe.

Esta enfermedad consiste también en la carencia de la enzima la alfa-glucosidasa ácida.

El tratamiento para dicha enfermedad está regulado por el uso compasivo en todo el mundo, en mi opinión no es exactamente bueno.

Podría estar hablando sobre Pompe muchísimo tiempo, pero no contamos con ello.

Para nosotros vuestra asociación es un ejemplo, lo siento porque resulta difícil ser un ejemplo, sois un ejemplo porque además vuestros pasos serán yo creo nuestros pasos en un futuro inmediato, vuestras reivindicaciones pasadas y presentes serán las nuestras en un futuro, que deseo sea más o menos inmediato. En este sentido vuestro trabajo nos allanara el camino a propósito de tratamientos que se interrumpen, de tratamientos que se distancian en el tiempo que es lo que he escuchado esta mañana, o de tratamientos que se disminuyen, lo cual también me ha llamado mucho la atención. Finalmente quiero agradecer también la oportunidad que me habéis dado de conocer a personas tan fascinantes como la Dra. Carmen Domínguez, la Dra. Pilar Giraldo y el Dr. Manuel Giralt de quien entiendo perfectamente el motivo por el que ha incluido en su exposición el adjetivo apasionado. Gracias Carmen, Fernando, César gracias a todos y espero que esta relación sea biunívoca y espero que Carmen también este en nuestra próxima Junta. Muchas gracias. ■

# Asamblea

**Asamblea General Ordinaria a 27 de octubre del 2002**, de acuerdo con el siguiente orden del día:

- Lectura y aprobación si procede del acta de la asamblea anterior.
- Balance económico correspondiente al periodo 2001-2002.
- Actividades realizadas en el 2001-2002.
- Propuestas para el V encuentro.
- Otros asuntos.
- Ruegos y preguntas.

## Actividades realizadas durante el año 2001-2002

Se han realizado las siguientes actividades:

**Encuentro FEDER y EURORDIS:** tuvimos un encuentro el 13-14 de junio en Barcelona. Eurordis es la Federación Europea que acoge a distintas Federaciones y Asociaciones. En nuestro caso, ya tienen toda la documentación, y ya nos contemplan como miembros de pleno derecho.

**Asamblea General y Extraordinaria de FEDER**, como representante de la Asociación, nosotros habíamos presentado a Mónica Merino como representante para trabajar con FEDER, pero la sorpresa ha sido que la han elegido como una candidatura a FEDER; por tanto, también estaremos formando parte de la directiva de FEDER. Será como vocal y creemos que va a ser un trabajo interesante. Vamos a estar codo con codo con ello,



aunque siempre lo hemos estado desde los inicios, ahora será con más intensidad.

## Congreso la FEETEG en Madrid.

Este nuevo Congreso, en unas dependencias del Ministerio de Sanidad y Consumo, fue muy interesante, ya que siempre se aprenden cosas nuevas sobre la enfermedad de Gaucher. Pero sobre todo, lo más gratificante es conocer a los médicos que tienen pacientes con enfermedad de Gaucher y que cuentan cómo les va a cada uno.

## Encuentro de la Alianza en Praga

**Minusvalía.** En el año 2000 salió una ley nacional que contempla que las empresas de más de 50 trabajadores tienen que tener el 2% de discapacitados, refiriéndose a esa ley muchas empresas tienen unas bonificaciones fiscales importantes por contratar a una persona con minusvalía. A partir de ahora la enfermedad de Gaucher puede entrar en esta situación de minusvalía como enfermedad metabólica.

## Preparación de los encuentros de jóvenes y de los padres de niños con enfermedad de Gaucher.

Estos encuentros han sido preparados a lo largo del año por las personas encargadas: Mónica Merino y Joseph Espulgues (para los jóvenes) y Montse Castilla y Soledad Fernández (Padres). Es una experiencia piloto que se llevó a cabo por primera vez en este encuentro.

## Propuestas para el próximo

### V ENCUESTO NACIONAL

LA FEETEG el próximo año hacen 10 años de su fundación, y nos han propuesto que participemos con ellos, ya que sería muy grato podernos recibir en su ciudad como consecuencia de dicho aniversario, ya que ellos, en cierta manera, han sido un poco los artífices de que la asociación se creara y existiera.

El sentir de la asamblea ha sido unánime: por aclamación ha salido elegida Zaragoza como ciudad para realizar el V ENCUESTO NACIONAL. Entonces nos veremos todos junto con la FEETEG, en Zaragoza los días 3, 4 y 5 de octubre de 2003. ■



## Actividades sociales. Paseo por Toledo

Como final del V ENCUENTRO, hemos tenido un paseo y visita a la ciudad de Toledo.

Ha sido muy agradable tanto la visita a los monumentos, como el paseo en el pequeño tren cuando anocheció. Toda la ciudad se veía hermosa, e iluminados todos los monumentos más significativos, nos daba la impresión, de estar viviendo un momento mágico y especial, en ese Toledo, que resume todo él, tanta historia, leyendas y acontecimientos importantes, que conforman nuestro legado cultural e histórico.

Una vez más, fue una noche entrañable, poder compartir con todos el paseo y la cena final, con la alegría siempre espléndida de cada uno, mayores, jóvenes y niños.

Siempre teniendo presente que formamos una gran familia, donde la distancia no existe, pues aunque, sólo una vez al año nos podemos encontrar, no parece haber pasado tanto tiempo, por el contrario, nos sentimos felices de poder estar nuevamente juntos, con la esperanza siempre puesta en el próximo encuentro. ■





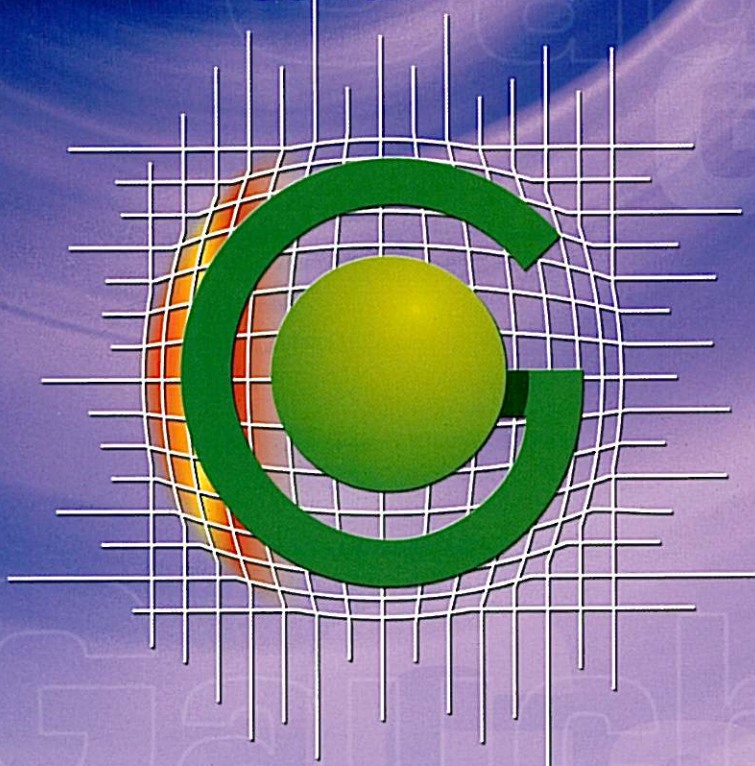


Con la colaboración de

genzyme

Asociación Española  
de Enfermos y Familiares  
de la **Enfermedad  
de Gaucher...**

...tenemos  
mucho que  
contarte



c/ Pérez del Toro, 41. 35004 Las Palmas de Gran Canaria  
Telf./ Fax.: 928242620 - E-mail: [gaucher@eresmas.com](mailto:gaucher@eresmas.com)