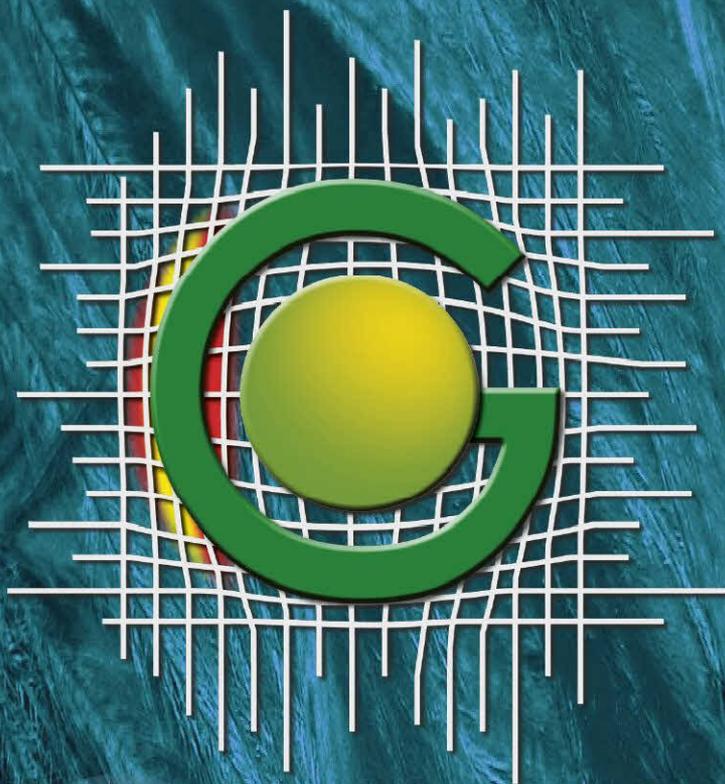


**Asociación Española
de Enfermos y Familiares
de la Enfermedad de Gaucher**

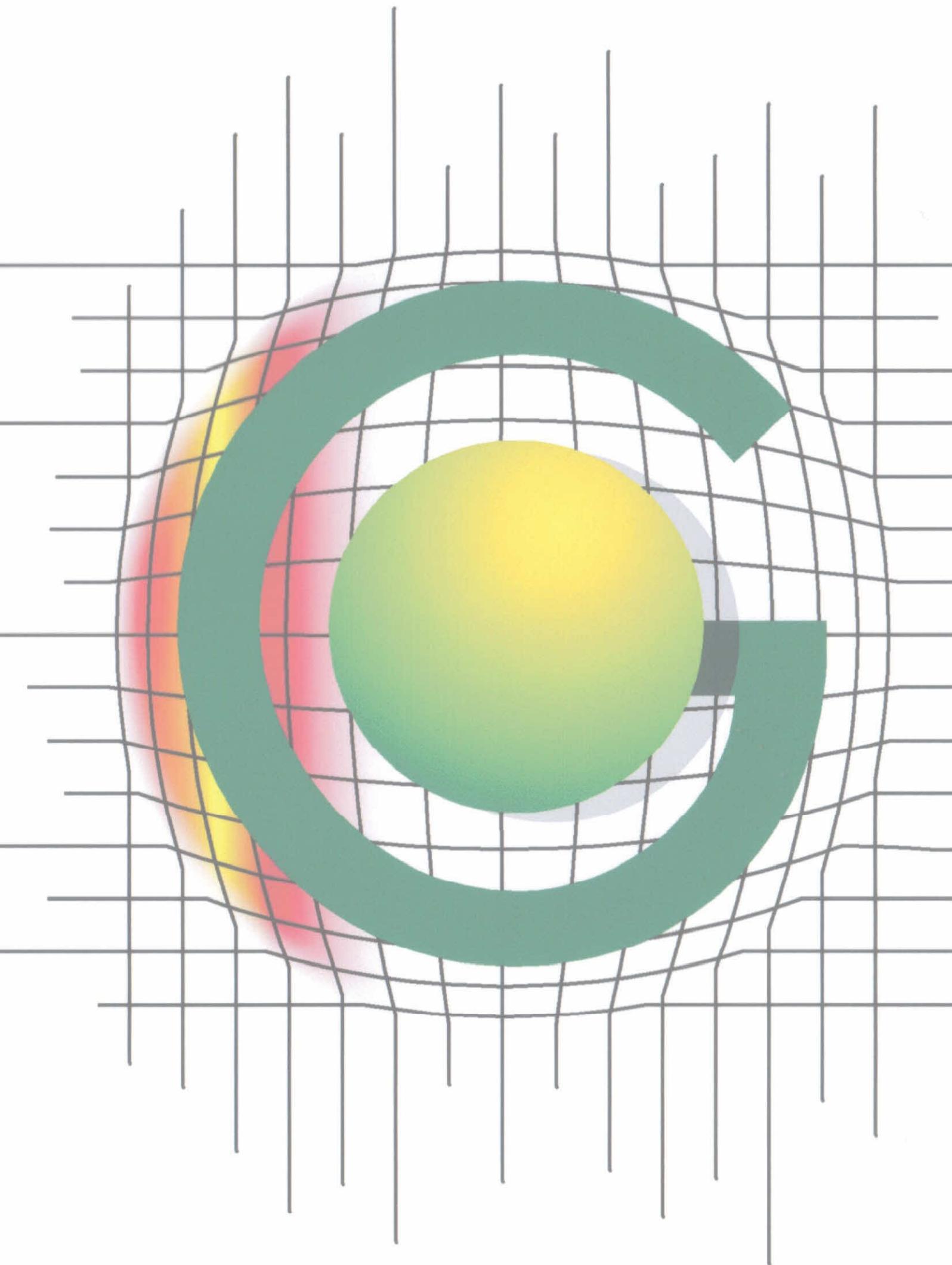
AEEFEG

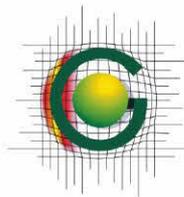
XVIII Reunión Nacional

Madrid, 21 a 23 de octubre de 2016



Enfermedad de Gaucher





Asociación Española
de Enfermos y Familiares
de la **ENFERMEDAD**
de **GAUCHER**

XVIII REUNIÓN ANUAL

Madrid, 21-23 de octubre de 2016

Gaucher en edad pediátrica. Guacher Tipo III

Dra. María del Mar O'Callaghan

Departamento de Neurología. Unidad de Neurometabólicas. Hospital Sant Joan de Deu. Barcelona



Nuevos retos en la prevención y el tratamiento de las enfermedades lisosomales

Dr. Antonio González-Meneses López

Unidad de Dismorfología y Metabolismo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla



¿Qué debe saber de la vitamina D un paciente con Enfermedad de Gaucher?

Dr. José Manuel Quesada Gómez

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC)



Asamblea General Ordinaria de la AEEFEG



Edición: LM Consulting

Con el patrocinio de:

SANOFI GENZYME 





Saludo de la presidenta de la AEEFEG

Estimados soci@s:

El pasado mes de octubre de 2016 se celebró en Madrid nuestro XVIII encuentro, el cual queda reflejado en esta revista. En ella encontraréis las ponencias de los diversos profesionales que han participado en las mismas, a los que agradecemos el que nos hayan dedicado parte de su tiempo libre. El agradecimiento es extensible, a nuestros patrocinadores, Sanofi-Genzyme y Shire, ya que sin ellos sería imposible realizar dicho encuentro.

Encuentro que además, nos sirve de convivencia y hace posible un contacto más directo entre todos nosotros, Asociados y Familiares, ya que en él compartimos nuestros problemas e inquietudes, lo que nos enriquece a todos.

Finalmente, quisiera, después de un año de asumir la Presidencia, agradecer a todos vosotros la confianza que habéis depositado en mí. También mi gratitud a la directiva de la AEEFEG, pues, aunque nos separa la distancia geográfica, siempre los tengo cerca cuando los necesito.

Un saludo para todos.

Soledad Prieto Rordíguez



“En la Enfermedad de Gaucher tipo 2 el TES no cambia el curso de la enfermedad”

Dra. María del Mar O'Callaghan. Departamento de Neurología. Unidad de Neurometabólicas. Hospital Sant Joan de Deu. Barcelona

La Enfermedad de Gaucher es la enfermedad lisosomal más frecuente y en la mayoría de los casos se diagnostica en la edad adulta. La incidencia del tipo 1 es de 1-10 cada 100.000 personas, mientras que la pediátrica (tipo 2 y tipo 3) sería de 1-10 cada 1.000.000 de personas.

Etiología

Es una enfermedad hereditaria en la que ambos padres sanos deben ser portadores. Es debida a mutaciones en el gen GBA que codifica la enzima beta-glucosidasa ácida o glucocerebrosidasa. La beta-glucosidasa ácida es la encargada de separar la glucosilceramida en glucosa y ceramida para luego eliminar esta última. En el caso de la Enfermedad de Gaucher, mutaciones en el gen GBA dan lugar a que la beta-glucosidasa ácida no se produzca o se produzca con una estructura anómala lo que hace que no pueda desarrollar correctamente su función y se acumule glucosilceramida en el organismo. El aumento de glucosil-

ceramida desencadena otras reacciones que hacen que se acumulen muchos otros lípidos como los cerebrosidos y gangliósidos tóxicos para el organismo.

Síntomas clínicos

Además de los síntomas hematológicos, en la Enfermedad de Gaucher puede haber afectación ósea, del bazo, el hígado y los pulmones y el acúmulo de cerebrosidos y gangliósidos en el cerebro también puede producir síntomas neurológicos.

“Aunque los médicos intentemos clasificar la Enfermedad de Gaucher en estos tres tipos”, señala la doctora O'Callaghan, “hemos de tener en cuenta que el espectro de síntomas varía apareciendo progresivamente en el tiempo de manera que se solapan y en la enfermedad de Gaucher tipo 1 pueden aparecer síntomas de la tipo 2 o 3 y viceversa.”

La enfermedad de Gaucher tipo 1 o clásica es la enfermedad esquelética y con afectación visceral, pero a lo largo de los años, con el

envejecimiento, pueden aparecer síntomas de tipo neurológico, como parkinsonismo, pues el acúmulo de lípidos en el cerebro, junto a la activación de proteínas de inflamación, produce un cuadro similar al de la enfermedad de Parkinson.

En la enfermedad de Gaucher tipo 2, el niño ya nace enfermo con una degeneración neurológica muy grave y con afectación visceral.

La enfermedad de Gaucher tipo 3 empieza más con afectación visceral importante, se suman los síntomas neurológicos, pero a la larga se puede desarrollar la afectación ósea. La diferencia entre el tipo 2 y 3 es que en la del tipo 2 los primeros síntomas aparecen en los primeros meses de vida, mientras que en el tipo 3 lo hacen a partir de los dos años de edad. En ambos tipos hay una afectación del SNC.

Desde el punto de vista genético, las mutaciones más frecuentes en el gen GBA (95% de los casos) son la N370S, L444P, 84GG, IVS2+1. “La N370S es la más frecuente en Es-

Casos Clínicos

Caso 1

Es un niño de 10 meses que nos es remitido porque tiene un bazo grande y las plaquetas bajas. Nada a destacar con respecto a antecedentes familiares. El pediatra lo derivó a un centro de atención temprana a partir del sexto mes porque presentaba un retraso en el desarrollo psicomotor. La analítica que aportaba mostró las plaquetas bajas, mientras que aparecen elevados los enzimas hepáticos AST y ALT y los marcadores de respuesta inflamatoria LDH y ferritina. Una ecografía abdominal muestra una esplenomegalia.

Los neuropediatras, cuando exploramos a un niño con problemas de desarrollo siempre tratamos de identificar rasgos peculiares o dismórficos en la exploración física para descartar que no sea una alteración cromosómica. En este caso el niño no tenía dismorfias. Lo que sí que llamaba la atención a la exploración física del niño era un abdomen distendido por el aumento de tamaño del bazo, unos dos centímetros por debajo del reborde costal, cuando en los niños sanos el bazo no se suele palpar.

A nivel neurológico llamaba la atención que sus movimientos eran un poco lentos, con un seguimiento visual lento, con una hipotonía axial con aumento de tono en ambas extremidades inferiores y reflejos osteotendinosos aumentados, signos que nos orientan a una afectación del sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, a nivel de desarrollo cognitivo es normal. Sólo presentaba un mínimo retraso motor.

En lo que respecta a las posibilidades diagnósticas, los médicos en base a síntomas hacemos un diagnóstico diferencial. Y en este caso es muy importante descartar las infecciones congénitas causadas por un proceso infeccioso de la madre durante el embarazo (toxoplasma, rubeola, citomegalovirus o herpes) y que tengan una clínica similar. El resultado en este caso es negativo.

El otro diagnóstico diferencial importante es el de las enfermedades de acúmulo lisosomal. Cuando un niño nace con un bazo grande pensamos en enfermedades lisosomales. Si se trata de una enfermedad de Niemann Pick tipo C, suelen ser niños que en el periodo neonatal presentan ictericia y colestasis que significa inflamación de los canalículos de excreción de la bilis en el hígado. Pero al no existir ictericia ni colestasis hubo que pensar en otras enfermedades de acúmulo lisosomal y en concreto en la Enfermedad de Gaucher.

En el caso del niño hemos visto que había una afectación de las plaquetas, aunque no tenía anemia. En la médula ósea se producen todos los precursores de las células que saldrán a la sangre. En la Enfermedad de Gaucher es importante el papel del macrófago, que proviene del monocito. La quitotriosidasa, que es un marcador de la actividad de los macrófagos, está elevada en las enfermedades lisosomales, y en la Enfermedad de Gaucher está mucho más elevada que en otras enfermedades li-

sosomales.

El hueso es un buen indicador y está afectado en Enfermedad de Gaucher, por lo que en muchos casos los pacientes son sometidos a un aspirado de médula ósea, lo que nos proporciona una orientación diagnóstica muy fiable. A nuestro paciente se le hizo aspirado de médula ósea en otro centro que confirmó el diagnóstico de enfermedad de Gaucher.

Como había una afectación neurológica se le realizaron una serie de pruebas, como una resonancia magnética cerebral, que fue normal. En el estudio de la audición y la visión, se evidenció un retraso de la conducción de los nervios ópticos, al estar estos recubiertos de una capa de mielina que contiene muchos lípidos, y una afectación central bilateral del tronco del encéfalo que causa una hipoacusia neurosensorial.

Cuatro meses más tarde el niño viene a consulta y en la exploración neurológica presenta se altera la mirada parálisis de la mirada horizontal, con dificultad en el seguimiento de la mirada horizontal (ataxia óculo-motora), lo que indica afectación del tronco encefálico, a nivel de la protuberancia. Lo que también llama la atención fue la lentitud de los movimientos. Todo ello nos indica con claridad que se trata de una Enfermedad de Gaucher con afectación hematológica, neurológica y visceral.

En los estudios enzimáticos realizados por el Instituto de Bioquímica Clínica (IBC) encontramos una quitotriosidasa elevada y un déficit enzimático de la glucosilceramidasa. Se realiza estudio genético y se encuentran la mutación D409H y una delección de 55 pb que contiene las 2 mutaciones: D409H y L444P. Esto nos confirma que se trata de una enfermedad de Gaucher tipo 3 con una forma neurológica.

Caso 2

Se trata de una paciente de tres años y medio que también nos derivan por esplenomegalia gigante. Como antecedentes de interés no hay nada familiar, sino sólo un estrabismo convergente. Los exámenes complementarios que se aportan son todos normales y lo único que llama la atención es la leucopenia y la elevación del LDH y la ferritina. El perfil hepático era normal. El tamaño del bazo está aumentado y el desarrollo psicomotor es el adecuado para su edad.

El aspirado de médula ósea ofrece celularidad abundante y presencia de las tres series en proporción y aspecto normales, así como numerosas células esúmosas sugerentes de enfermedad de deó-sito tipo Gaucher. Las células macrófagicas muestran tinción intensamente positiva para fosfatasa ácida.

Hay, por tanto, una sospecha de Enfermedad de Gaucher con afectación hematológica y visceral. En este caso, el estudio enzimático lo realiza la doctora Pilar Giraldo en Zaragoza y en el estudio genético se encuentra la mutación más frecuente, la L444P/L444P que se ha asociado con formas neuronopáticas.

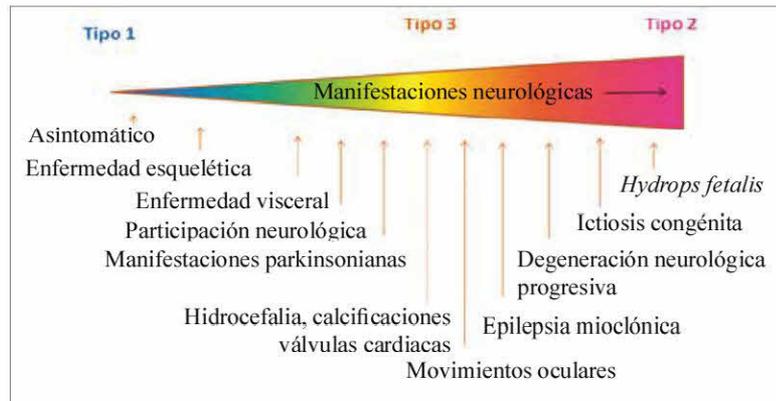
añá”, indica esta especialista, “y se sabe que protege de la afectación neurológica, mientras que las mutaciones L444P y D409H predicen una enfermedad neurodegenerativa crónica. La mutación D409H, por otra parte, se asocia a afectación cardíaca y calcificaciones valvulares”.

Enfermedad pediátrica

“La diferencia entre la Enfermedad de Gaucher tipo 1 del niño y del adulto”, dice la doctora O’Callaghan, “es básicamente que en el niño predominan los hematomas, el riesgo de sangrado y la visceromegalia. La afectación ósea existe, pero es mucho más leve y, en pruebas de imagen como radiografía o resonancia magnética, no vemos afectación ósea o es nula. Ésta aparece mucho más tarde. Otra característica es que los niños suelen presentar retraso en el crecimiento de peso y talla y en el desarrollo psicomotor. Suelen ser niños que están siempre cansados, con un bajo rendimiento escolar sin tener una discapacidad. Son niños “enfermizos” pero sin una causa clara. Los dolores óseos y las fracturas espontáneas no están presentes o son muy poco frecuentes. Hay algún caso descrito de necrosis aséptica espontánea en cabeza de fémur.”

“La Enfermedad de Gaucher neonatal es muy grave. El niño nace edematoso y con la piel descamada (ictiosis). Para los pediatras, la ictiosis con edema generalizado en un neonato es un signo muy característico que nos hace considerar la Enfermedad de Gaucher como diagnóstico diferencial. Estas formas son muy graves, y, por suerte, poco frecuentes”.

En la Enfermedad de Gaucher tipo 2 hay una afectación grave en los 3 primeros meses de vida, con una evolución rápidamente progresiva. Los niños nacen con esplenomegalia e incluso hepatomegalia y enseguida aparecen los síntomas neurológicos: opistótonos o flexión del cuello hacia atrás, espasticidad, afectación bulbar con trastorno de la deglución, estrabismo, trismo, parálisis supranuclear de la



Secuencia de manifestaciones clínicas en la Enfermedad de Gaucher

mirada, convulsiones, etc. Pueden tener afectación respiratoria con fibrosis pulmonar. El pronóstico es malo, pues en la actualidad no existe ningún tratamiento posible: se ha demostrado que el tratamiento enzimático de sustitución (TES) no modifica el curso natural de la enfermedad. Su esperanza de vida es de aproximadamente tres años.

“La enfermedad de Gaucher neurodegenerativa o tipo 3”, explica la doctora O’Callaghan, “se clasifica en dos tipos. Uno es de debut tardío (tipo 3a), entre los 8 y 10 años, predominando la esplenomegalia moderada, mientras que la afectación neurológica aparece de forma más tardía. Su esperanza de vida suele ser 10-20 años inferior a la media de la población general, aunque el TES ha conseguido alargarla. Hay algún caso descrito de trasplante de médula ósea que ha dado buenos resultados, aunque es una decisión compleja ya que el riesgo de mortalidad por esta causa en niños es del 10-20%. La otra forma de Enfermedad de Gaucher tipo 3 (tipo 3b) recuerda al tipo 2 ya que tiene un debut muy precoz durante el primer año de vida. Es típica la afectación de la mirada horizontal en los primeros meses de vida, con una afectación visceral importante. No se recomienda TES”.

Tratamientos

Hasta la aparición de la terapia enzimática sustitutiva (TES) en 1994, las opciones de tratamiento de la Enfermedad de Gaucher en edad pediátrica se basaban en la esple-

nectomía (extracción del bazo) y el tratamiento de las crisis óseas. Actualmente el tratamiento sintomático es tan importante como la terapia específica de la enfermedad: tratamiento enzimático de sustitución (TES) o tratamiento de reducción de sustrato (TRS). El tratamiento de la Enfermedad de Gaucher en pediatría requiere de un equipo multidisciplinar (pediatras, neurólogos, gastroenterólogos, genetistas, reumatólogos, ortopedas, endocrinos, etc.) que debe trabajar conjuntamente.

“El tratamiento sintomático es siempre necesario”, explica la doctora O’Callaghan. “En los casos en que exista una anemia o sangrado importante se debe consultar con un hematólogo y realizar transfusiones. Esto no ocurre en pacientes sometidos a terapia enzimática, si no en aquellos pacientes que son no respondedores a la TES o que no pueden ser tratados con ella. La TES y la TRS han permitido que en la actualidad a veces se realicen esplenectomías. En cuanto a las complicaciones óseas, hay que decir que los niños no suelen tener crisis óseas. Se suelen realizar resonancias magnéticas y densitometrías de control para determinar la densidad mineral ósea, pero en la edad pediátrica suelen ser normales.

Respecto al trasplante de médula ósea hemos de decir que revierte los problemas hematológicos y viscerales pero no revierte los síntomas neurológicos ni revierte el desarrollo del daño neurológico. Además, el riesgo significativo de morbilidad y

mortalidad limita su uso. En lo que se refiere al trasplante de células madre, su seguridad y eficacia no han sido evaluadas en ensayos clínicos.

En el tratamiento específico de la enfermedad de Gaucher hemos de hablar del tratamiento enzimático de sustitución (TES) y del tratamiento de reducción de sustrato (TRS).

La terapia enzimática de sustitución (TES) proporciona al organismo el enzima glucosilceramidasa, que divide la glucosilceramida en glucosa y ceramida, de modo que la célula pueda eliminar el material acumulado. Según indicaciones terapéuticas, "la TES está aprobada en la Enfermedad de Gaucher tipo 1 y en la de tipo 3 siempre que no presenten manifestaciones neurológicas o que éstas no sean clínicamente importantes". "Este último punto, que hace referencia a manifestaciones neurológicas que no sean clínicamente importantes, hace que a los médicos se nos creen a veces problemas éticos de decidir cuando un problema neurológico es grave y cuando no lo es", advierte esta neuróloga.

Los criterios para la TES son trombocitopenia, anemia sintomática, esplenomegalia, dolor óseo y compromiso de otros órganos. "Está indicada en la Enfermedad de Gaucher tipo 1 infantil que presente alguno o varios de estos síntomas y la de tipo 3 en la que la afectación neurológica no sea grave".

De TES se dispone en la actualidad de las enzimas imiglucerasa, velaglucerasa alfa y la taliglucerasa, aunque son los dos primeros los que realmente se están utilizando. "Para la Enfermedad de Gaucher pediátrica tipo 1", comenta la doctora O'Callaghan, "se pueden utilizar cualquiera de las dos primeras". Se inicia a dosis de 60 u/Kg de peso cada 2 semanas y se tiene que evaluar la respuesta a los tres meses. Si ésta es positiva se puede bajar la dosis de 60 a 30 u/kg de peso, mientras que si es negativa se irá aumentando la dosis en fracciones de 30 u/kg de peso. No se recomienda reducir la dosis antes de transcurridos

6-12 meses desde inicio de la TES y se ha visto que no son efectivas dosis inferiores a 30 u/kg de peso. La TES es eficaz en los niños en la recuperación de peso y talla, así como en la afectación sanguínea y la visceromegalia. A nivel bioquímico, se monitoriza la respuesta con la cuitotriosidasa, marcador de actividad de los macrófagos".

Para la Enfermedad de Gaucher pediátrica tipo 3 sólo está autorizada la imiglucerasa. La velaglucerasa se utilizaría si hubiera algún efecto adverso con la imiglucerasa. Tal y como hemos dicho, está autorizada en Enfermedad de Gaucher tipo 3 en niños con manifestaciones neurológicas que no sean clínicamente importantes y niños que no tengan afectación neurológica. Acuellos niños sin afectación neurológica pero con riesgo de desarrollar síntomas neurológicos: hermanos de niños que tengan una forma neurotática, niños con los genotipos L444P/L444P, D409H/D409H, L444P/D409H, niños en los que la enfermedad debute antes de los dos años de edad y con síntomas clínicos gra-

"El reto del tratamiento es encontrar un fármaco o un modo de tratamiento que penetre la barrera hematoencefálica"

ves también deben recibir TES con imiglucerasa.

"Este tratamiento", explica esta especialista, "se inicia a dosis 60 UI/kg peso cada 2 semanas en niños en riesgo de desarrollar forma crónica neurotática. Aunque es un tema controvertido, se puede iniciar a dosis de 120 UI/kg peso cada 2 semanas en niños con forma crónica neurotática y, si la patología neurológica progresa en los primeros seis meses, se puede aumentar la dosis a 240 UI/kg/peso cada 2 semanas. Si no hay mejoría, se baja de nue-

vo a 60 UI/kg/peso cada 2 semanas para al menos controlar los síntomas viscerales. La controversia viene del hecho de que, si se revisa la literatura científica, la imiglucerasa no atraviesa la barrera hematoencefálica y no revierte los síntomas neurológicos. Con todo ello, en España, cada Comunidad Autónoma establece su propio criterio. Realmente las guías clínicas proponen que cuando un paciente está muy afectado se debe retirar la medicación o bajarla a 60 u/kg. La controversia se genera al confluir lo que está descrito, la ética y el hecho de que los ensayos clínicos se han realizado con pocos pacientes. Además existen casos aislados de pacientes publicados con síntomas neurológicos en los que se ha producido una mejora con dosis altas de TES".

"Se considera apropiado tratar con TES a los pacientes con Enfermedad de Gaucher de tipo 3 -añade- hasta que sea evidente que el niño tiene un fenotipo tipo 2, mucho más grave, en ese momento se debe considerar retirar el tratamiento. El TES no es eficaz frente al deterioro neurológico progresivo en los pacientes de tipo 3. Se han investigado en modelos animales métodos alternativos de liberación intraventricular de la enzima en el sistema nervioso central, pero por el momento no ha resultado efectivo".

La terapia de reducción de sustrato (TRS) está indicada en Enfermedad de Gaucher tipo 1 cuando la TES no es aprobada. La terapia de reducción de sustratos se basa en reducir los recursos que utiliza la enzima glucosilceramida sintasa para producir la glucosilceramida. Se consigue que la producción de glucosilceramida disminuya y por tanto disminuya su acumulación. Se ha comprobado que reduce significativamente el volumen del bazo y del hígado, reduce el dolor óseo y mejora los problemas de densidad mineral ósea.

Actualmente se dispone de dos medicamentos: miglustat y eliglustat, que se utilizan en tipo 1, pero no en las formas pediátricas de la

TES	Origen	Dosis	Indicaciones	Recomendaciones	Vía de administración	Ventajas	Inconvenientes
Alglucerasa	Placenta humana				iv		
Imiglucerasa	Ovario de hámster chino	30-60 U/kg/2 semanas	EG1/ EG3		iv	Uso en embarazo	
Velaglucerasa	Fibroblastos humanos	30-60 U/kg/2 semanas	EG1		iv	Uso en embarazo	
Taliglucerasa	Células de zanahoria	30-60 U/kg/2 semanas	EG1		iv		
TRS							
Miglustat		300 mg/día	EG1 leve o moderado que no puedan o quieran TES	Introducción progresiva Control del consumo concomitante de hidratos de carbono	po	Atraviesa BHE Posible enlentecimiento desarrollo síntomas neurológicos	Efectos adversos digestivos y temblor Contraindicado en embarazo
Eliglustat		Depende del perfil metabolizador CYP2D6	EG1	Evitar fármacos y alimentos que se metabolizan por la vía del CYP2D6	po	Alternativa al TES Efectos adversos poco frecuentes	Contraindicado en: embarazo y enfermedad cardíaca preexistente
Otros							
Trasplante			EG1 EG3 en fase previa a aparición de trastornos neurológicos irreversibles			Posibilidad de curación completa	5-10 % mortalidad
Terapia génica						Buenas perspectivas	En estudio
Chaperonas						Buenas perspectivas	En estudio
Tratamiento sintomático							
Analgésicos			Crisis ósea				
Bifosfonatos			Osteoporosis persistente posmenopáusia				Controversias en su uso Contraindicado en el embarazo
Esplenectomía			Excepcional si hay falta de respuesta a TES	Vacunación previa frente a gérmenes capsulados. Profilaxis antibiótica			Infecciones, trombosis, neoplasia, empeoramiento enfermedad
Cirugía ortopédica			Osteonecrosis Fracturas patológicas				
Trasplante de hígado			Progresión a fibrosis o insuficiencia hepática				

Tipos de tratamientos de la Enfermedad de Gaucher

enfermedad. "Misglustat está considerado como tratamiento de segunda elección", explica la doctora O'Callaghan; "permite seguir un tratamiento oral, si el paciente no desea seguir inyectándose. Es el único fármaco de todos los que estamos hablando que atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que cabría pensar que podría frenar los síntomas neurológicos. Este fármaco se utiliza en la enfermedad de Niemann Pick tipo C, en la que hay una degeneración neurológica grave y, se ha demostrado que, aunque la enfermedad sigue avanzando, hay un cierto enlentecimiento en el desarrollo de los síntomas neurológicos en las formas juveniles de Niemann Pick tipo C tratadas con miglustat." La diferencia con eliglustat es que éste en adultos se puede utilizar como alternativa a la TES en primera línea. Es un tratamiento oral que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

En la Enfermedad de Gaucher pediátrica tipos 2 y 3 no se ha demostrado que miglustat frene las manifestaciones neurológicas; si bien

hay 3 publicaciones que describen una mejoría de niños con afectación neurológica al añadir miglustat a la imiglucerasa.

Tratamientos de futuro

"El reto para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher", señala la doctora O'Callaghan, "es encontrar un fármaco que atraviese la barrera hematoencefálica y, por tanto, que permita tratar las formas neurológicas de la enfermedad".

Las chaperonas son una opción de futuro en lo que respecta a la posibilidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Se trata de proteínas que ayudan a que la glucocerebrosidasa se llegue correctamente para que pueda actuar con normalidad y penetrar la barrera hematoencefálica. El principal problema de las chaperonas es que funcionan sólo para ciertas mutaciones del gen GBA.

Hay un artículo publicado sobre el ambroxol en el que se habla de resultados positivos en algunos pacientes en cuanto a una mejora de los síntomas neurológicos.

"La otra opción de futuro es la te-

rapia génica", indica esta experta. "Ya se ha probado en ratones utilizando dos técnicas diferentes. En una se toman células de la médula ósea del paciente para modificarlas insertando el gen que falta y se vuelven a reintroducir en el organismo. Parece que en ratones se han obtenidos efectos beneficiosos. La otra técnica utiliza virus como vectores. A estos virus se les clona previamente la capacidad patógena y se les añade el gen GBA para luego inyectarlos en el torrente sanguíneo del ratón. Normalmente bastan una o dos inyecciones, ya que el virus se expandiría por todo el organismo utilizando la capacidad infectiva que tiene el propio virus. Atravesaría la barrera hematoencefálica llegando al SNC y podría ser una terapia curativa. En modelos animales parece que hay resultados esperanzadores. Hay que decir que la primera técnica se ha probado en pacientes humanos, pero los niveles alcanzados de enzima no fueron los que se esperaban. Por el contrario, se está a la espera de probar la técnica del virus en pacientes".



“Las personas con Enfermedad de Gaucher presentan el doble de estrés oxidativo en las células que las personas sanas”

Dr. Antonio González-Meneses López, Unidad de Dismorfología y Metabolismo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

El doctor Antonio González-Meneses revisa aquellos aspectos de la investigación relacionada con la Enfermedad de Gaucher que van a permitir avanzar conjuntamente en todo lo que puede significar mejoras en la atención, los tratamientos, la prevención, el diagnóstico precoz e incluso el diagnóstico prenatal y preconcepcional.

El lisosoma es una pequeña organela celular a la que hasta hace no muchos años se la conocía como el basurero de la célula. Sin embargo, tiene una función fundamental y, si está alterado, puede ocurrir que los residuos se acumulen en él al no poder realizar el reciclado básico de los mismos para su reutilización en el organismo mediante una serie de enzimas contenidas en él y que permite mantener las células en perfecto funcionamiento.

“Las posibles alteraciones del lisosoma son múltiples”, explica

este experto, “porque también lo son las funciones que realiza. Hay lisosomas especializados para una función concreta, para eliminar un residuo específico o un grupo de proteínas especiales. Pero estas funciones dejan de realizarse correctamente si hay algo que no funciona en el lisosoma: que un enzima no reconozca lo que tiene que destruir, que haya mucha enzima pero no se pueda encastrar correctamente o que esté inactivado. Básicamente, lo que ocurre es que se acumulan sustancias no digeridas”.

La correcta actividad del lisosoma, por otra parte, es esencial para el desarrollo de una serie de funciones del organismo que son igualmente importantes. “Es ahí”, señala el doctor González-Meneses, “hacia donde se dirigen las investigaciones cuyo objetivo es mejorar el conocimiento y el tratamiento de

las enfermedades lisosomales. Una de las cuestiones más importantes que a mi juicio se están planteando es que cuando se produce esta acumulación de lisosomas y enzimas que no están funcionando, entre otras cosas, se desencadena un importante estrés oxidativo, es decir, un sufrimiento de la célula que la lleva a no poder cumplir adecuadamente el resto de sus funciones. No es sólo que se tenga poco espacio para moverse, sino que ese espacio es tóxico, por lo que empieza a matar progresivamente a la célula. Primero comienza a destruir orgánulos fundamentales, como son las mitocondrias que son unas estructuras que se encargan de proporcionar energía a la célula para que ésta pueda desarrollar sus funciones vitales. El estrés oxidativo hace que se quemé mal todo el combustible del interior de la célula, y esto ocurre en parte debido al

"Se pueden encontrar nichos de tratamiento en todos los mecanismos de la actividad lisosomal de la célula"

mal funcionamiento de los enzimas lisosomales. Así, se destruyen primero determinadas organelas y, a partir de un determinado momento, la célula inicia un procedimiento de autodestrucción (apoptosis celular), que es lo que en una última fase ocasiona los daños que se ven en las enfermedades lisosomales. Habrá órganos en los que esto se produzca con mayor intensidad, de modo que ciertas enfermedades tienen una mayor afectación en órganos concretos (pulmones, aparato digestivo, médula ósea, etc.).

Por tanto, en todas estas funciones se pueden encontrar nichos de tratamiento, de apoyo o de soporte y, además, mejorar la comprensión y el conocimiento de las enfermedades lisosomales, que son numerosas. Y entre ellas, la más frecuente es la Enfermedad de Gaucher, incluida en el grupo caracterizado por defectos en la degradación de glicolípidos. Y las enfermedades lisosomales son, por lo general, enfermedades genéticas, por lo que cuando a una persona se le diagnostica una enfermedad lisosomal se incluye en el diagnóstico a toda una familia.

"El desarrollo del TES ha supuesto un gran avance en el conocimiento de la Enfermedad de Gaucher"

TES

La Enfermedad de Gaucher ha sido la primera enfermedad lisosomal en tener un tratamiento específico, lo que ha permitido que los pacientes con otras enfermedades de este tipo puedan beneficiarse. "El hecho de tener un primer tratamiento", comenta el doctor González-Meneses, "implica que se invierta más en investigación, en nuevos tratamientos y en la mejora de los ya existentes. El tratamiento enzimático sustitutivo (TES) es un hecho común a muchas enfermedades lisosomales. Se trata de un enzima muy similar al que falta y cuya administración por vía intra-



venosa permite resolver en parte el problema. La primera en disponer de este tratamiento fue la Enfermedad de Gaucher, y en la actualidad ya se benefician los pacientes con Enfermedad de Fabry, multilolisacáridosis I, II, IV y VI, para la que ya hay ensayos clínicos en marcha para la II y VII".

El desarrollo de este tratamiento ha supuesto un gran avance en el conocimiento de la Enfermedad de Gaucher. No todos los enzimas funcionan igual de bien, ya que no sólo depende del enzima de que se trate, sino también de dónde se manifiesta la enfermedad. La Enfermedad de Gaucher, especialmente la de tipo 1, y la de Fabry tienen

una buena respuesta al TES, no así otras patologías del mismo tipo.

En muchos casos es necesario un tratamiento precoz, aunque en ocasiones el problema radica en saber cuándo iniciarlo. A veces se dispone de biomarcadores que permiten realizar un seguimiento de la respuesta al tratamiento o la evolución de la enfermedad. En la Enfermedad de Gaucher, por ejemplo, los ajustes de dosis pueden estar relacionados con la cuitotriosidasa o el número de plaquetas. "Otro problema de todos los enzimas sustitutivos", advierte este experto, "es que, al ser moléculas de gran tamaño, ninguna de ellas lo-

gra pasar la barrera hematoencefálica y, por tanto, no actúan sobre la eventual afectación cerebral de la enfermedad. No obstante, se está tratando de desarrollar moléculas que puedan traspassar esta barrera, concretamente dos. Una es la inyección intratecal (a través de la médula espinal o el espacio cerebro), que ha funcionado bien en modelos animales, pero con lo que no se tiene experiencia en humanos. Ya hay algún ensayo clínico en curso, pero se tardará del orden de cinco años en obtener datos concretos. Otra estrategia posible es la del caballo de Troya. Se sabe que la barrera hematoencefálica sí deja pasar algunas proteínas, como la insulina,

que tienen un receptor específico. Por eso se está tratando de adherir el enzima a una proteína que interactúe con el receptor de la insulina y, de este modo, aprovechar el paso natural para introducir el TES. Se están haciendo ensayos clínicos en fases iniciales (I y II)".

TRS

Otro de los tratamientos disponibles para la Enfermedad de Gaucher es la terapia de reducción de sustrato (TRS), cuyos exponentes son miglustat y eliglustat. Su fundamento es reducir el sustrato de la enzima defectuosa para evitar la acumulación de producto no degradado. Es un tratamiento oral aceptablemente tolerado, pero que sólo sirve para las formas de la Enfermedad de Gaucher menos agresivas. En líneas generales, pasa la barrera hematoencefálica, pero no está claro si son realmente efectivos y existe la preocupación de si hay otras rutas que resultan inhibidas, lo que a veces sólo se pone clínicamente de manifiesto a muy largo plazo.

Chaperonas

Hay que hablar también del plegamiento de las proteínas como otra opción de tratamiento. "La forma de la proteína", explica el doctor González-Meneses, "depende de los aminoácidos que contiene, pero pueden existir mutaciones, que pueden ser de dos tipos. Una es la ausencia total de aminoácidos a partir de un punto determinado, lo que haría que no hubiese actividad enzimática. La otra sería una proteína débil o con una forma anómala, consecuencia de que un aminoácido ha sido sustituido por otro, lo que no le permite cumplir adecuadamente su función. Además, esta proteína incompleta o alterada no pasa los controles de calidad del organismo y por tanto no es utilizada por la célula. Y, si los pasan, no cumplen su función adecuadamente; aunque se puede utilizar una molécula que cumple la función de chaperona (asistente), que es pequeña y tiene la función

de apuntalar la parte de la proteína que no funciona correctamente, de modo que ésta adquiere la forma adecuada y pueda pasar el control de calidad. Además, por su pequeño tamaño pueden pasar la barrera hematoencefálica. La chaperona no es una opción válida cuando no hay proteína".

Terapia génica

La terapia génica permite corregir el defecto enzimático mediante la sustitución en las células del gen

"El TRS solo es útil en las formas menos avanzadas de la Enfermedad de Gaucher"

"El trasplante autólogo de médula ósea modificada genéticamente después de extraerla ha dado algún resultado prometedor"

defectuoso. Para ello se utilizan virus genéticamente modificados. "En ensayos con modelos animales", comenta el doctor González-Meneses, "ha dado buenos resultados, pero no así en humanos, dado que existen dificultades para la administración del virus y además se produce una reacción del sistema inmune, bien con una hiperreacción inmunológica o bien matando al virus".

Sin embargo, se están tratando de desarrollar otro tipo de posibles tratamientos en esta línea. Uno de ellos es el trasplante de médula ósea, que fue el primer tratamiento

que se utilizó para la Enfermedad de Gaucher, aunque con una mortalidad del 60-70%. En la actualidad ésta ha descendido hasta el 20% y siempre se encuentra con la dificultad de encontrar un donante compatible. Otra limitación es que sólo se puede realizar antes de los dos años de vida. "En otras enfermedades", dice este experto, "se están empezando a realizar trasplantes de médula ósea del propio paciente (trasplantes autólogos) con terapia génica. Se extrae parte de la médula ósea del paciente, se modifica genéticamente y se extrae el resto para introducir la modificada, de modo que a partir de ese momento cumple con la función correcta. En este caso la posibilidad de rechazo es menor. Ya se ha ensayado en alguna enfermedad neurodegenerativa muy grave, como la adrenoleucodistrofia, con resultados prometedores, como son los publicados en la revista The Lancet en 2016. La cuestión es que este primer ensayo clínico se ha realizado con muy pocos pacientes, por lo que habrá que realizar otros".

Tratamientos coadyuvantes

Otro aspecto importante en relación a la investigación de posibles terapias para la Enfermedad de Gaucher es el de los tratamientos coadyuvantes, es decir, aquellos que no actúan sobre el origen de la enfermedad pero que ayudan a mejorar la efectividad del tratamiento habitual. Uno de ellos, el control oxidativo, tiene una gran importancia. "Por su propia naturaleza", señala el doctor González-Meneses, "la enfermedad lisosomal aumenta mucho el estrés oxidativo de las células, lo que favorece el envejecimiento celular y, como consecuencia, la muerte celular (apoptosis). En un estudio realizado por la del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo de Sevilla (CABD) y publicado recientemente en Nature, se ve que las personas con Enfermedad de Gaucher tienen prácticamente el doble de estrés oxidativo que una persona sana. Cuando

se trata las células con diferentes agentes antioxidantes (coenzima Q10, la vitamina E, el grupo de vitaminas B o resveratrol), se reduce el estrés oxidativo casi hasta llegar a unos niveles normales”.

Otros tratamientos adyuvantes que son fundamentales son la alimentación, la correcta respiración y la movilidad y autonomía de la persona, las ayudas técnicas y el apoyo emocional. Y cada vez va a ser más importante el papel del propio paciente en su cuidado y también el de las asociaciones de pacientes.

Prevención

La prevención es una estrategia básica frente a las enfermedades lisosomales y, por tanto, en la Enfermedad de Gaucher. A parte de conocer muy bien la enfermedad,

“Con el cribado se pueden diagnosticar familias enteras que tienen alguno de sus miembros con la enfermedad”

la prevención pasa por un diagnóstico lo más precoz posible. “Hasta hace muy poco”, explica el doctor González-Meneses, “no se realizaba ningún tipo de cribado. Ahora podemos identificar los afectados y diferenciarlos de aquellos otros que no tienen la enfermedad o no son portadores de la misma. Hay dos tipos de cribado, el que se realiza en población de riesgo (Enfermos de Gaucher o en alguna etnia judía) o el que afecta a la población general. De este modo se puede diagnosticar a familias enteras que tienen alguno de sus miembros afectado por la enfermedad. Por ejemplo, por cada persona que se diagnostica de una enfermedad de Fabry se sabe que hay otras cinco de su misma familia que todavía no lo han sido”.

“Desde 1978 –añade–, en España se han implantado cribados universales relacionados con las enfermedades raras. Pero para ello es necesario disponer de una herramienta rápida, fiable y accesible que lo permita. En el caso de las enfermedades lisosomales es la espectrometría de masas en tándem a la que se suma la confirmación genética. Pero, aunque la fiabilidad absoluta nunca existe, es importante poder evitar tanto falsos positivos como falsos negativos. Ya se están realizando en países como Estados Unidos pruebas piloto de cribados universales relativos a las enfermedades lisosomales, pero con diferente éxito. El problema es que para identificar un solo afecto se están obteniendo muchos falsos positivos y por tanto es necesario afinar más la fiabilidad de las herramientas utilizadas para que la prueba pueda ser implantada”.

El diagnóstico prenatal ya está suficientemente implantado en España, de modo que, si una persona con una enfermedad lisosomal va a tener un hijo, se puede realizar durante el embarazo una prueba genética para determinar si el bebé va a tener o no esa misma enfermedad.

También se está empezando a plantear la posibilidad de realizar cribados preconcepcionales de personas asintomáticas, gracias al abaratamiento y eficacia de las pruebas genéticas. “Se trata de conocer el estado de portador no afecto de la Enfermedad de Gaucher”, comenta el doctor González-Meneses, “teniendo en cuenta las mutaciones genéticas conocidas y relacionadas con la enfermedad. La prueba se ha de realizar a la pareja para determinar las probabilidades de que sus hijos queden tenerla. Si uno de los dos no es portador los hijos nacerán sanos, aunque podrían ser portadores. Si los dos son portadores, sus hijos, podrían padecer la enfermedad. El objetivo es tomar decisiones antes de que el problema se manifieste. Para ello la prueba ha de ser fácil de realizar, ser accesible y tener una am-

plia aplicación. Ya se ha hecho en población de riesgo de Enfermedad de Gaucher”.

Futuro

“El futuro de la Enfermedad de Gaucher”, concluye el doctor González-Meneses, “está definido, en primer lugar, por la mejora en el diagnóstico, ya sea preconcepcional o por cribado universal, utilizando una combinación de técnicas genéticas y bioquímicas. En cuanto al tratamiento farmacológico, es seguro que en los próximos años se va a producir un importante avance con tratamientos combinados TES-TRS, antioxidantes y chaperonas para determinadas mutaciones. También se verá el uso del trasplante de médula ósea con terapia génica, especialmente al inicio de la enfermedad. La terapia

“La terapia génica, tal y como generalmente se concibe, todavía tardará mucho tiempo en llegar”

génica, tal y como generalmente se concibe todavía va a tardar. Esperemos que funcionen los caballos de Troya, pues, aunque ahora se utiliza el receptor de la insulina, probablemente se encuentren otros receptores de proteínas que permitan que el enzima pueda traspasar la barrera hematoencefálica. Sin duda, vamos a tener un mayor número de enfermedades lisosomales con terapia, lo que, al haber una mayor competencia de mercado, supondrá una bajada de precios y una mejora en la fabricación de los medicamentos. Además, se definirán sinergias entre todos los agentes sanitarios, políticos, investigadores, pacientes y firmas comerciales implicados en la lucha contra las enfermedades lisosomales”.



"Las personas con Enfermedad de Gaucher deben tomar suplementos de vitamina D"

Dr. José Manuel Quesada Gómez. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Los pacientes con enfermedad de Gaucher, al igual que la población general, presentan niveles séricos deficitarios de vitamina D. Sin embargo, uno de los aspectos de la enfermedad, como es la afectación ósea, está muy vinculado a la vitamina D, por lo que resulta interesante y útil profundizar en el conocimiento de la misma.

En la enfermedad de Gaucher, la alteración de la enzima β -glucosidasa participante en la degradación lisosómica de los glucolípidos hace que en las células del sistema fagocítico mononuclear se acumule glucocerebrósido, con diversas expresiones clínicas perfectamente conocidas. "Un artículo reciente publicado en la revista *Blood Cell, Molecules and Disease* de la doctora Pilar Giraldo y un grupo de expertos españoles en la enfermedad", explica el doctor José Manuel Quesada, "deja claro que en España disponemos de los medios para el diagnóstico y de los fármacos adecuados para el tratamiento de la enfermedad. Pero, en este escenario hay una falla. Mientras que en relación a los síntomas hematológicos y viscerales con el tra-

tamiento se obtienen los objetivos planteados, con relación a la enfermedad ósea falla la monitorización y el tratamiento adecuado. En esta línea, María Luisa Brandi, profesora de Endocrinología en la Universidad de Florencia, dio la voz de alarma en la revista *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, indicando que los pacientes con Enfermedad de Gaucher no están siendo atendidos de su patología ósea en Unidades Multidisciplinares. Y éste es un punto crítico. Estos pacientes son atendidos unas veces por especialistas en Medicina Interna, otras por Hematólogos también por Endocrinólogos, o por Reumatólogos, y

Traumatólogos, que se ocupan aspectos parciales de la enfermedad. Pero hace falta una armonización multidisciplinaria en la asistencia de la Enfermedad de Gaucher".

Una característica crítica del acúmulo en macrófagos de esos esfingolípidos como lejos es su depósito en un órgano como es la médula ósea. El balance óseo es consecuencia de la formación de hueso producida por los osteoblastos, células derivadas de las células troncales madre mesencimales, y de la resorción del mismo, por la cual el hueso deteriorado es eliminado por la acción de los osteoclastos; estas células son macrófagos modificados que, por otra parte, son los que se encargan de la eliminación de esfingolípidos acumulados y, en el caso de la Enfermedad de Gaucher, están desbordados en la realización de este trabajo. Como consecuencia de ello, no se forma hueso de la manera adecuada, de tal modo que estos pacientes, no sólo son deficitarios en cantidad, sino, lo que es peor, también en la calidad de su hueso.

"Conforme se ha dispuesto de fármacos para la Enfermedad de

"Las personas que tienen niveles adecuados de vitamina D tienen menos riesgo de padecer diversas enfermedades"

Gaucher, advierte el doctor Quesada, "se ha podido reducir el problema global al disminuir ese acúmulo de esfingolípidos. Pero hay algo que no se acaba de resolver y siempre queda un residuo de acúmulo incluso en el hueso, por lo que, además, se producen infartos óseos o necrosis ósea avascular, y deja de formarse hueso nuevo. Además, hay grandes lesiones líticas debido al desajuste existente entre el hueso que se forma y el que se reabsorbe; lo que también está en el origen de la osteosclerosis, la osteopenia, la osteoporosis y las fracturas óseas, con las manifestaciones de dolor óseo que la mayoría de las personas con Enfermedad de Gaucher sufren en algún momento".

Cuando se realiza una resonancia magnética a un paciente con Enfermedad de Gaucher es típico ver el acúmulo de grasa tanto en los huesos largos como en la columna vertebral, que hace que las vértebras sean menos resistentes, facilitándose así los hundimientos vertebrales. Esta es una complicación grave, ya que ocasiona problemas respiratorios importantes por insuficiencia ventilatoria, y respiratoria con repercusión cardíaca en la historia natural de la enfermedad.

"Las células madre troncales mesenquimales de la médula ósea, los osteoblastos y osteocitos", añade este experto, "fabrican diversos tipos de sustancias, entre ellas RANKL e interleucinas. La primera constituye el banderín de enganche desde el que las células que forman hueso llaman a las células que lo resorben, para mantener un equilibrio entre la resorción de hueso viejo y la formación de hueso nuevo. El aumento de formación de RANKL es lo que hace que las personas con Enfermedad de Gaucher tengan una mayor facilidad de sufrir fenómenos líticos de destrucción de hueso o, dicho de otro modo, una mayor propensión a padecer osteoporosis, especialmente en el caso de las mujeres que llegan a la menopausia. Por otra parte, también aumentan la producción de interleucinas, que son moléculas que promueven la inflamación y que en el hueso producen un incremento de la resorción ósea y de una manera general inflamación".

Las manifestaciones óseas están presentes en el 90% de las personas con Enfermedad de Gaucher no

Lácteos, grasas, pescado (azul) y huevos



El aceite de hígado de bacalao es una excelente fuente de vitamina D (210 µg/100 g)

(para pasar a UI multiplicar x40)

(µg/100 g PC)	
Pescados grasos	20 – 25
Arenque, atún, bonito	
Sardinas	8
Cereales de desayuno fortificados	2,8 – 4,2
Huevo	1,75
Bacalao	1,3
Bollería	1,23
Ensamada, magdalenas, palmeras, sobaos	
Mantequilla	0,76
Hígado de ternera	0,6
Quesos grasos	0,2 - 0,5
Yogur entero	0,35
Leche entera	0,03

Tablas de Composición de Alimentos de Moreiras y col. 2006

Fuentes alimentarias de la vitamina D

neurotática, que es la más frecuente, pero su fisiopatología todavía hoy no se conoce completamente. El método universal de diagnóstico por imagen para estas manifestaciones óseas es la resonancia magnética, ya que permite detectar los acumulos de grasa que se producen en el hueso. Si bien, es cierto, que los tratamientos actualmente disponibles han permitido disminuir la frecuencia de las crisis óseas, el tratamiento de la osteoporosis no está suficientemente documentado en pacientes con enfermedad de Gaucher.

"La mayoría de los datos disponibles del tratamiento lo son con bifosfonatos", indica el doctor Quesada, "estos fármacos actúan uniéndose a las partes del hueso en las que hay mayor resorción ósea, modificando el metabolismo de los osteoclastos hasta destruirlos, por lo que se reduce la reabsorción ósea. Se tiene la evidencia científica de que el tratamiento con bifosfonatos mejora la cantidad del hueso de las personas con Enfermedad de Gaucher. Pero quiero hacer otra propuesta, considerando el incremento de la expresión de RANKL en esta patología, y es la de que hay que cambiar el tratamiento con bifosfonatos por agentes probablemente más eficaces fisiopatológicamente, como por ejemplo el Denosumab; anticuerpo monoclonal que actúa uniéndose y bloqueando a los RANKL. De este modo, evita que se formen osteoclastos en todo el hueso y no sólo en las partes donde hay una mayor resorción, por lo que podría ser un tratamiento más

eficiente. El problema es que todavía no se dispone de evidencias que lo respalden consistentemente en el caso de la Enfermedad de Gaucher".

Vitamina D

En España no hay datos precisos del estatus de las personas con Enfermedad de Gaucher. Sólo se dispone de un estudio realizado en el Reino Unido y publicado en 2009 en la revista *Molecular Genetics and Metabolism* en el que se constata que tanto quienes padecen esta enfermedad como la población no afectada tienen, exactamente, la misma deficiencia intensa de vitamina D. "La cuestión", comenta el doctor Quesada, "es que, desde el punto de vista óseo, esta deficiencia tiene un impacto inmediato tanto en la cantidad de hueso como en su calidad. Pero lo importante es que se tenga cantidad y calidad óseas suficientes para evitar las fracturas. También hay datos sobre lo que ocurre en el hueso cuando se realiza un tratamiento de intervención con vitamina D en personas con Enfermedad de Gaucher".

El organismo adquiere vitamina D3 (Colecalciferol) fundamentalmente mediante su formación en piel cuando esta se expone a la radiación ultravioleta procedente del sol, o por su ingesta en la alimentación. También se puede tomar Vitamina D2 (ergosterol), que es la que habitualmente contienen los complementos multivitamínicos y algunos suplementos nutricionales disponibles en la actualidad. Ambos tipos de vitamina D actúan de la misma

manera, circulan a través de la sangre hasta llegar al hígado, donde se transforman en un metabolito denominado 25-hidroxivitamina D (25OH), que es lo que permite, cuando se mide, conocer cuáles son los niveles séricos de vitamina D en el organismo. Éste se transforma en el riñón en 1,25 dihidroxivitamina D, forma hormonalmente activa y que posibilita la absorción de calcio y fósforo en el intestino y los moviliza desde el hueso contribuyendo además a su formación y calcificación.

Se ha descubierto que la vitamina D tiene también otras acciones no vinculadas al hueso y que hace que sea importante en la salud de piel, la inmunidad, la hematología o el cáncer de las que hablaremos más adelante.

Pero, ¿cuáles son los niveles adecuados de Vitamina D?, El rango óptimo de esta vitamina es de 30-60 nanogramos de 25OHD por decilitro de sangre (ng/dl). Teniendo esto en cuenta, hay que señalar que el 88% de la población mundial tiene unos niveles de vitamina D inferiores a 30, el 37% menos de 20 y el 7% menos de 10.

"El 90% de la vitamina D del organismo", advierte el doctor Quesada, "es la que se forma al tomar el sol cuando este incide directamente sobre la piel. Pero en verano se va demasiado tapado y en verano a causa del calor caminamos por la sombra. Además, cuando se toma el sol en las playas o piscinas, lo hacemos con protectores solares que evitan el paso de la radiación ultravioleta -lo que es fundamental para evitar enfermedades degenerativas o cancerígenas de la piel-; debiendo saber que a partir de un factor de protección 8, se impide prácticamente la síntesis de vitamina D. Asimismo, de noviembre a mayo se produce muy poca vitamina, ya que los rayos del sol penetran en la atmósfera con una gran inclinación y cuando llegan a la piel lo hacen sin apenas energía, por lo que no se forma casi vitamina D3. Hay que advertir que la eficiencia para formar vitamina D en la piel disminuye con la edad; por lo cual, con el envejecimiento disminuye la disponibilidad de obtener vitamina D por el organismo. No es de extrañar, por tanto, que los países más deficitarios de vitamina D en Europa sean los del Sur, de modo

"Es prácticamente imposible obtener toda la vitamina D que necesita el organismo a través de la dieta. El 90% se obtiene al tomar el sol"

que en España somos más deficitarios, por ejemplo, que en Noruega, donde se suplementa regularmente la alimentación con vitamina D, lo que aparentemente es contradictorio, dado el mayor número de horas de sol que hay en nuestro país. La obesidad reduce la disponibilidad de esta vitamina, ya que al tratarse de una vitamina liposoluble se acumula en la grasa".

En un estudio realizado en España en mujeres menopáusicas por el grupo del doctor Quesada y publicado en 2012 en la revista *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, se comprobó que el 63,90% de ellas tiene menos de 30 ng/dl de 25OHD. "Lo llamativo", comenta este experto, "es que el 63,20% de las que fueron tratadas seguía teniendo ese déficit,

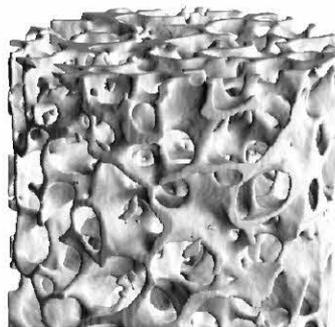
frente al 76,40% de las no tratadas. El problema es que no se sigue el tratamiento, a no ser que se tenga una enfermedad en la que sea fundamental. El 40,70% de las mujeres menopáusicas españolas tiene unos niveles de vitamina D inferiores a 20 ng/dl, es decir, por debajo del umbral mínimo recomendado. Y estas cifras presumiblemente serán semejantes para personas con Enfermedad de Gaucher".

Si la vitamina D no se sintetiza a través de la piel por el efecto del sol, es prácticamente imposible obtenerla por medio de los alimentos, puesto que hay muy pocos que la contengan. De hecho, cuando se realizan encuestas nutricionales en España y otros países, se observa que la ingesta media de vitamina D no supera las 300 unidades internacionales (UI) y dado que necesitamos de 800 a 1.000 UI diarias, habría que llevar un plan de alimentación impracticable o cuando menos extravagante, para conseguir la vitamina D necesaria para nuestro organismo. Por tanto, para suilir todas estas carencias es fundamental tomar suplementos nutricionales que contengan las cantidades adecuadas de esta vitamina.

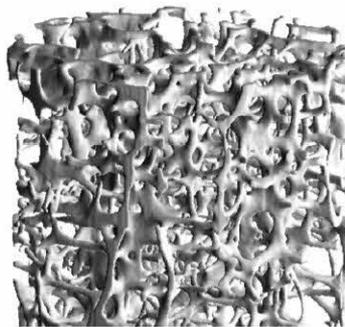
Funciones de la Vitamina D

Por otra parte, la vitamina D cumple en el organismo con diferentes funciones. En el intestino permite aumentar la absorción de calcio y fósforo, para que la remodelación y mineralización óseas sean las adecuadas. Si no se tiene suficiente vitamina D, aumenta la producción de hormona Paratiroidea, que, cuando no se absorbe el suficiente calcio, se carga de obtenerlo de aquellas partes del organismo donde más hay, es decir del hueso. De este modo, disminuye la cantidad y la calidad de hueso y aumenta el riesgo de fractura. Con una suplementación adecuada de vitamina D, todo esto no ocurriría, pues aumentaría la cantidad de hueso y disminuiría la resorción del mismo.

"Otro problema", explica el doctor Quesada, "es que, si no hay una cantidad suficiente de vitamina D en el organismo, se reduce el efecto de los agentes antirresortivos que empleamos terapéuticamente como son los bifosfonatos o el denosumab. Si no damos a esos pacientes vitamina D, de modo que los niveles séricos de 25OHD no estén



Normal Bone



Osteoporotic Bone

Por encima de 30 ng/dl, el efecto de esos fármacos se reduce significativamente. Por tanto, está claro que las personas con Enfermedad de Gaucher deben tomar suplementos de vitamina D. La cuestión es que de esta forma se mejora la cantidad y calidad de hueso, pero hay que tener en cuenta que esta vitamina participa en muchas otras actividades metabólicas del organismo (electrolíticas), que nada tienen que ver con el hueso. La primera de estas acciones se refiere al músculo, de modo que un estado deficitario sufrirá que se tendrá una menor eficiencia muscular, de tal modo que costará un mayor esfuerzo levantarse y se tendrá una menor capacidad de adaptar el equilibrio para evitar las caídas y, por tanto, aumentará el riesgo de fracturas”.

Pero, además de estos beneficios sobre el hueso y el músculo, tiene potencialmente otros que afectan a la salud general, ya que la vitamina D regula más de 400 genes. La 25OHD es una especie de moneda de cambio para muchos órganos, pues la forma hormonal de la vitamina D, esto es, la 1,25 dihidroxivitamina D se puede formar, a partir de la 25OHD en cualquier lugar del organismo y tiene una serie de funciones muy importantes:

- **Sistema inmunológico.** La Vitamina D regula el sistema inmunológico. Concretamente, hay que señalar que disminuye las interleucinas, que en la Enfermedad de Gaucher están elevadas y que participan en la inflamación y autoinmunidad.

“La disponibilidad de 25OH”, señala el doctor Quesada, “hace que se fabrique nueva 1,25 dihidroxivitamina D allí donde se encuentre, es decir, en las células vinculadas al metabolismo: los macrófagos. Va a tener una primera respuesta de carácter antimicrobiano, reduciendo el riesgo de sufrir enfermedades infecciosas. Pero también disminuye la cantidad de interleucinas proinflamatorias, que son las que reclutan a los osteoclastos, que, a su vez, van a destruir el hueso. En la Enfermedad de Gaucher estas moléculas están aumentadas en los macrófagos de la médula ósea”.

- **Crecimiento celular.** Inhibe la proliferación celular, induce la

diferenciación celular, regula la angiogénesis y aumenta la apoptosis. Lo que hace a esta vitamina muy interesante en el ámbito del cáncer.

- **Regulación de la secreción y acción hormonal.** Es muy relevante en la patogénesis de la diabetes, tanto de tipo 1 como de tipo 2, ya que facilita la producción de insulina en las células β , además de la sensibilidad a la misma. También inhibe la pro-

“La vitamina D reduce las interleucinas proinflamatorias, que en la Enfermedad de Gaucher están aumentadas en los macrófagos”

ducción de renina a nivel renal y la secreción de la hormona PTH. Por ejemplo en la diabetes mellitus participa en el desarrollo de la enfermedad, pero también aumentado de un modo definitivo la sensibilidad a la insulina que se utiliza en el tratamiento.

Todo ello hace de la vitamina D un fármaco muy interesante. Tanto es así, que en estudios epidemiológicos se ha visto que niños que sufren raquitismo por deficiencia

“Unos niveles adecuados de vitamina D en la población general reduciría la mortalidad en un 7%”

de esta vitamina durante el embarazo o en los primeros meses de vida tienen tres veces más de riesgo de padecer una diabetes que si no hubiesen nacido con déficit de vitamina D o si su madre les hubiese aportado la cantidad necesaria durante la gestación. “También se ha comprobado”, añade el doctor

Quesada, “que los ratones a los que se les suministra la luz del sol y se les alimenta con una dieta pobre en Vitamina D tienen una clara predisposición a sufrir diabetes. En un modelo de esclerosis múltiple sucede exactamente lo mismo”.

La vitamina D, es capaz de disminuir las interleucinas y con ellas la inflamación, favorece la destrucción de gérmenes y es útil en el tratamiento de psoriasis y la tuberculosis. Con respecto al cáncer favorece la inhibición y diferenciación celulares y reduce la apoptosis y la inflamación. Se sabe, por ejemplo, que existe relación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de sufrir cáncer de colon. Esto también ocurre en el sistema circulatorio, pues hay muchos datos que relacionan la vitamina D con la enfermedad cardiovascular.

Por tanto, la deficiencia de vitamina D supone un aumento de morbimortalidad por tendencia al aumento de infecciones y sepsis, disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, hiperglucemia, mucositis, etc...”. Hay metanálisis que ponen de manifiesto que cuando los niveles de vitamina D son los adecuados, el riesgo de mortalidad se reduce hasta un 7%.

“Pero hay una cierta contradicción en este aspecto”, advierte el doctor Quesada, “ya que las personas que tienen niveles adecuados de vitamina D tienen menos riesgo de padecer diversas enfermedades. Pero si se administra vitamina D a corto plazo en algunos casos, no se obtienen resultados favorables. Una explicación probable es que para que la vitamina D ejerza sus acciones favorables para la salud deben mantenerse niveles adecuados muy prolongadamente. Por lo que, algunos autores incluso proponen tomarla de modo indefinido desde la infancia a la vejez.”

Dosis diaria de vitamina D

Lo normal es entre 800-1.000 UI por día, aunque a veces se debe tomar más para asegurar que los niveles obtenidos sean los adecuados. Las personas obesas, con osteoporosis o malabsorción es conveniente que tomen unas 2.000 UI/día. Y en los pacientes de alto riesgo además hay que medir regularmente los niveles séricos de vitamina D.

Asamblea General Ordinaria de la AEFEG



Asamblea General Ordinaria, Octubre 2016, donde se trataron los siguientes puntos:

- 1. Lectura y aprobación del acta de la Asamblea anterior.** Es aprobada por unanimidad.
- 2. Examen y aprobación de las cuentas del ejercicio 2015/2016.** Conforme dispone el artículo 33 de los Estatutos, se presenta a la Asamblea el balance de las cuentas cerrado a 30 de septiembre de 2016. Se da lectura del certificado del saldo bancario a fecha de cierre y se aprueba por unanimidad

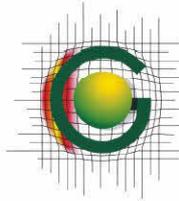
3. Actividades realizadas en 2015/2016. La Junta Directiva informa a la Asamblea de las distintas actividades:

- Asistencia al 2º congreso de enfermedades lisosomales que se celebró en Barcelona en el mes de marzo.
- Asistencia a la Asamblea Internacional de La EGA, celebrada en junio en Zaragoza.
- Celebración del Día Internacional de Gaucher con la instalación de una mesa informativa en una céntrica calle de Salamanca el 1

de octubre.

4. Próximo encuentro, fecha y temas a tratar.

- Respecto a la fecha se propone una única opción: 20, 21 y 22 de octubre.
- Temas a tratar en el próximo encuentro:
 - Eliglustat: Resultado y requisitos para acceder a ella.
 - Efectos del ejercicio físico en Gaucher.
 - Presentación de resultados en jóvenes con tratamiento desde niños.



Asociación Española
de Enfermos y Familiares
de la **ENFERMEDAD**
de **GAUCHER**

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

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

Desde el año 2000, formamos parte de LA ALIANZA EUROPEA DE ASOCIACIONES GAUCHER (EGA).

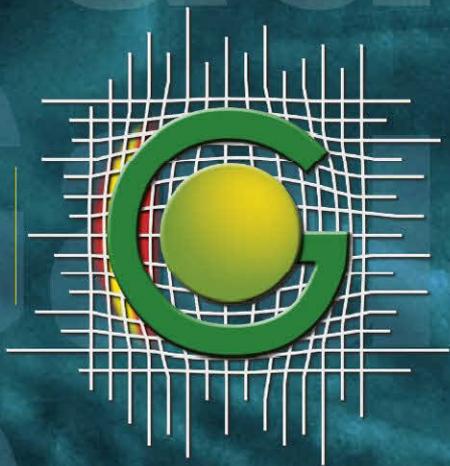
Desde el año 2001, somos miembros de pleno derecho, con voz y voto, de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER).

Desde 2002, de la Federación Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS).

En resumen, lo que se pretende es:

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

email: gaucher98@yahoo.es



Asociación Española
de Enfermos y Familiares
de la **ENFERMEDAD**
de GAUCHER

email: gaucher98@yahoo.es

<http://www.aeefegaucher.es>

Con el patrocinio de:

SANOFI GENZYME 

