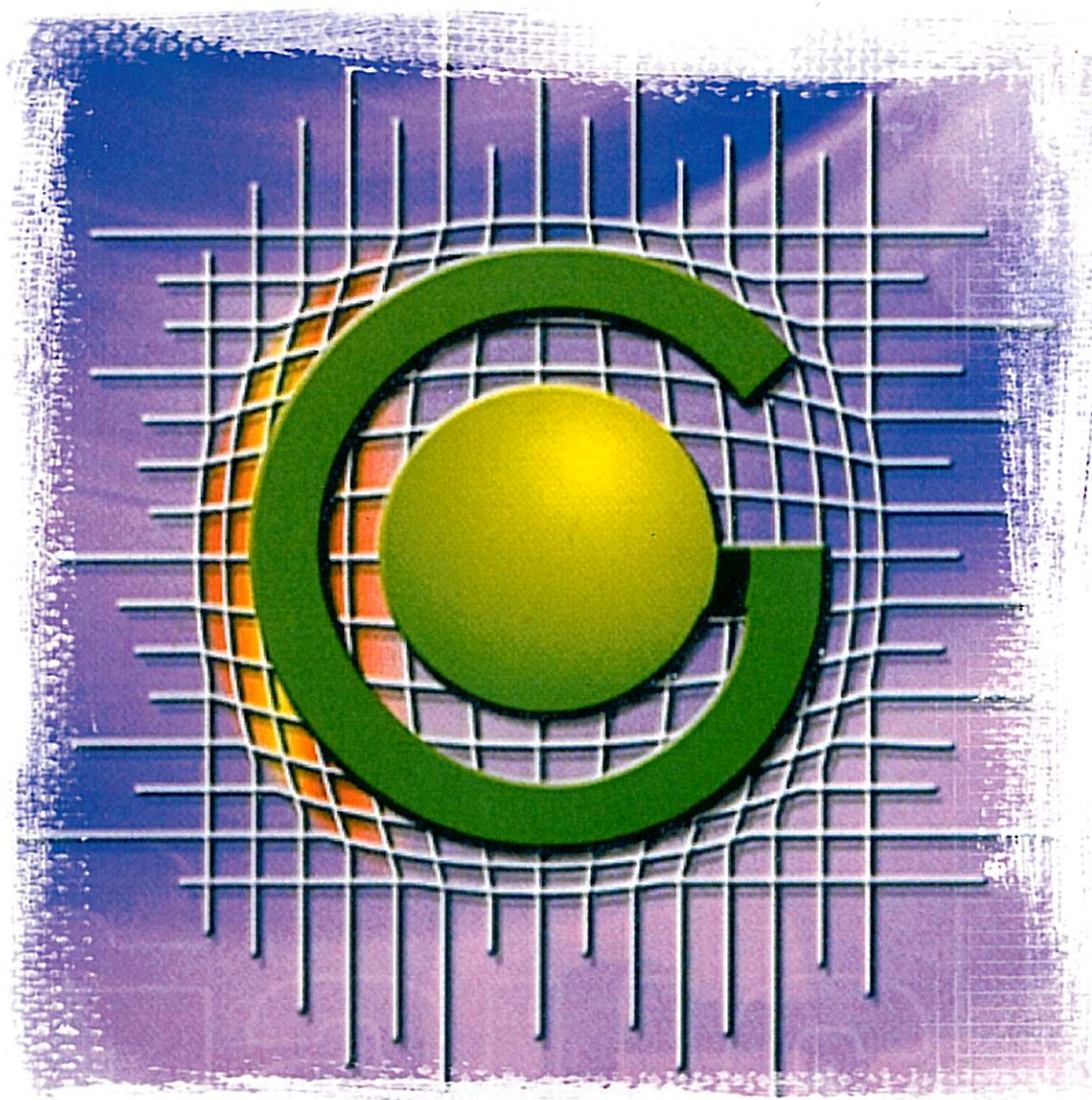


VII REUNIÓN NACIONAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA  
DE ENFERMOS Y FAMILIARES DE LA

# ENFERMEDAD DE GAUCHER

ÁVILA 2005



**AEEFEG**

C/ Maestro Soler, 10 - 1º - puerta 2 • 37008 Salamanca • Tel.: 923 26 33 29



VII REUNIÓN NACIONAL DE LA  
ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE ENFERMOS  
Y FAMILIARES DE LA

# ENFERMEDAD DE GAUCHER

ÁVILA 2005

## ÍNDICE

**1 LA PRESIDENTA SALUDA**

**PONENCIAS**

**3 LA AFECTACIÓN NEUROLÓGICA EN EL ENFERMO DE GAUCHER**

Dr. E. MENGEL  
*Hospital infantil  
Universidad Johannes Gutenberg  
Mainz (Alemania)*

**6 SÍNTOMAS TIPO PARKINSON Y ENFERMEDAD DE GAUCHER.  
NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS**

Dr. E. MENGEL  
*Hospital infantil  
Universidad Johannes Gutenberg  
Mainz (Alemania)*

**10 LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER**

Dr. J. PÉREZ CALVO  
*Servicio de Medicina Interna  
Hospital Clínico Universitario Lozana Blesa  
Zaragoza*

**16 ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DE LA ENFERMEDAD**

Dr. M. GIRALT  
*Presidente de la Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de  
la Enfermedad de Gaucher (FEETEG)*

**18 ALTERACIONES ÓSEAS EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER**

Dr. A. BALDELLOU VÁZQUEZ, Dra. P. LATRE,  
Dr. M. POCOVÍ, Dra. P. GIRALDO

**ENTREVISTAS**

**29 CARMEN MARTELL**

*Presidenta de la Asociación Española de Enfermos y Familiares  
de la Enfermedad de Gaucher*  
«LOS ENFERMOS DE GAUCHER SOMOS PERSONAS EN ACTIVO,  
MUY VÁLIDAS PARA LA SOCIEDAD»

**32 RESUMEN VII ENCUESTO NACIONAL - ÁVILA**

**33 Dr. M. GIRALT**

«EL CONOCIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER  
POR PARTE DEL MÉDICO ES EL ELEMENTO BÁSICO PARA  
SU ABORDAJE»

**34 Dr. E. MENGEL**

«LA INVESTIGACIÓN DEBE CENTRARSE EN LOS PROCESOS  
NEUROLÓGICOS»

Con la colaboración de

**genzyme**

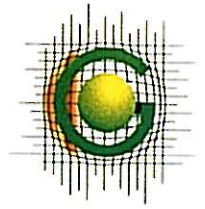


Paseo del Pintor Rosales, 26  
Tels.: 915 420 955. Fax: 915 595 172  
28008 Madrid

[www.grupoaulamedica.com](http://www.grupoaulamedica.com)  
[www.libreriasaulamedica.com](http://www.libreriasaulamedica.com)  
Reservados todos los derechos

Depósito Legal: CR-130-2006





**C**on este nuevo número de la revista, que recoge todo lo acontecido en el **VII Encuentro Nacional de AEEFEG** y que tuvo lugar en la ciudad de Ávila, pretendemos dejar constancia de las ponencias que se desarrollaron, las cuales se basaron en las últimas novedades científicas sobre los temas tratados, participando en estas sesiones reconocidas personalidades de la enfermedad de Gaucher.

Asimismo queremos reflejar nuestra vivencias y reflexiones sobre los problemas e inquietudes que más nos preocupan, y que entre todos hemos tratado de orientarnos y apoyarnos en la búsqueda de soluciones.

En todos estos años de vida de la asociación hemos podido conocernos, y aprender juntos más sobre nuestra enfermedad, a través de las diferentes actividades formativas, que han contribuido a reflexionar, debatir y hacer propuestas sobre todos aquellos aspectos que nos preocupan de nuestra enfermedad. Todo ello ha constituido aún gran enriquecimiento, y creo que nos podemos felicitar como asociación, por los frutos que, poco a poco y tras tantos esfuerzos y años de trabajo estamos obteniendo. A pesar de tener todavía dificultades hay que hacer un balance positivo.

El mandato de esta Junta Directiva ha finalizado y después de ocho años de intenso trabajo no quiero dejar pasar la oportunidad de expresar mi sincero agradecimiento a todos y a todas los que han formado parte de la misma.

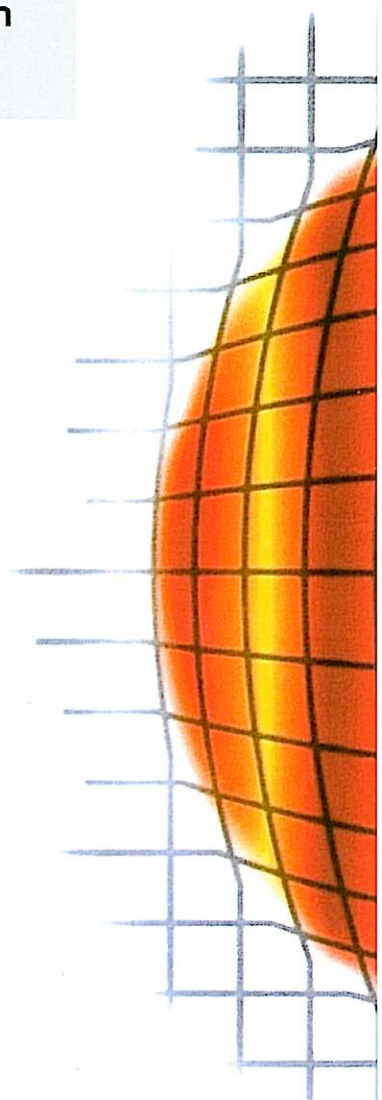
En esta nueva etapa que nos trae una nueva Junta Directiva, la cual comienza con mucha ilusión este nuevo compromiso, convencida que nos aportara una renovación y con ello importantes mejoras que van a ir en beneficio de la asociación y de sus componentes.

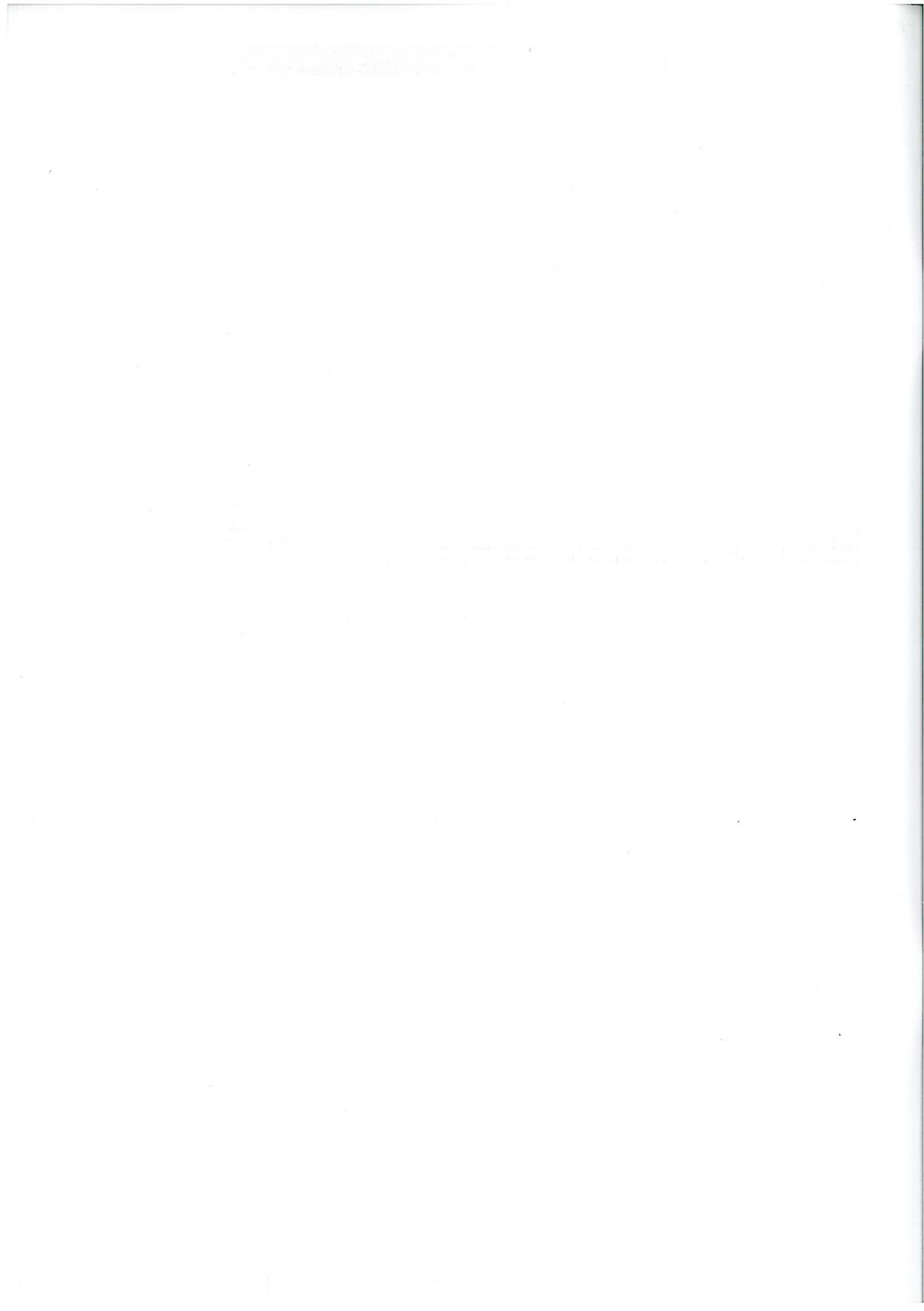
Solo queda desear que el futuro de la asociación y de cada uno de nosotros sea provechoso, sabiendo que no es un punto y aparte sino una continuación del trabajo que hasta hora se ha realizado.

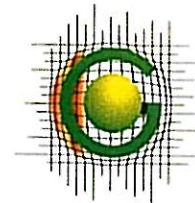
Hasta pronto, reciban un cordial saludo

M<sup>a</sup> Carmen Martell Muñoz  
*Presidenta*

**«Creo que nos podemos felicitar como asociación, por los frutos que, poco a poco y tras tantos esfuerzos y años de trabajo estamos obteniendo. A pesar de tener todavía dificultades hay que hacer un balance positivo.»**







# LA AFECTACIÓN NEUROLÓGICA EN EL ENFERMO DE GAUCHER

**DR. E. MENGEL**

*Pediatra. Hospital Infantil, Universidad Johannes Gutenberg, Mainz (Alemania)*



«**L**a enfermedad de Gaucher debe su nombre al médico francés Philippe Charles Ernest Gaucher, quien descubrió en 1882 esta afección en una paciente de 32 años, cuyo hígado estaba agrandado anormalmente.

Cuarenta y dos años más tarde, el médico alemán H. Lieb aisló un componente graso particular del bazo de personas con enfermedad de Gaucher. Diez años después, un médico francés, A. Aghion identificó este compuesto como un glucocerebrósido, que es un componente de la membrana celular de los glóbulos rojos y blancos de la sangre. En 1965, el médico norteamericano Roscoe O. Brady demostró que la acumulación del glucocerebrósido resulta de la deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa.

En la década de los 80 se detectó el gen que participa en esta enfermedad.

Las investigaciones de principios de los 90 son la base para el desarrollo de la terapia de sustitución enzimática para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

En el futuro hay que estudiar cómo conseguir que las enzimas lleguen exactamente al lugar que deseamos, como por ejemplo el cerebro y cómo corregir los defectos genéticos que se observan en esta patología.

## Manifestaciones clínicas de la enfermedad

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad autosómica recesiva, caracterizada por numerosas manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones se dan sobre todo en los macrófagos.

Esta enfermedad tiene muchas manifestaciones clínicas.

El tipo 1 es la forma clásica de la enfermedad de Gaucher, que a veces se llama visceral o enfermedad de Gaucher de adultos, aunque la mayor parte de las manifestaciones se dan en la infancia.

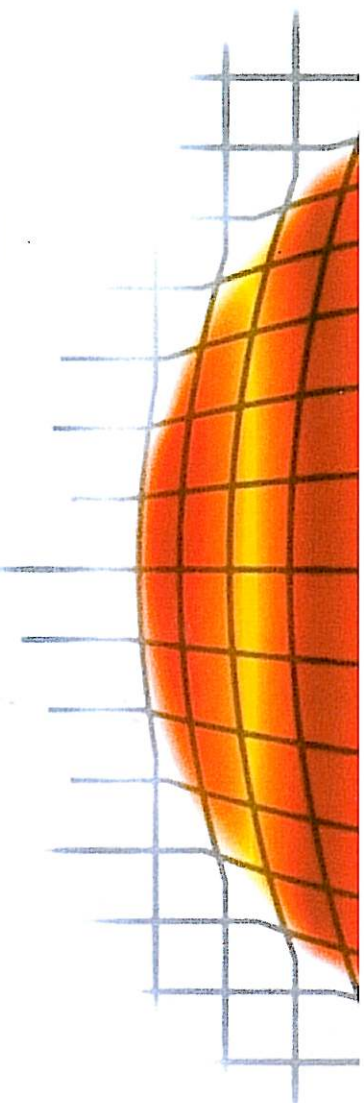
El tipo 2 y 3 son las formas neurológicas de esta patología; en el tipo 2 existe una forma aguda de neurodegeneración y los niños mueren antes de los tres años de edad. En este caso, el pronóstico es muy malo.

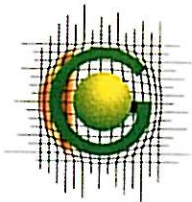
El tipo 3 es heterogéneo, aunque de progresión lenta en la afectación neurológica.

Si nos fijamos en los pacientes con enfermedad de Gaucher neuropática crónica descubrimos que también existe una gran heterogeneidad del genotipo de la enfermedad. Los signos viscerales de la enfermedad no están relacionados directamente con los neurológicos, puede que haya síntomas viscerales leves acompañados de síntomas neurológicos graves, pero también signos viscerales muy severos sin ninguna afectación neurológica o, como mucho, una afectación muy leve. Y la afectación neurológica más leve en los pacientes tipo 3 es una anomalía en los movimientos oculares.

No podemos predecir, en el caso de una mutación concreta, si el paciente se verá afectado o no a un nivel u otro. Sin embargo, algunas mutaciones génicas pueden servir para comprobar el tipo de enfermedad que va a desarrollar la persona.

La enfermedad tipo 3 crónica neuropática aparece acompañada de muy pocas mutaciones.





La afectación pulmonar está presente, sobre todo, en pacientes con enfermedad neuropática crónica. Las enfermedades óseas pueden ser más graves en estos pacientes afectados por la forma crónica de la enfermedad. Y la actividad patológica puede expresarse más gravemente en pacientes con enfermedad tipo 3 crónica neuropática.

Los macrófagos son células que proceden de la célula madre hematopoyética y se producen en la médula ósea. La célula de Gaucher es un macrófago cargado de una sustancia (glucocerebrósido) de la que no se puede deshacer, por carecer o estar defectiva la enzima que la degrada (glucocerebrosidasa). Estas células de Gaucher se pueden encontrar en todos los órganos, pero sobre todo en el bazo, hígado, a veces en los pulmones y en la médula ósea. También las encontramos en gran concentración en el cerebro de los pacientes tipo 2 y 3, aunque no sabemos exactamente cómo afecta la enfermedad de Gaucher al cerebro.

## Enfermedad de Gaucher y cerebro

Existen varias hipótesis que intentan explicar la acción de las células de Gaucher en el cerebro:

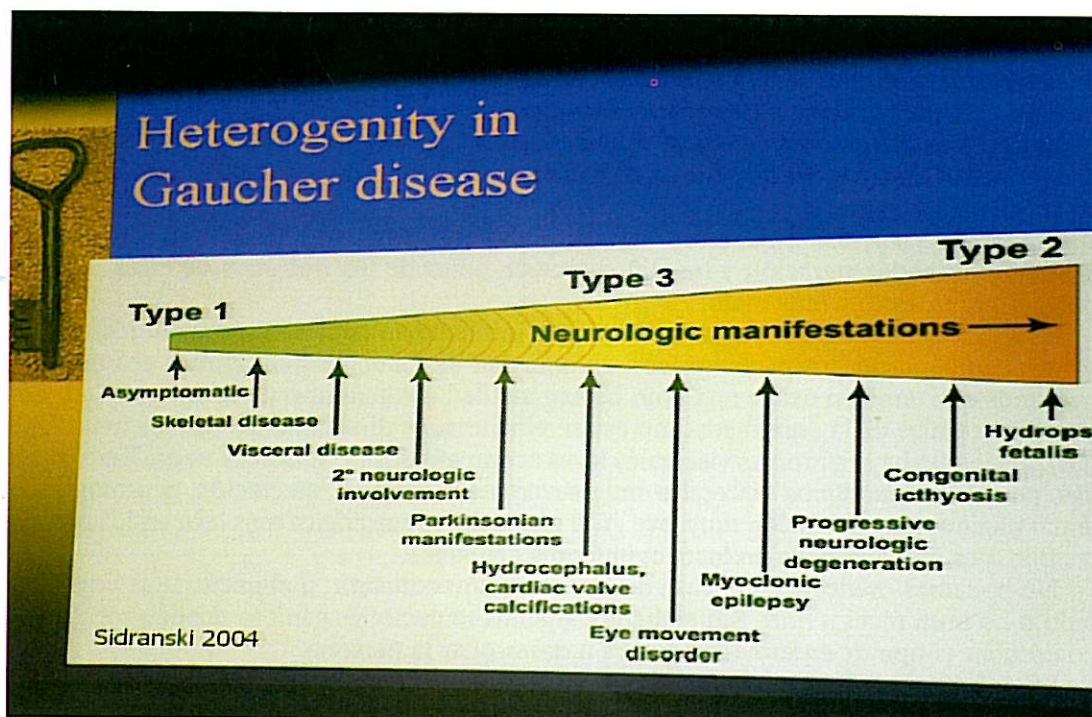
- El glucocerebrósido es tóxico para la neurona de una forma directa.
- La segunda hipótesis se refiere a que los macrófagos liberan proteínas y participan en el proceso inflamatorio y en la activación de ciertos tejidos. Estas proteínas liberadas por los macrófagos pueden llegar al cerebro.
- Algunos investigadores creen que la actividad epiléptica también, en última instancia, se traduce en daños cerebrales.

Mi hipótesis es que los tres factores enumerados contribuyen a la degeneración neurológica, afectan al cerebro en la enfermedad de Gaucher tipos 2 y 3.

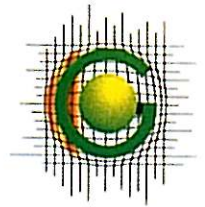
## Pacientes con enfermedad neuropática aguda y crónica: experiencia del Hospital infantil de Mainz

El problema es que los datos del historial natural de estos pacientes brillan por su ausencia, nadie ha estudiado a estos pacientes en el pasado de forma sistemática o exhaustiva y, por tanto, carecemos de datos históricos.

Hemos diagnosticado, en los últimos diez años, muy pocos casos de enfermedad de Gaucher neuropática aguda (tipo 2). Un caso era un niño afectado que murió a los tres días







de edad. Ocho de nueve niños diagnosticados de muy corta edad murieron en el primer año de vida y dos de ellos fueron sometidos a terapia de sustitución enzimática sin ninguna mejoría.

En los últimos años también hemos tratado quince pacientes diagnosticados con la forma crónica de esta enfermedad, tipo 3. En estos pacientes fueron detectadas muy pocas mutaciones.

Algunos pacientes manifestaron síntomas viscerales y, posteriormente, empezaron a sufrir síntomas neurológicos. En otros pacientes, sin embargo, la secuencia es completamente inversa: empiezan con síntomas neurológicos antes de la enfermedad visceral.

En la enfermedad crónica neuropática de Gaucher, para resumir estos datos, sólo hemos visto cuatro mutaciones y tres tipos distintos de manifestaciones en pacientes afectados por enfermedad tipo 3. Algunos presentaban afectación neurológica primaria, mal pronóstico y síntomas parecidos a la enfermedad tipo 2.

También tenemos casos con afectación visceral primaria, que quizás indique el mejor pronóstico, ya que los síntomas neurológicos, en este caso, progresan muy lentamente.

La mayoría de los pacientes tratados con terapia de sustitución enzimática y que llevan en tratamiento más de cinco años no muestra signos de progreso neurológico de la enfermedad, con sólo una excepción. La excepción la constituye una chica que padece epilepsia mioclónica progresiva, otro de los signos negativos de esta enfermedad.

En este caso hay dos factores que contribuyen a esta progresión de la patología neuropática: la esplenectomía y la presencia de epilepsia mioclónica.

Tenemos un protocolo para la investigación de esta enfermedad que aplicamos a todos los pacientes; verificamos la función cognitiva de los pacientes, el momento del diagnóstico, potenciales evocados, examen neurológico y neuro-oftalmológico... todas estas pruebas forman parte del protocolo de evaluación.

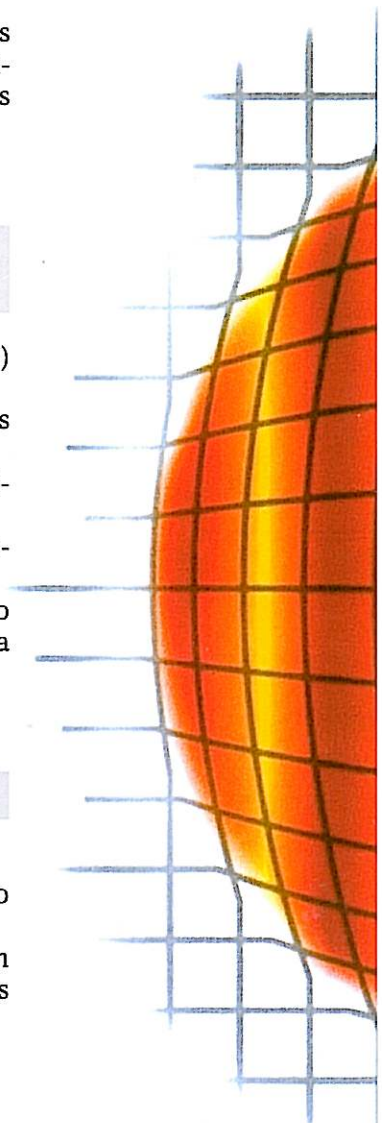
### Factores más importantes en la progresión neuropática de la enfermedad de Gaucher neuropática crónica

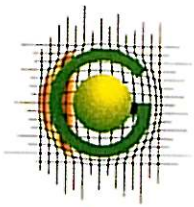
- La existencia de un alelo distinto a las mutaciones más comunes (L444P y D409H) puede contribuir a los síntomas de epilepsia y a las convulsiones.
- Anomalías en las pruebas de los potenciales evocados demuestran la relación con las convulsiones producidas por la epilepsia.
- Anomalías, asimismo, en las gráficas. Si un niño presenta afectación del tronco encefálico, también está asociado con un mal pronóstico.
- Los pacientes con afectación neurológica precoz y epilepsia progresiva son los que tienen peor pronóstico.
- La terapia de sustitución enzimática parece tener efectos a nivel cerebral, aunque no demasiado extensos. En pacientes con enfermedad tipo 3 sí está comprobada la mejora de los síntomas de ataxia al emplear esta terapia.

### Conclusiones

- No hay niño sano si hay afectación neurológica.
- Hay pacientes que obtienen beneficios de la terapia de sustitución enzimática, incluso cuando no hay progresión neurológica de la enfermedad.
- Las mejoras neurológicas tienen una importancia clínica no muy relevante y hacen falta estrategias terapéuticas adicionales para tratar la afectación neurológica en estos pacientes.»

«La enfermedad de Gaucher es una enfermedad recesiva, caracterizada por numerosas manifestaciones clínicas»





# SÍNTOMAS TIPO PARKINSON Y ENFERMEDAD DE GAUCHER NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

DR. E. MENGEL

Pediatra. Hospital Infantil. Universidad Johannes Gutenberg. Mainz (Alemania)

«**A**unque hay investigadores que creen que existe una intersección, un solapamiento claro entre la enfermedad de Gaucher y Parkinson, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Gaucher son dos entidades patológicas completamente distintas.

Como ya se ha dicho anteriormente, la enfermedad de Gaucher es una patología monogénica autosómica que presenta afectación neurológica en los tipos 2 y 3. Afecta a los depósitos lisosomales, sobre todo a nivel de los macrófagos.

Por el contrario, la enfermedad de Parkinson es una patología neurodegenerativa esporádica, muy compleja, en la que están afectados muchos genes.

El principal síntoma de Parkinson es la afectación de los movimientos, el desorden de los movimientos extrapiramidales. En el microscopio se detecta aquí pérdida de neuronas, no afectación de macrófagos ni anomalías en los depósitos lisosomales.

Hay una hipótesis que explica cómo la enfermedad de Parkinson llega a afectar a un paciente: pensamos que hay un desarreglo en el plegado de las proteínas en las neuronas, lo cual se traduce en daños neuronales y, en última instancia, en Parkinson.

## Investigaciones sobre Parkinson y Gaucher

En los últimos años se han publicado muchos artículos sobre Parkinson y Gaucher.

En uno de estos artículos hemos encontrado en el árbol genealógico de una familia sólo a un varón afectado por la enfermedad de Gaucher tipo 3. Sin embargo, en dicho árbol genealógico comprobamos que sus antepasados tenían Parkinson, pero no Gaucher.

En el árbol genealógico (figura 1) vemos que hay un individuo con Enfermedad de Gaucher tipo 3 (Indicado con la flecha) y vemos que varios de sus ascendientes (padre, abuelo, tío-abuelo) padecieron Parkinson, pero no Enfermedad de Gaucher. Esto parece indicar que no serían dos mutaciones en el gen de la glucocerebrosida las responsables del Parkinson, si no solo una. Como vemos los portadores pueden padecer Parkinson.

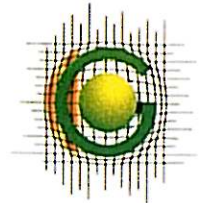
El segundo estudio más importante fue realizado en Haifa (Israel), en el que fueron observados casi un centenar de pacientes con enfermedad de Parkinson.

De los sujetos analizados, 31 presentaban mutaciones del gen de la GBA.

Utilizaron esta investigación también en otra enfermedad neurológica, Alzheimer, aunque en este caso los resultados fueron muy inferiores a lo previsto.

A este respecto, un artículo publicado en *The New England Journal of Medicine* especulaba sobre una nueva posibilidad: una mutación del gen de la GBA es un factor complementario, no el causante de la enfermedad de Parkinson.

Si hay una persona con esta mutación la presencia de ésta no predice que en el futuro desarrolle Parkinson, sin embargo, sí es una mutación que puede contribuir a la aparición de síntomas. Haciendo una analogía, todos sabemos que el tabaquismo es un factor de riesgo del cáncer pulmonar, pero no todos los fumadores acaban padeciendo



cáncer de pulmón. Esta analogía la podemos extrapolar a las mutaciones en el gen de la GBA. Aunque estén presentes, no es necesariamente seguro que vaya a producirse Parkinson.

En una reunión científica celebrada en Atenas el año pasado preguntamos a los participantes con qué frecuencia habían visto una relación entre Parkinson y Gaucher: en Alemania, de 180 pacientes, 5 mostraban una conexión entre Parkinson y Gaucher, en Italia 4 de 120 y en Haifa, de 90 pacientes, 3.

Yo mismo diagnosticué a un paciente que mostraba esta conexión: un agricultor de 59 años al que se le había diagnosticado Parkinson. Se le sometió a un examen médico exhaustivo, mediante el cual fue descubierta una esplenomegalia moderada y células de Gaucher en la médula ósea. El Parkinson en este paciente apareció antes que la enfermedad de Gaucher.

### Recomendaciones a médicos y pacientes

Es prudente informar a los pacientes que las mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa constituyen únicamente uno de la larga lista de factores de riesgo en la enfermedad de Parkinson. Una mutación de la enfermedad de Gaucher no predice para nada que vaya a aparecer Parkinson más adelante.

Además, todavía es demasiado prematuro hablar de terapias concretas para aliviar los síntomas de Parkinson en pacientes con la enfermedad de Gaucher.

Los médicos debemos mantener la mente muy abierta al tratar a los pacientes con enfermedad de Gaucher o Parkinson. Hay que valorar minuciosamente la enfermedad o el historial familiar para analizar si existen conexiones.

Un estudio exhaustivo de mutaciones tipo Gaucher en enfermos afectados por Parkinson hay que realizarlo únicamente en contextos de investigación. Basándonos en los datos disponibles actualmente no podemos extrapolar el riesgo relativo de Parkinson entre los pacientes con enfermedad de Gaucher o portadores. Los pacientes que muestran mutaciones en el gen GBA y desarrollan Parkinson hay que manejarlos con regímenes estándar para el tratamiento de Parkinson, pues estamos hablando de una patología distinta de la de Gaucher.

«Las mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa constituyen únicamente uno de la larga lista de factores de riesgo en la enfermedad de Parkinson»

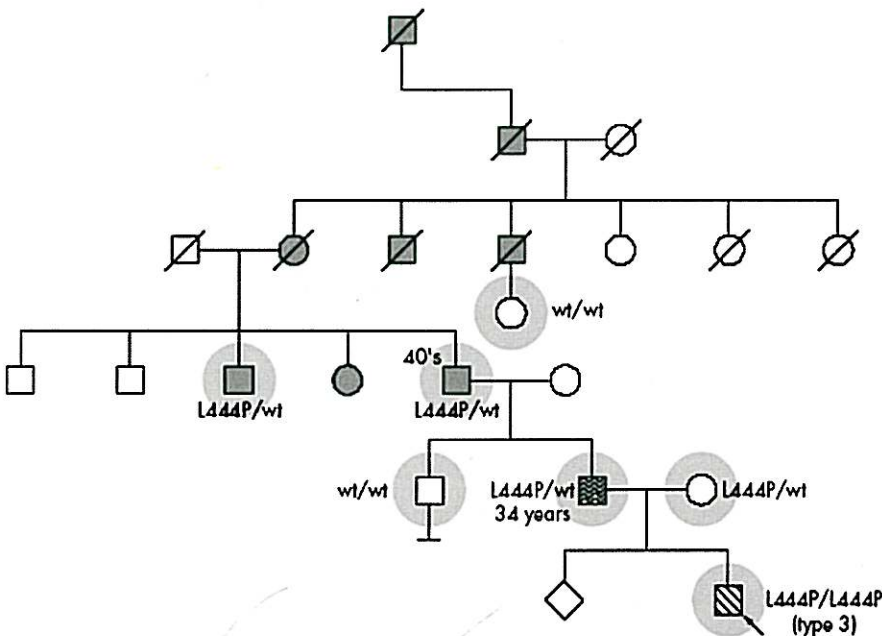
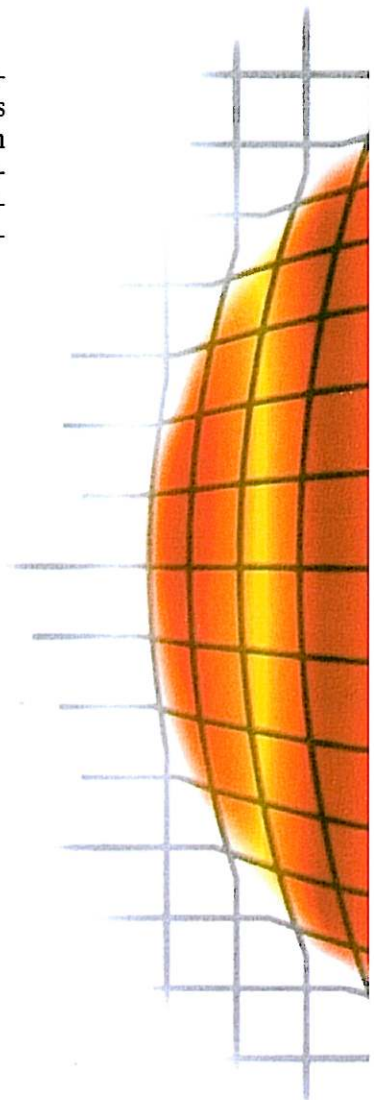
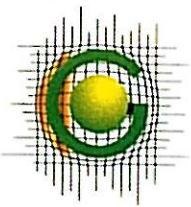
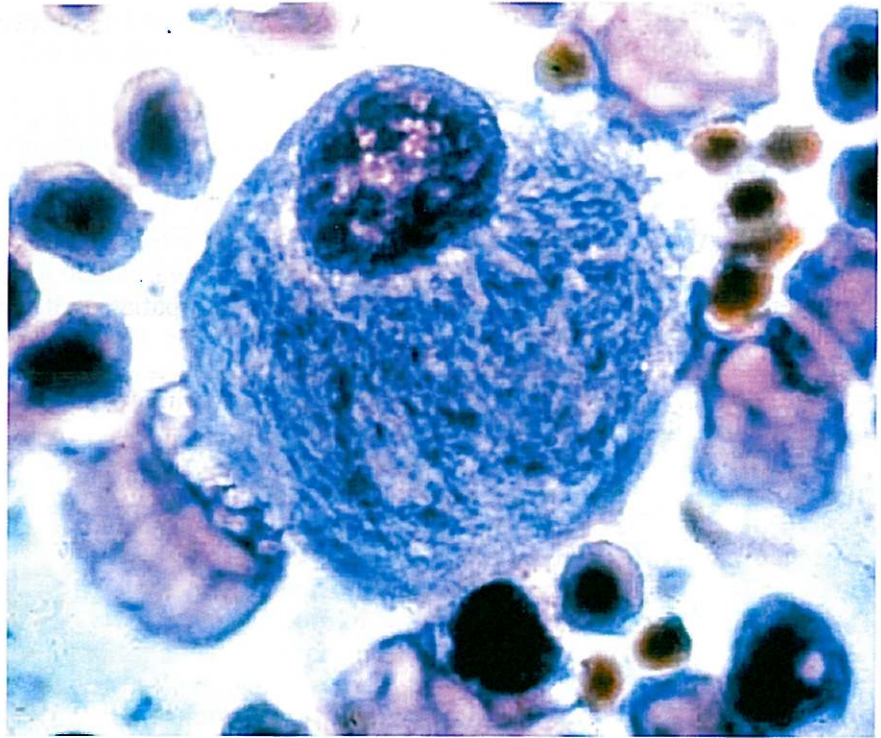


Figura 1





«Las anomalías en los anticuerpos pueden ser las causantes de las neuropatías periféricas en algunos pacientes con enfermedad de Gaucher»



La terapia de sustitución enzimática no alivia los síntomas del Parkinson; al producirse éstos hay que tratarlos concretamente hasta que comprendamos mejor los mecanismos de esta patología.

Considerar que existan terapias concretas que alivien los síntomas de Parkinson en pacientes con Gaucher es demasiado prematuro.

Por último, hace falta mayor colaboración internacional para obtener más información y despejar todas las dudas existentes sobre los síntomas de Parkinson y Gaucher.

### Neuropatías periféricas

Las neuropatías periféricas se caracterizan por el daño de los nervios de la periferia del paciente: manos, pies y extremidades. Los principales síntomas de estos daños neurológicos son dolor sin causa conocida, dolor en manos y pies, incapacidad para discriminar entre frío y calor o falta de tacto en los dedos.

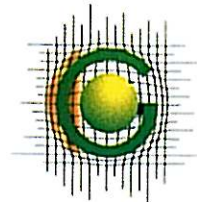
La deficiencia de vitamina B12 y la alteración de inmunoglobulinas o anticuerpos son teorías que tratan de explicar estas neuropatías periféricas en la enfermedad de Gaucher.

La vitamina B12 se metaboliza mediante los lisosomas en las neuronas. Si hay deficiencia de B12 puede haber neuropatías periféricas.

Las anomalías en los anticuerpos como causantes de las neuropatías periféricas en algunos pacientes con enfermedad de Gaucher es otra de las hipótesis manejadas por algunos investigadores.

Hay enfermedades donde la neuropatía periférica es muy común, como el mieloma múltiple o algunos linfomas. Todas estas enfermedades presentan anomalías en los anticuerpos, anomalías que también pueden ser observadas en la enfermedad de Gaucher. Por tanto, podemos comparar la enfermedad de Gaucher con estas otras patologías. Cuando analicemos en estas patologías cuál es la causa responsable de las neuropatías periféricas comprobamos que los anticuerpos contra estas estructuras son los que provocan las neuropatías periféricas. Mi hipótesis es que los anticuerpos contra las citadas estructuras pueden ser los que provoquen las neuropatías periféricas en algunos pacientes con enfermedad de Gaucher.

Las neuropatías periféricas pueden ser una complicación de la propia enfermedad de Gaucher. En pacientes adultos mayores de treinta años esto debería ser investigado. Tene-



mos que realizar ensayos clínicos para estudiar la patología y obtener más información relevante sobre esta situación neuronal.

## Conclusiones finales

Hay muchos signos, hallazgos, manifestaciones y síntomas en la enfermedad de Gaucher. Algunos son parte integral de la enfermedad, sobre todo en pacientes afectados por tipos 2 y 3. Pero también hay otras enfermedades que se ven influidas de una forma u otra por la enfermedad de Gaucher, como Parkinson o neuropatías periféricas.

En mi opinión, no hay motivo para la alarma. Sin embargo, hay que ser muy cautelosos para ofrecer siempre a los pacientes el mejor tratamiento médico disponible y necesario.»

### LOS PACIENTES PREGUNTAN

*Al terminar su intervención, los pacientes presentes en la sala sometieron al doctor Mengel a una batería de preguntas. Este es un resumen de las mismas.*

**¿Qué se sabe sobre los desordenes en la córnea e infección en los ojos en la Enfermedad de Gaucher?**

La infección en el ojo no es un aspecto primario de los síntomas neuropáticos, también se observa en los enfermos tipo 1 este trastorno pero no necesariamente está vinculado a la enfermedad de Gaucher.

**¿Cada cuánto tiempo debe realizarse una revisión para comprobar que la evolución de la enfermedad va bien?**

En mi experiencia, estos reconocimientos deben realizarse dos veces al año.

**¿Puede la Enfermedad de Gaucher afectar al oído?**

Sí, algunos de los pacientes tipo 3 tienen sordera.

**En niños con Enfermedad de Gaucher y padres que padecen Parkinson, ¿estos niños pueden desarrollar enfermedad de Parkinson en el futuro?**

No, los hijos pueden tener un cierto riesgo de desarrollar Parkinson, pero no es predictivo en absoluto.

**¿Cuántas mutaciones desconocidas hay en la Enfermedad de Gaucher?**

En este momento conocemos 350 mutaciones de la Enfermedad de Gaucher y hay un 5% de las mutaciones que no son conocidas.

**¿Existen pacientes tipo 3 que no hayan desarrollado la enfermedad neuropática?**

Sí, es posible. Personalmente he tratado un paciente de 14 años afectado por la enfermedad de Gaucher tipo 3 que no ha tenido ningún tipo de neuropatía. No se sabe si desarrollará algún tipo de afectación neurológica en el futuro.

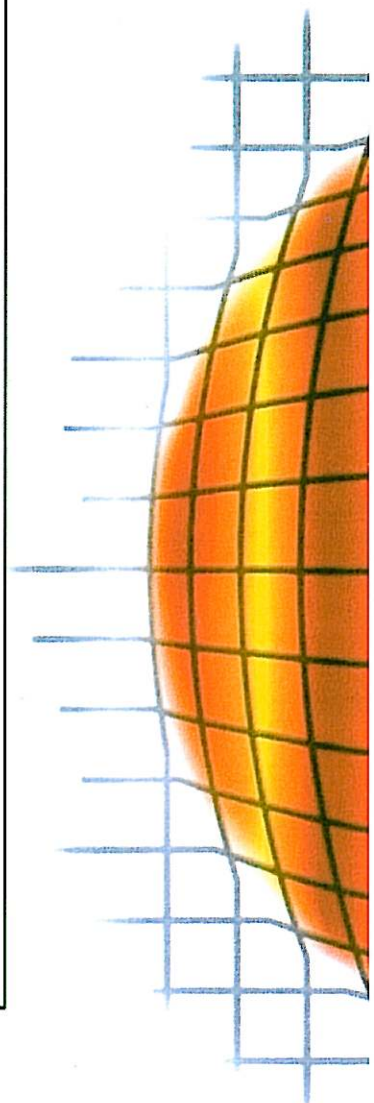
**¿Cuáles son los primeros síntomas que han de alertar sobre el tipo 3?**

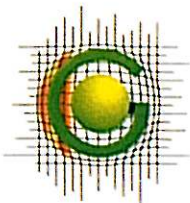
El estrabismo quizá sería el primer signo de afectación neurológica, pero también hay que tener en cuenta que el estrabismo también se detecta, a menudo, en niños sanos. En todo caso, hay que realizar investigaciones en profundidad para constatar si realmente hay un signo neurológico de enfermedad tipo 3.

También hay que investigar los movimientos laterales de los ojos.

**¿Existen hábitos de vida que puedan mejorar la enfermedad neuropática?**

Sí, en pacientes tipo 3 es muy importante que no estén estresados. En el niño deberíamos plantearnos si la escuela es el mejor lugar, quizá el niño afectado por el tipo 3 debería ir a una escuela para niños con necesidades especiales.





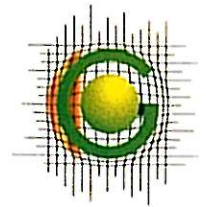
# LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Dr. J. PÉREZ CALVO

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

«**T**odos los animales que poblamos la tierra somos muy parecidos. Lo que nos separa de la mosca es sólo una pequeña porción de nuestro genoma, una parte de nuestro código genético. De modo tal que, la parte que nos hace iguales, nos hace también diferentes. La genética está en la base de la diversidad y la igualdad. En primer lugar, veamos una serie de conceptos de genética:

- Los genes están en los cromosomas, y los cromosomas están dentro del núcleo de las células. Las células de los animales superiores son células eucariotas, es decir, tienen toda la maquinaria estructurada en una región llamada núcleo y otra citoplasma. Cuando esta célula está en reposo, los cromosomas están sueltos e incluso juntos unos con otros. Pero cuando la célula entra en actividad necesita dividirse y esto significa que los cromosomas, que son fragmentos de material genético que portan los códigos de información, quedan individualizados.
- La propiedad que tiene el DNA (código genético de las células) es que puede replicarse. Esto quiere decir que se puede desdoblarse: cuando la maquinaria de la célula se pone en marcha y ejerce sus funciones entonces se separan las hebras de DNA y cada una de ellas, siguiendo el código de esas bases, va a dar lugar a otra hebra que sirve de modelo para volver a formar una cadena doble partiendo de una sencilla. Es decir que cada una de las hebras determinadas del DNA sirve de modelo para generar una nueva, con lo cual va a asegurar que la célula enhebra, tras cada división tenga la misma información y por tanto se exprese de una manera muy similar.
- Las células pueden estar en reposo o dividirse. Por ejemplo, cuando un niño está creciendo, las células se dividen, se replican y dan lugar a dos células exactamente iguales. A ese proceso de división celular le llamamos **mitosis**. También hay otro proceso de división un poco peculiar que se llama **meiosis** donde la célula lo que hace es dar lugar a dos hemicélulas, dos mitades: una parte lleva la mitad de la información genética y la otra célula lleva la otra mitad. Esto lo hacen las células sexuales, óvulos y espermatozoides, porque cuando se vayan a unir necesitarán tener una célula completa con toda la carga y no el doble. De lo contrario resultaría una aberración porque tendríamos un número de cromosomas continuamente creciente. Por eso, esta parte de las células sexuales lo que hace es repartir la mitad de su información.
- Por otro lado, la célula tiene que expresarse, organizarse, transmitirse mensajes, recibirlos etc. Y para eso lo que hace es utilizar las proteínas, que son unos elementos fundamentales en el trabajo del organismo. El DNA necesita traducirse, transcribirse fuera del núcleo. Para ello el DNA se desdobra y sintetiza una molécula muy importante dentro del genoma -RNA- pero que tiene una configuración bioquímica un poco distinta ya que las bases que forman este RNA son un poco distintas al del DNA. Este proceso donde el DNA se convierte en RNA se llama transcripción. El RNA mensajero ya está autorizado según el núcleo de la célula, por lo que ya puede



ir al resto de la célula que llamamos citoplasma que es donde está la maquinaria. Este mensajero se une a unas estructuras que se llaman ribosomas cuya función es traducir esta información para transcribirla en el sector que luego va a funcionar, que es la proteína. Esto es, los ribosomas actúan como una tricotadora que va leyendo el código de barras que ha traído el mensajero y va trayendo los aminoácidos que es la base de la formación de la proteína. Y así, esta fábrica lee la secuencia hasta que encuentra una señal de parar que está también en el propio RNA que le dice cuando está completa la proteína. Entonces sueltan los materiales, el medio de transporte por un lado, la proteína por el otro y damos lugar a la proteína configurada básicamente.

La maravilla de este sistema es que toda esta diversidad de la vida que conocemos se basa en la lectura de un código de señales compuesto por cuatro sustancias distintas que se unen de tres en tres, en estructuras que se denominan «codones». Esa es la base de la composición de las proteínas, que garantiza que siendo todos tan parecidos seamos tan distintos.

El problema surge cuando un elemento tan complicado y que tiene que durar tanto tiempo, está sometido a múltiples agresiones que pueden afectar a la célula y variar todo este material. Lógicamente las células tienen también sus talleres de reparación y los cromosomas tienen una especie de contador de las veces que se replica la célula. Pero los errores en esta materia, es decir, las mutaciones, se pagan caros. Hay veces que pueden dar lugar a enfermedades que pueden ser leves, moderadas o graves.

Por ejemplo, la mutación a veces da lugar a una proteína que va a emplear el RNA prácticamente al 100 por 100, pero otras veces dará lugar a proteínas con un cambio de constitución que la hacen muy inestable y que no nos sirven para la función para la que está programada.

Las proteínas pueden ser estructurales, de señalización, de catálisis o de transporte... Esto quiere decir que nuestros músculos, nuestro esqueleto tiene proteínas estructurales, que son las que llevan estructuras. Otras, como la insulina, o la hormona del crecimiento lo que llevan a las células son señales; señales para que se activen, para que se reciban etc.; otras regulan las defensas; otras en la propia regulación del transporte de sustancias dentro de la célula: por ejemplo, la **hemoglobina** es la proteína que transporta el oxígeno en la sangre, y dependiendo del oxígeno que hay alrededor la proteína cambia de forma y de función, es decir se hace más sensible a coger oxígeno cuando está en el pulmón y más sensible a cederlo cuando está en los tejidos. Es decir, todo está organizado para que las cosas funcionen como tienen que funcionar.

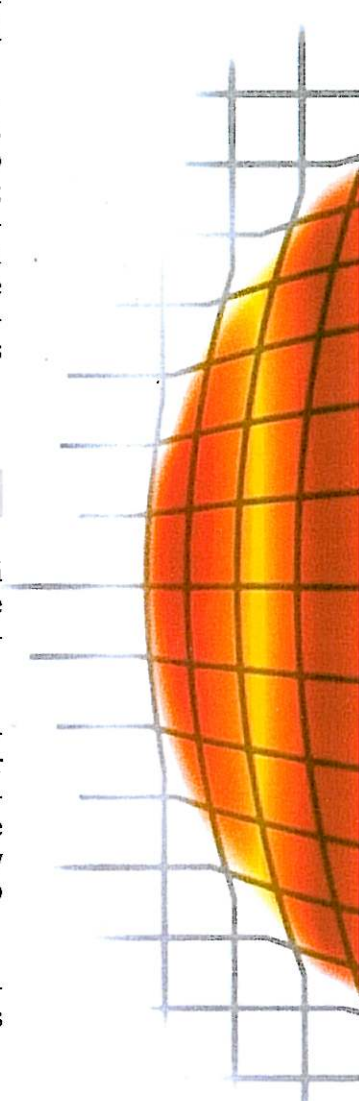
### El defecto genético de la enfermedad de Gaucher

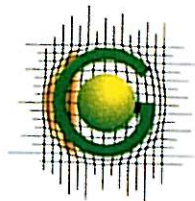
En la **enfermedad de Gaucher** existe un defecto genético localizado en un gen que está en el cromosoma 1. El defecto afecta al gen de la glucocerebrosidasa (GBA). La GBA se encarga de romper el enlace entre la glucosa y la fracción grasa de la molécula de glucocerebrósido (sustrato).

En esta molécula, que es muy grande, cuando se mueren estos leucocitos (células defensivas de la sangre) se van a ir rompiendo las membranas; se trocean para poder aprovechar todas esas sustancias, hasta que se llega a ese punto, pero como la enzima en la enfermedad es deficiente no actúa sobre ese punto y esta molécula se acumula. Como ya no puede funcionar como lo hace normalmente entonces el organismo lo que hace es apartarla y esconderla en un lugar especial que se llama macrófago, que es una célula que sirve como de almacén.

Por tanto, la célula macrófago es ese trastero que acumula toda la basura. El citoplasma de esta célula adquiere una apariencia como de «papel de seda» por todas

### La hipertensión pulmonar afecta a un tercio de los enfermos de Gaucher





esas moléculas metidas dentro de la célula, empaquetadas y estorbando ya que lo que hacen es alterar la función de esas células, provocar señales: ahí es cuando la célula se inflama y se producen otras consecuencias. (Esa célula inflamada es la célula Gaucher).

## La circulación

**Es un trastorno más prominente es las afectaciones más agresivas, esto es, tipo 2 y tipo 3**

El aparato circulatorio lo necesitamos porque las células necesitan alimentarse. Igual que el organismo come y produce desechos, la célula se alimenta y produce desechos por lo que necesitan un sistema en virtud del cual se alimenten y elimine los productos sobrantes.

La célula se alimenta, principalmente, de azúcares y grasas. Y, además, necesita oxígeno. Con eso se va produciendo la energía necesaria para mantener el aparato celular y la materia necesaria para mantener la forma y la estructura de la célula. Lógicamente, todo esto produce sustancias de desecho: agua y anhídrido carbónico.

Y, precisamente, es el aparato circulatorio el que necesitamos para que nos aporte estas sustancias pero también para desecharlas. El anhídrido carbónico es un gas que lo va a desechar por el pulmón.

## Así funciona el aparato circulatorio

La aorta es la arteria que parte del corazón y que da salida a toda la sangre que va al organismo. Por tanto tiene que ser una arteria de un gran calibre y además tiene que repararlo rápidamente. La aorta se va dividiendo en multitud de ramas cada vez más finas para llegar a todas las células del organismo.

Es decir, tenemos una relación inversa entre velocidad y superficie. A medida que las arterias se van haciendo más pequeñas, la superficie total va aumentando y los capilares se van juntando en venas cada vez más grandes que van retornando hacia el corazón. Y ahí la velocidad cambia, es decir, vuelve a acelerarse para llegar al corazón.

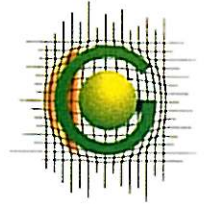
Todo este recorrido está organizado en dos circuitos: El círculo mayor que sale del corazón va a todo el organismo y luego retorna por la parte derecha del corazón. En esta parte tiene su función la arteria aorta cuya pared es muy gruesa y muy elástica porque necesita absorber toda la energía en cada impulso que recibe del corazón, en cada sístole, y transformar ese impulso en un flujo más continuo.

El segundo circuito es la circulación pulmonar. Ésta empieza en el ventrículo derecho del corazón, el cual recibe la sangre impura recogida de todas las células del organismo. Las arterias en el organismo siempre llevan sangre limpia salvo la arteria pulmonar que lleva la sangre recogida de todo el organismo. Esta arteria pulmonar pasa la sangre a los pulmones a través de una serie de capilares para hacer ese intercambio de sustancias. Es decir, eliminan lo que no necesita el organismo ( $\text{CO}_2$ ) y enriquecen la sangre con el oxígeno que respiramos. Esta sangre oxigenada es recogida por la vena pulmonar, la cual entra por la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo, para volver a comenzar.

## Diferencias entre un capilar sano y uno enfermo

Entre el capilar sano y el alveolo se produce una transmisión fácil de  $\text{O}_2$  y  $\text{CO}_2$ ; sin embargo cuando existe hipertensión pulmonar lo que ocurre es que la pared del capilar engorda, aparecen múltiples capas, se fibrosa, por lo que la sangre va a circular con mucha dificultad, con mucha presión; y además, el intercambio de gases se ve dificultado. Eso será la base del trastorno de la hipertensión pulmonar en la enfermedad de Gaucher.





Los síntomas de hipertensión pulmonar son disnea, síncope, insuficiencia cardíaca y dolor torácico

## LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

### La afectación pulmonar

Es frecuente, pero ¿a qué llamamos afectación pulmonar?

En estudios del siglo pasado sobre pacientes que fallecieron con la enfermedad de Gaucher, cuando se vio la anatomía del pulmón, se dieron cuenta de que muchos de estos pacientes tenían anomalías en el pulmón, lo cual tampoco quiere decir que tuvieran expresión de esa enfermedad pulmonar. Pero sí que podía haber células o algún cambio de morfología. Por tanto, un tercio de los enfermos Gaucher pueden tener algún trastorno pulmonar.

El trastorno es prominente en las formas más agresivas: en el tipo 2 (infantil) y en el tipo 3. En el tipo 1 lo que se ha visto es que hay alteraciones funcionales frecuentemente, pero las formas sintomáticas son raras.

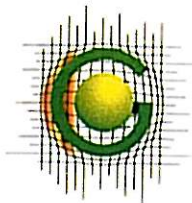
Las pruebas que utilizamos habitualmente en la clínica son muy sensibles. Tanto que a veces dan como valores de enfermedad cosas que están en el límite. Por tanto, según el tipo de prueba que utilicemos podemos encontrar unas alteraciones determinadas.

Si uno hace una espirometría, que es una prueba para conocer la capacidad del pulmón, probablemente no aparezca ninguna alteración. Pero si lo que hacemos es un estudio pulmonar, que es mucho más complejo, con análisis de difusión del gas, etc., sí es probable que aparezca alguna alteración.

En cualquier caso, la idea es que la *afectación* pulmonar es frecuente, pero la *enfermedad* pulmonar no lo es tanto.

### Posibilidad de afectación de los pulmones en la enfermedad de Gaucher

Hay algunos casos en los que el mecanismo de la enfermedad está fuera del tórax, es decir, no es el pulmón sino la caja torácica la que produce la hipertensión. Esto se debe a que hay pacientes que sufren del esqueleto y tienen acúñamientos en las vértebras o desviación de la columna, por lo que el paciente no respira bien porque tiene la caja torácica deformada. Esto es más frecuente en el tipo 1 y el tipo 3. En estos casos no es necesario que haya células Gaucher en el pulmón para que exista enfermedad.



Otra posible sintomatología es la insuficiencia respiratoria: la falta de oxigenación y la retención de gas carbónico.

Hay otros casos en los que se produce infiltración intersticial: Hay células Gaucher en los intersticios de los alvéolos del pulmón. Si esto ocurre lo que sucede es que hay insuficiencia respiratoria.

Otras veces lo que se produce es una oclusión de los capilares. Los vasos por los que tiene que circular la sangre se cierran porque hay células Gaucher. Esto es más frecuente en las tipo 2 y tipo 3. Cuando las células Gaucher están obstruyendo la circulación se produce hipertensión pulmonar y cor pulmonale crónico, que no es más que como el corazón derecho está habituado a trabajar con poca presión, al funcionar con mucha presión acaba claudicando.

También puede ocurrir que haya ocupación de los alvéolos por parte de las células Gaucher. Esto es más frecuente en el tipo 2 y el tipo 3. En este sentido hay células Gaucher que están en la parte del pulmón que lleva el aire produciéndose insuficiencia respiratoria.

Y finalmente tenemos un mecanismo desconocido. No se sabe por qué, pero en pacientes con tipo 1 sin presencia de células Gaucher aparece hipertensión pulmonar.

**El 7% de los enfermos Gaucher que reciben tratamiento enzimático sustitutivo sufren este trastorno, aunque se ha comprobado que el tratamiento no es decisivo para el desarrollo de la afectación**

### LA HIPERTENSIÓN PULMONAR Y LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

La parte que interesa a la hora de hablar de la hipertensión pulmonar y las enfermedades de Gaucher es analizar este aumento de la presión de la circulación sanguínea del pulmón en la enfermedad sin presencia de células Gaucher.

En primer lugar, los síntomas de la hipertensión pulmonar en la enfermedad de Gaucher son como en cualquier otra enfermedad que curse con hipertensión pulmonar los siguientes:

- **Disnea:** Sensación subjetiva de que falta el aire.
- **Síncope:** Pérdida de conciencia
- **Dolor torácico:** Dolores de los que no se conoce ninguna causa y que probablemente se deben a que la arteria pulmonar se dilata.
- **Insuficiencia cardíaca.**

### Frecuencia de la hipertensión pulmonar

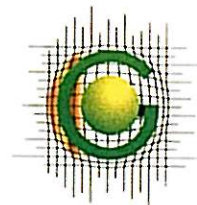
No es una enfermedad frecuente puesto que aparece en una persona de cada millón de habitantes. De hecho, se trata sólo en centros muy especializados.

Es una enfermedad hereditaria, pero sólo afecta a un 6 por ciento de las personas en riesgo. Ahora bien, en las personas que tienen Gaucher sí es más habitual. No es extraordinariamente frecuente, pero es mucho más que en la población general. Se estima que hasta el 7 por ciento de los pacientes con tratamiento enzimático pueden tener hipertensión pulmonar. Y más en los pacientes que no reciben tratamiento. En cualquier caso, 7 de cada 100 es siempre mucho más que una de un millón.

En la enfermedad de Gaucher, además, la hipertensión pulmonar suele corresponder a formas menores que no llegan a provocar problemas importantes en la mayoría de los casos.

Ahora bien, los factores de riesgo para su desarrollo son:

- Ser mujer
- No tener bazo
- Mutaciones distintas a la más leve
- Historia familiar
- Otras alteraciones como la del gen de la ECA.



Pero tener predisposición quiere decir que existe la posibilidad de sufrirlo, no que se sufra.

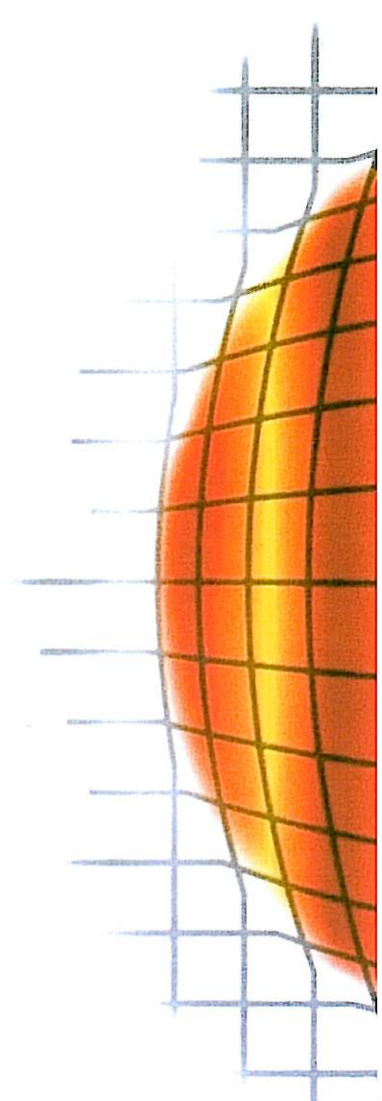
### ¿Qué hacemos con la hipertensión pulmonar si tenemos una enfermedad de Gaucher?

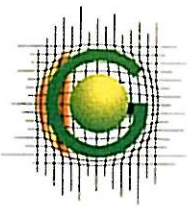
Lo primero que hay que hacer es un diagnóstico adecuado de la enfermedad, un estudio molecular completo y una valoración inicial adecuada.

Y si a pesar de todo existe la hipertensión pulmonar, en principio **hay que intensificar el tratamiento enzimático sustitutivo**. Con esto ha habido mucha polémica porque cuando comenzó a dilucidarse la relación que podía existir entre la enfermedad de Gaucher y la hipertensión pulmonar se dijo que el tratamiento podría ser causante de la hipertensión, sin embargo, hoy sabemos que no es así. Es posible que un paciente concreto sí que pueda empeorar con el tratamiento enzimático, pero no es lo común. Y de hecho, lo que se recomienda es aumentar la dosis de tratamiento.

En segundo lugar, hay que tratar la propia hipertensión pulmonar. Es decir, aunque es una enfermedad difícil de tratar, siempre hay alguna medida. Y si inicialmente disponíamos de fármacos antihipertensivos (los que funcionan para la hipertensión arterial), que daban mal resultado, ahora sí que hay fármacos, como los anticoagulantes, y otros que tienen una función vasodilatadora como las prostaglandinas, los antagonistas de la endotelina o el sildenafil que tienen más eficacia que antaño.

Una alteración en la proteína TGC beta puede ser la clave para que los pacientes Gaucher sufran la hipertensión pulmonar





# ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DE LA ENFERMEDAD

**DR. MANUEL GIRALT**

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

«**L**a Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher, fundada en Zaragoza, lleva dedicada a la investigación y terapéutica de la enfermedad de Gaucher desde 1993.

A lo largo de doce años hemos intentado realizar aportaciones, tanto desde el punto de vista asistencial clínico terapéutico como desde el punto de vista básico y conceptual, sobre la enfermedad de Gaucher.

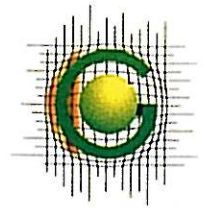
En la actualidad, la imiglucerasa —obtenida a partir de la betaglucocerebrosidasa, mediante técnicas de recombinación genética— es la forma de enzima administrada para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

Las autoridades sanitarias, como consecuencia del alto costo del enzima, exigen un diagnóstico enzimático del déficit y un diagnóstico molecular de la mutación.

El abordaje multidisciplinar de la enfermedad es el enfoque apropiado para profundizar en su conocimiento. Así, la creación de una asociación de enfermos, un grupo de trabajo y una fundación han sido los hitos principales para lograr un mejor conocimiento de esta patología.

El Grupo de Trabajo de la FEETEG está formado por especialistas del Servicio de Hematología del Hospital Miguel Servet, médicos del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario y profesores del departamento de Bioquímica y Patología Molecular y Celular de la Facultad de Ciencias.





El Registro Nacional funciona desde 1995 e incluye actualmente 293 casos: 259 casos son tipo I, 15 casos son tipo II y 19 casos son tipo III .

Se han descrito 49 mutaciones distintas, de las cuales 19 son nuevas, el 67% de los casos sigue tratamiento sustitutivo y el 11% tratamiento por reducción de sustrato.

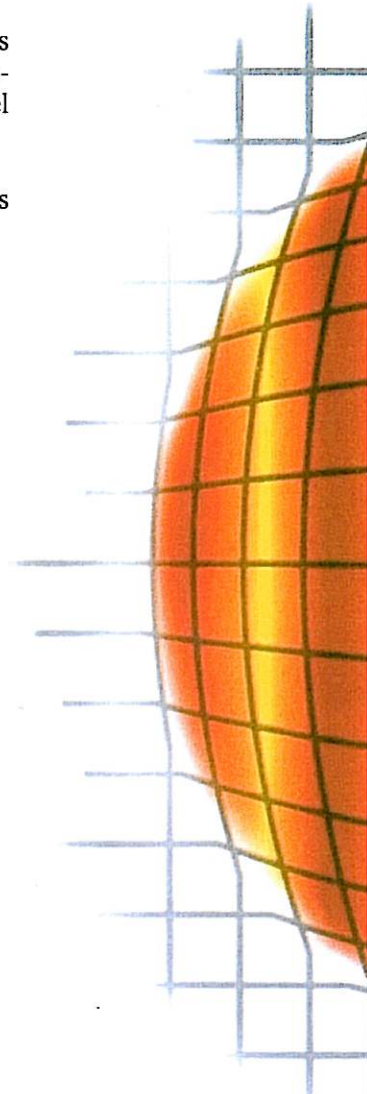
**Existe una gran participación de centros en toda la geografía española que refleja una preocupación por parte del sistema sanitario hacia esta enfermedad y, por lo tanto, la participación es notable.**

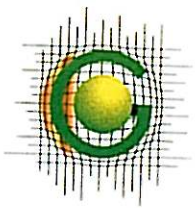
Desde el nacimiento del Registro el número de casos no ha decrecido considerablemente, siempre nos mantenemos con una media de entre 15 y 20; este año ya llevamos diagnosticados 16 casos.

Existe una gran participación de centros en toda la geografía española que refleja una preocupación por parte del sistema sanitario hacia esta enfermedad y, por lo tanto, la participación es notable.

Entre los servicios que ofrece la FEETEG destacan: información y asesoramiento a los médicos, realización gratuita del diagnóstico enzimático y estudio genético de los pacientes y familiares en primer grado, laboratorio de referencia de alta calidad, coordinación del Registro Nacional y asesoramiento a la AEEFEG.

Por último, quiero agradecer el esfuerzo de pacientes, médicos y autoridades sanitarias en lograr el objetivo de un mayor entendimiento de la enfermedad.»





El examen radiológico simple prácticamente no se emplea porque, aunque supone una escasa radiación, es una determinación poco precisa en este tema. Tiene su máxima utilidad cuando interesa valorar simultáneamente la maduración ósea y permite la lectura del espesor cortical.

**Durante la infancia tiene lugar, fundamentalmente, el proceso de maduración, osificación y mineralización del sistema esquelético**

Los marcadores biológicos del recambio mineral óseo son unas sustancias que aparecen en mayor o menor cantidad en la sangre o en la orina durante los fenómenos de aposición o reabsorción ósea. Permiten saber si en el momento concreto de su lectura, nuestro esqueleto está en fase de aposición (o mineralización) reabsorción (o desmineralización). En realidad estos marcadores lo que mejor nos indican es si los procesos metabólicos de recambio esquelético están atenuados o si está funcionando con una buena actividad metabólica. Pero cuando existe un claro desequilibrio a favor de uno de los dos fenómenos ( aposición o reabsorción) también pueden ponerlo en evidencia.

Los marcadores más utilizados actualmente, sobre todo porque se pueden hacer mediciones seriadas con bastante comodidad, son los de medición directa de la densidad mineral ósea. Hay dos grandes sistemas: el DEXA, de metodología radiológica y los ultrasonidos. Nosotros tenemos muy buena experiencia con el sistema de ultrasonidos en los niños porque son sencillos y rápidos de realizar, no irradian y pueden realizarse controles más frecuentemente.

Es necesario recordar que estos sistemas de valoración del recambio mineral óseo deben ser interpretados con prudencia y a la luz de la edad y maduración biológica del niño. Su máximo valor deriva de su utilidad para repetirlos en el tiempo y comprobar cómo varían de este modo las mediciones de cada paciente.

### **Cómo acumular un adecuado pico de masa ósea durante la infancia**

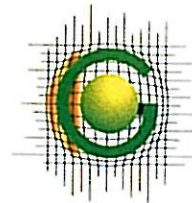
En primer lugar, para lograr un buen pico de masa ósea es necesario tener los genes adecuados pues, al menos, la mitad de los factores que condicionan su desarrollo son hereditarios.

Es preciso mantener un equilibrio hormonal correcto, con una secreción adecuada de hormona de crecimiento y de factor de crecimiento (IGF-1). El factor de crecimiento se sintetiza a partir de la hormona de crecimiento en el hígado y es trascendental para el desarrollo esquelético. Si aumenta la IGF-1 mejora la talla de los pacientes y la mineralización ósea. En la Enfermedad de Gaucher sin tratamiento se produce una disminución de síntesis de IGF-1 que se recupera con el tratamiento enzimático sustitutivo. De ahí la importancia de un correcto tratamiento en estos pacientes.

Probablemente en la infancia lo más importante para desarrollar una buena masa ósea es hacer ejercicio porque el hueso crece y se mineraliza en función de la actividad del músculo. Es fundamental que los niños se habitúen a realizar ejercicio regularmente y que sea al aire libre para que reciban una insolación que les permita la síntesis adecuada de vitamina D en la piel.

Finalmente, tiene también importancia que durante toda la vida, pero especialmente durante la infancia, se realice una dieta con los aportes adecuados de Ca, vitamina D y en general todos los factores nutricionales que intervienen en este proceso.

En resumen, el corolario fundamental para conseguir una buena masa ósea durante la infancia en la enfermedad de Gaucher es hacer un tratamiento enzimático sustitutivo correcto y riguroso y complementarlos con las medidas adecuadas de ejercicio físico y nutrición equilibrada...»



**DRA. PAZ LATRE**  
FEETEG

«**L**a osteoporosis es un problema de salud muy importante, se le ha llamado la epidemia silenciosa del siglo XXI. En España afecta a más de tres millones y medio de personas, de las que algo más de un millón son hombres. Como la prevalencia aumenta con la edad, se prevé que estas cifras aumenten en los próximos años. La osteoporosis no duele ni incapacita hasta que aparecen sus consecuencias, que son las fracturas. Los costes de tratamiento de estas fracturas son elevadísimos: en España se produjeron 45000 fracturas de cadera en el año 2003 y ocuparon un 22% de las camas de traumatología. Además, sabiendo que el 40% de las mujeres postmenopáusicas presentará una fractura osteoporótica en algún momento de su vida, valorar el coste que supone atender la incapacidad a que se ven sometidas una vez curadas es muy difícil, pero basta decir que el 50% de ellas dependerá de medios humanos o mecánicos de forma ya permanente.

El 25% de las mujeres osteoporóticas lo son por no haber adquirido un adecuado pico de masa ósea y se están desarrollando programas dirigidos a prevenir este problema. La osteoporosis en las mujeres afecta a más de dos millones y medio de españolas y a 200 millones en el mundo. Un 80% de las mujeres no son conscientes de los factores de riesgo. La OMS cree que un 40% de las mujeres mayores de 50 años sufrirá una fractura en algún momento de su vida y de un 15 a un 30% de los hombres.

Lo más importante de la osteoporosis es que produce fracturas.

Las fracturas de cadera aparecen, sobre todo, en mayores de 65 años, y las vertebrales, en menores de 65 años.

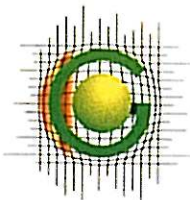
Las osteoporosis se clasifican en primarias- como la postmenopáusica, asociada a la edad- y secundarias.

Hay osteoporosis que son secundarias a diversas enfermedades, como a la mala absorción intestinal, al aumento de la función tiroidea, a la ingesta de fármacos como eparina, anticonvulsivantes, litio y otros muchos, artritis reumatoide, anorexia nerviosa, enfermedad de Gaucher, fibrosis quística y otras muchas.

Para diagnosticar la osteoporosis lo que hacemos los médicos es preguntar al paciente qué síntomas y problemas tiene, explorarle, hacer análisis, rayos X, densitometría, pero para el diagnóstico de la osteoporosis todos estos factores tienen poca importancia. El único que se utiliza más es la densitometría y los ultrasonidos, como explicó el doctor Baldellou.

Una dificultad que plantea la osteoporosis es que los signos de la osteoporosis podemos no conocerlos hasta que tenemos los huesos rotos. No hay signos graves que delaten la dolencia. Podemos tener dolor en la parte baja de la espalda, espalda jorobada y esto ocurre cuando ya se ha perdido mucho calcio en los huesos y es bastante tarde.

**La osteoporosis en las mujeres afecta a más de dos millones y medio de españolas y a 200 millones en el mundo**



El proceso de remodelado óseo es necesario para entender mejor la aparición de la osteoporosis: el hueso está siempre en constante destrucción y formación y es lo que llamamos remodelado óseo. Se lleva a cabo mediante los osteoclastos y osteoblastos. En un hueso normal los osteoclastos acuden a la superficie del hueso, crean una cavidad y, después, los osteoblastos van formando hueso en el mismo sitio hasta que completan la misma forma que había. En este hueso nuevo, formado, empieza la mineralización. Sin embargo, si el proceso de destrucción es más rápido que el de formación se produce un hueso osteoporótico.

**Una dificultad que plantea la osteoporosis es que los signos de la osteoporosis podemos no conocerlos hasta que tenemos los huesos rotos**

Hay muchas causas que provocan una pérdida de masa ósea y, por lo tanto, de fracturas. Estas causas son la incapacidad de desarrollar un esqueleto fuerte, causas genéticas, causas nutricionales —déficit de calcio, fósforo, vitamina D o una alimentación deficiente—, estilos de vida no muy buenos —falta de ejercicio, tabaco—, pérdida ósea, la incapacidad de reemplazar el hueso perdido por fallo en la formación...

El reto es mejorar la salud ósea aplicando los conocimientos que tenemos, desde el nacimiento y durante toda la vida. Si no se ha conseguido una buena masa ósea durante la infancia, en la edad adulta se puede mejorar con el ejercicio, la ingesta de calcio y vitamina D, haciendo una actividad física regular, siguiendo una dieta equilibrada y evitando comportamientos que puedan lesionar el hueso como el tabaco.

do una dieta equilibrada y evitando comportamientos que puedan lesionar el hueso como el tabaco.

Es fundamental tener el peso ideal: ni obesidad ni delgadez y evitar el sedentarismo. El encamamiento, por ejemplo, induce una pérdida de masa ósea semanal de hasta un 1% de la masa trabecular y el ejercicio en edades adultas disminuye el riesgo de caídas.

En mujeres postmenopáusicas, es recomendable la práctica de bicicleta estática o natación.

En niños, adolescentes y adultos, debe practicarse deporte reglado y regular.

En ancianos se aconseja paseos en llano, durante 20 a 60 minutos 3 a 5 veces por semana; y, para todos, corregir los malos hábitos de la postura, hacer tai-chi, evitar giros bruscos de columna y ejercicios de torsión e hiperflexión de la columna dorsal.

Los mejores ejercicios son los que fuerzan a trabajar contra la gravedad, los que soportan nuestro propio peso, como caminar, subir montes, trotar, subir escaleras, jugar al tenis, bailar...

Nadar y practicar bicicleta no son ejercicios de carga de peso, pero son recomendables porque relajan el músculo.

Otros factores de riesgo de la osteoporosis son el tabaco, que produce un envejecimiento ovárico precoz y el alcoholismo, que produce malnutrición con mala absorción de calcio.

El envejecimiento ovárico lo que hace es disminuir los estrógenos, que son hormonas favorecedoras de masa ósea.

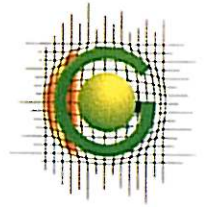
El uso prolongado de determinados fármacos también es un factor de riesgo, por ejemplo, corticoides durante más de tres meses.

Uno de los signos que aparecen en la osteoporosis son las caídas: cuando el hueso es débil si una persona se cae, éste se rompe más fácilmente.

Las caídas son un factor de riesgo para la producción de fracturas. Un 25% de las fracturas de cuello y de fémur pueden evitarse con un adecuado control del entorno. Conocemos algunos factores de riesgo de caídas en los ancianos y prevenirlos podría reducir las fracturas de forma importante. Los principales factores de riesgo de caídas son ambientales, como mala iluminación, escaleras altas, suelo resbaladizo, edad avanzada y bajo peso, inestabilidad, falta de equilibrio, artrosis, calzado no ajustado o que resbale, antecedentes de caída reciente, depresión, consumo de sedantes, baja tensión arterial al levantarse por la mañana, déficit cognitivo, déficit visual y toma de tres o más medicamentos diarios.

Para evitar las caídas se debe tener una iluminación adecuada, evitar suelo resbaladizo o con desniveles, colocar pasamanos donde haya dificultad para levantarse o caminar, favorecer el uso de bastones y andadores en personas mayores, calzado adecuado que esté bien ajustado al pie y que no resbale, controles periódicos de la vista...





El tratamiento de la osteoporosis se centra en retardar la pérdida de calcio y controlar el dolor. Hay fármacos que disminuyen el riesgo de fractura en un 35% o 65% pero depende del tipo de fractura y de cada paciente.

Hay que proceder a la identificación y tratamiento de las personas con riesgo de fractura antes de que se produzca.

Los fármacos que se pueden utilizar en el tratamiento de la osteoporosis son la calcitonina, que es una hormona que ayuda a prevenir la pérdida de hueso y reduce el dolor. Se puede tomar como aerosol o como aerosol nasal y puede producir náuseas. Otros fármacos son los difosfonatos, que permiten reducir el número de fracturas de la columna y disminuyen la velocidad de pérdida ósea. Los efectos secundarios más comunes son náuseas y dispepsia.

El raloxifeno se usa también para prevenir la osteoporosis porque aumenta la densidad ósea. Tiene efectos parecidos a los estrógenos. Los efectos secundarios pueden ser sofocos y riesgo de coágulos en las piernas o pulmón.

El teriparatide es una hormona sintética que se inyecta una vez al día y puede hacer que crezca el hueso. Puede producir como efectos secundarios náuseas o calambres.

**Uno de los signos que aparecen en la osteoporosis son las caídas: cuando el hueso es débil si una persona se cae, éste se rompe más fácilmente**

### **Decálogo de la osteoporosis de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología**

La Sociedad Española de Geriatría y Gerontología, durante el Día de la Osteoporosis, concluyó que la osteoporosis es una enfermedad que puede tener consecuencias graves, tanto físicas como psicológicas. En España el coste de las fracturas osteoporóticas, según esta sociedad, supera los 800 millones de euros y menos del 35% de los pacientes recupera la capacidad funcional anterior a la enfermedad.

Afecta fundamentalmente a mujeres, aunque también existe en el varón.

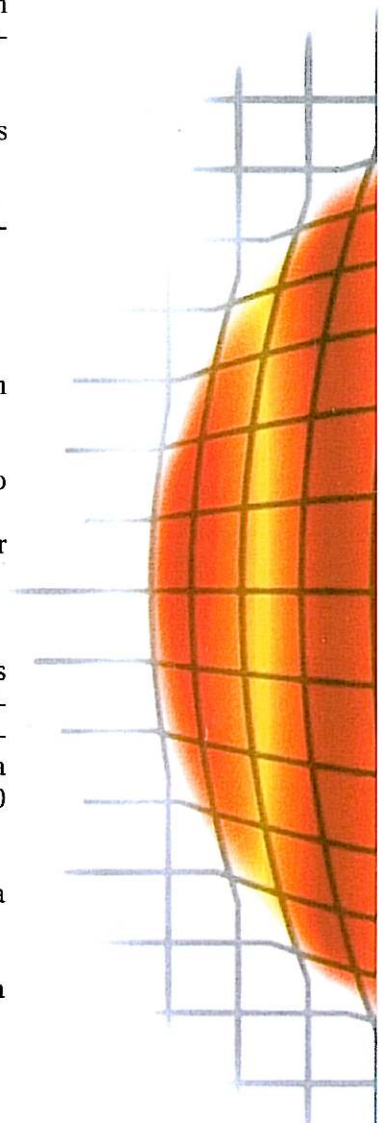
Hay un aumento progresivo de padecimientos con la edad y la incidencia de fracturas también aumenta con la edad.

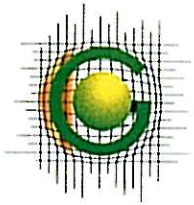
Aunque, al principio, es más frecuente en mujeres, al final convergen en ambos sexos.

Entre los 50 y 75 años es más frecuente en mujeres, en una proporción de 6 a 1, y a partir de los 75 años hay una proporción de dos mujeres por cada hombre.

Los gerontólogos difundieron un decálogo que nos sirve como resumen:

- Nunca se debe atribuir la osteoporosis al envejecimiento fisiológico, es una alteración patológica del proceso de renovación del hueso, que llamamos remodelado.
- Puede afectar a ambos sexos, aunque predomina en la mujer.
- Su complicación más grave es la fractura, y las fracturas crean dependencia el resto de la vida en muchas de ellas.
- La producción de una fractura por fragilidad es causa suficiente para diagnosticar osteoporosis.
- Una dieta rica en calcio y vitamina D es esencial para prevenir la osteoporosis.
- El pico máximo de masa ósea se alcanza en la tercera década de la vida.
- Es importante el contenido de calcio en la dieta a todas las edades. Las cantidades aconsejadas de ingesta de calcio son 1300 miligramos hasta los 30 años, 1000 miligramos de 30 a 50 años y, a partir de los 50 años, 1200 miligramos diarios. La cantidad de vitamina D a tomar, si así lo considera el médico, es 200 miligramos hasta los 50 años, 400 miligramos de 50 a 70 años y 600 miligramos a partir de los 70 años.
- El ejercicio físico también es indispensable
- Deben evitarse productos tóxicos como el alcohol, café y tabaco porque favorecen la desmineralización ósea.
- Hay que detectar los factores de riesgo de caídas a tiempo para prevenirlas.
- Una vez diagnosticada la osteoporosis, hay que tratarla siempre, y en relación a la edad del paciente.»





**Dr. MIGUEL POCOVÍ**

*Profesor de Biología Molecular  
Universidad de Zaragoza*

«¿Podemos conocer lo que ocurre en el hueso a través de un análisis de sangre y prevenir así las anomalías en el hueso? Es el tema que voy a abordar.

En la actualidad, se puede responder a esta pregunta afirmativamente con los marcadores subrogados, ya que pueden reflejar algún síntoma antes de que notemos nosotros esa anomalía.

Conocemos varios marcadores subrogados en la enfermedad de Gaucher, útiles precisamente para comprobar los temas relativos al hueso y comprobar lo que está pasando en el sistema nervioso.

Sería muy interesante poder prevenir la enfermedad de Gaucher y saber lo que está ocurriendo en el hueso y en el sistema nervioso.

La quitotriosidasa es, posiblemente, el marcador subrogado más conocido.

La quitotriosidasa es producida por las células de Gaucher que, como sabéis, se infiltran en el bazo, hígado, hueso, pulmón y en el sistema nervioso central.

En personas con enfermedad de Gaucher está aumentada la actividad de la quitotriosidasa unas trescientas veces respecto a quienes no padecen esta enfermedad.

Así, la quitotriosidasa sirve para conocer, en una persona que padece la enfermedad de Gaucher, cuántas células ha acumulado. En un paciente bajo tratamiento disminuye la actividad de esta enzima.

Sin embargo, la quitotriosidasa no refleja lo que pasa en el hueso ni permite conocer la evolución de la enfermedad neurológica. Tampoco tenemos procedimientos estandarizados para medir la quitotriosidasa, solamente si hacemos determinaciones de quitotriosidasa en el mismo laboratorio podemos comparar, no son comparables los datos de un laboratorio respecto a otro. Además, tiene una gran variación: depende de la concentración que tengamos de quitotriosidasa y, según como se realice, la variación puede ser muy grande. Por otra parte, es difícil interpretar los resultados ofrecidos por la quitotriosidasa para personas inexpertas.

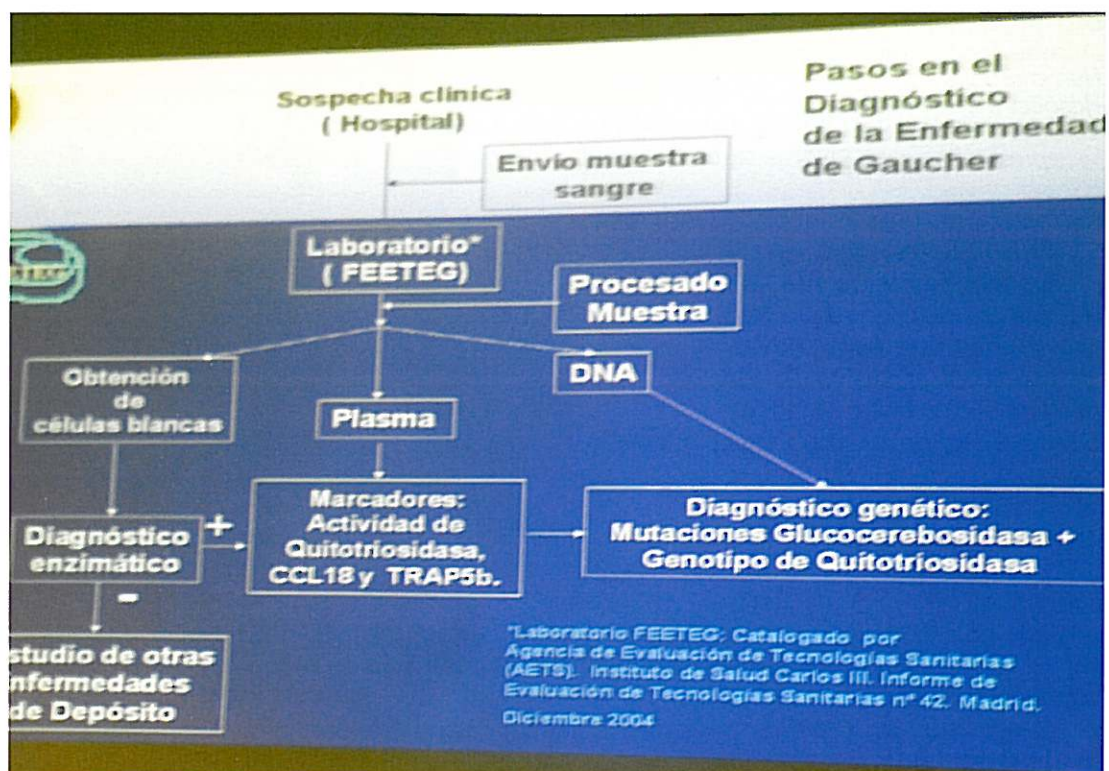
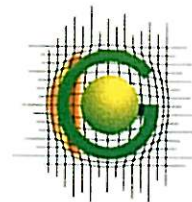
Para mejorar los resultados ofrecidos por la quitotriosidasa los investigadores buscaron otros marcadores. Hace año y medio Boot y su equipo descubrieron un nuevo marcador, sobre el que estamos trabajando en nuestro laboratorio, el CCL 18 o PARK, un péptido presente en los sueros de EG y virtualmente ausente en los controles. Es también una proteína producida por las células de Gaucher. Cuando analizamos el plasma de los pacientes con Gaucher la proteína CCL18 o PARK está elevada unas 15 veces respecto a los pacientes que no presentan la enfermedad.

Cuando analizamos quitotriosidasa y este marcador vemos que, con el tratamiento en distintos pacientes, siguen tanto un marcador como otro una evolución muy parecida.

Estamos trabajando ahora en saber si cuando la actividad de esta proteína baja aumenta la mineralización del hueso y a la inversa, si este marcador sube disminuye la mineralización del hueso.



**En personas con enfermedad de Gaucher está aumentada la actividad de la quitotriosidasa unas trescientas veces respecto a quienes no padecen esta enfermedad**



Pero todavía son pocos los resultados que tenemos para conocer si realmente el CCL18 refleja lo que está pasando en el hueso.

No obstante, puede llegar a ser útil para observar la infiltración de la enfermedad de Gaucher, sobre todo en aquellos pacientes que no tienen actividad de quitotriosidasa (el 6% de los humanos no tienen actividad de quitotriosidasa).

Entre los inconvenientes de este marcador hay que mencionar que tampoco existen procedimientos estandarizados y no permite saber cómo evoluciona la enfermedad neurológica.

Un marcador que ofrece grandes esperanzas para saber lo que está ocurriendo en el hueso es la fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP) 5B.

Es uno de los marcadores clásicos: inicialmente se podía saber si una persona tenía enfermedad de Gaucher si comprobábamos que este marcador estaba elevado.

Sin embargo, se ha visto que si se precisa más hay varias formas de esta proteína y una de ellas, la 5B, es sintetizada y secretada por los osteoclastos durante la resorción activa del hueso. En estos momentos estamos analizando este marcador y probablemente sea un buen marcador para hueso, pero todavía es pronto para decirlo.

## Pasos en el diagnóstico

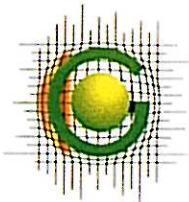
Varios son los pasos requeridos para realizar el diagnóstico de la enfermedad de Gaucher en el laboratorio de la FEETEG.

En primer lugar, se envía una muestra de sangre desde el hospital al laboratorio de la FEETEG. En el laboratorio la muestra es dividida en varias partes: en una de ellas se obtienen las células blancas, en otra el plasma y el material genético.

De las células blancas se hace el diagnóstico y, si es positivo, son analizados los marcadores. Si es negativo, son analizadas otras enfermedades de depósito.

A continuación, se pasa al diagnóstico. Éste no es un procedimiento estandarizado.

Del DNA se hace el diagnóstico genético, mediante el cual no solamente se observa la genética de Gaucher, sino también la genética de la quitotriosidasa, fundamental para efectuar comparaciones de un paciente respecto a otro y observar cómo evoluciona dicho sujeto. Además, es necesario validar los marcadores bioquímicos para el hueso.»



**Dra. PILAR GIRALDO**

*Jefa de Servicio de  
Hematología  
Hospital Miguel Servet  
Zaragoza  
Vicepresidenta de FEETEG*

«**L**a osteoporosis es el debilitamiento de las trabéculas óseas, que convierte al hueso en más frágil. No es un problema exclusivo de los pacientes con enfermedad de Gaucher, sino un problema bastante general entre la población y genera una gran demanda asistencial.

Las mujeres caucásicas son, sobre todo, las más afectadas por este problema. En cambio, las africanas y las asiáticas también están muy afectadas

por la osteoporosis, pero hay razas que tienen una estructura ósea esquelética mucho más fuerte, y por tanto, tienen menor riesgo de padecer este debilitamiento óseo.

En grupos de edad, entre los 50 y 59 años, el 4% de las mujeres caucásicas tienen riesgo de osteoporosis pero a los 80 años este riesgo supera el 50% de la población.

En cuanto a las fracturas, las vertebrales constituyen un problema muy importante y van en incremento conforme a la edad. Las mujeres de Estados Unidos superan a las de otros países en incidencia de estas fracturas.

Si no se ponen las medidas preventivas necesarias para que este problema no llegue a desarrollarse la predicción es que el envejecimiento poblacional va a provocar que el porcentaje de mujeres mayores de cincuenta años que padecerán osteoporosis y baja masa ósea aumentará de una forma exponencial.

Es un problema de salud muy importante y lo es tanto que, si comparamos las consecuencias de la osteoporosis y las fracturas superan con mucho a otras enfermedades que padecemos las mujeres con mayor frecuencia, como el cáncer de mama, infarto agudo de miocardio o el infarto cerebral agudo.

La osteoporosis influye en la mortalidad de las personas, en la morbilidad y tiene unas implicaciones económicas muy destacadas.



### Fracturas de cadera y gastos hospitalarios

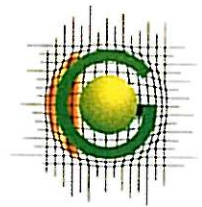
El riesgo de muerte en las personas que han sufrido una fractura de cadera al año de haberla padecido es muy pequeño en menores de 60 años

Pero según se avanza en edad, el riesgo se va elevando. Todos sabemos que una persona mayor que sufre una fractura de cadera y se queda en la cama es muerte segura.

En cuanto a la morbilidad que ocurre en los pacientes que han sufrido una fractura de cadera, sabemos que el 40% no pueden caminar al año de padecer este problema, y más del 50% tienen limitaciones físicas importantes. En cuanto a los costes, el gasto es muy elevado. Los costes directos esperados en osteoporosis para el año 2040 en Estados Unidos superarán los 50 billones de dólares.

Por otra parte, no es un problema exclusivo de pacientes con enfermedad de Gaucher, sino que es un punto de un gran número de factores que van a conducir a que la población femenina sufra osteoporosis con mucha más frecuencia que el resto de la población.

Los métodos de medida de la masa ósea son variados. La densitometría deben realizarla todas las mujeres mayores de 65 años —pues son población de riesgo— y mujeres menores de 65 años pero con factores de riesgo.



En este último grupo son factores de riesgo la historia familiar previa de fracturas por osteoporosis, fumadoras, peso bajo o que hayan sufrido anorexia nerviosa o que estén tomando cortisona durante más de tres meses por vía oral.

Además, también deben someterse a una densitometría periódicamente mujeres que hayan sufrido una fractura de cadera después de los 45 años.

### ¿Qué debemos hacer para combatir la osteoporosis?

Prevenir en la infancia es crucial para que en un futuro el sujeto tenga una masa ósea considerablemente buena y existen unos fármacos que pueden ayudar a prevenir la osteoporosis y otros están aprobados para su tratamiento.

Los estrógenos vegetales, las flavonas y las cremas de progesterona, que se absorben a través de la piel, son tratamientos alternativos de la osteoporosis.

Sin embargo, respecto a la utilidad de las flavonas en el tratamiento de la osteoporosis de la mujer postmenopáusica, un estudio europeo realizado entre 475 mujeres postmenopáusicas de edades comprendidas entre 45 y 75 años concluyó que la administración de este producto no previene la pérdida de masa ósea ni afecta a los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo.

Sobre las cremas de progesterona, se realizó un estudio con 102 mujeres menopáusicas recientes distribuidas en dos grupos; durante un año a un grupo le fueron administradas tres aplicaciones diarias de una crema de progesterona, mientras que al otro se le administró placebo.

Todas ellas tenían un suplemento de 1200 mg. de calcio.

Los resultados mostraron que no se produjo ningún efecto sobre la masa ósea; no obstante, el producto ayudó a prevenir las sofocaciones en un 83% de los casos frente al 19% de lo que ocurría en el grupo placebo.

El raloxifeno, análogo de los estrógenos probado en la prevención y tratamiento de la osteoporosis en la postmenopausia, se sabe que previene las fracturas vertebrales y, además, es muy importante porque los estrógenos se han relacionado directamente con el desarrollo de cáncer de mama en mujeres a riesgo y también en el cáncer uterino. Este producto no favorece la aparición de estas dos enfermedades.

Por último, hay que hacer referencia a los bifosfonatos, que son los más habituales en el tratamiento de la osteoporosis.

### La enfermedad de Gaucher y deterioro óseo

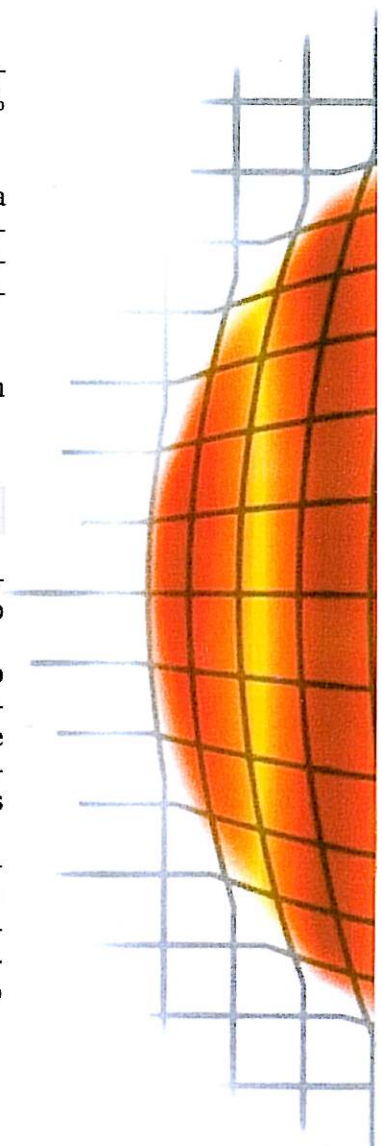
Un trabajo de 2004 muy interesante valoró la aportación de la aplicación de bifosfonatos a la recuperación de la mineralización ósea en pacientes bajo tratamiento enzimático sustitutivo.

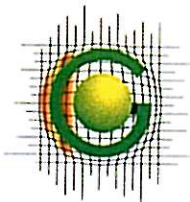
En este estudio participaron treinta y cuatro pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 que llevaban recibiendo tratamiento enzimático desde hace dos años; a un grupo le fueron administrados bifosfonatos por vía oral en 40 miligramos diarios y al otro grupo le fue administrado placebo. A los pocos meses de analizar su densidad ósea en la columna lumbar comprobaron que las líneas se separan: el primer grupo recuperaba masa ósea y los otros no.

El tratamiento enzimático sustitutivo, por lo tanto, no recupera por sí mismo la mineralización del hueso. Es necesario asociarle bifosfonatos.

Sobre la respuesta de la enfermedad ósea al tratamiento enzimático un trabajo publicado en 2002 analizó la respuesta de la enzima en el hueso. La enzima funciona en la columna vertebral: disminuyen las células de Gaucher. Pero en los huesos largos no ocurre lo mismo.

**«Todos sabemos que una persona mayor que sufre una fractura de cadera y se queda en la cama es muerte segura»**





Por último, en un estudio sobre la calidad de vida en pacientes españoles con enfermedad de Gaucher tipo 1 analizamos el grado de enfermedad ósea que había en un grupo numeroso de pacientes.

**El tratamiento enzimático sustitutivo no recupera por sí mismo la mineralización del hueso. Es necesario asociarle bifosfonatos»**

Casi el 60% tenía algún grado de afectación ósea y la valoración de la calidad de vida, en relación a la enfermedad ósea, proporcionó unos indicadores de salud física muy inferiores para las personas afectadas por una enfermedad ósea. Esta es una de las medidas que nos traducen que la enfermedad ósea en Gaucher es un problema importante de salud.

Pensad que, aunque nos entristezca no poder fumar, tomar fármacos, tener que realizar ejercicio o llevar una alimentación equilibrada, todo esto es muy bueno para fortalecer nuestros huesos y estaremos mejor.»

\* \* \*

### LOS PACIENTES PREGUNTAN

**Aparte de la resonancia, ¿es importante y necesaria la realización de una densitometría en la enfermedad de Gaucher?**

**Dra. LATRE:** Sí, hoy por hoy la densitometría es el método más fiable de diagnóstico de la osteoporosis. El médico de cabecera tiene que establecer cuándo es necesario realizar una densitometría.

**¿Puede estar relacionada la crisis ósea con una dosis baja de enzimas?**

**Dra. GIRALDO:** Suponemos que sí, cuando se produce una crisis ósea al paciente no le llega suficiente dosis de enzimas, pero no está muy claro por qué se produce.

**En el caso de afectación aguda de huesos largos, ¿es conveniente asociar el tratamiento enzimático sustitutivo con el bifosfonato a cualquier edad?**

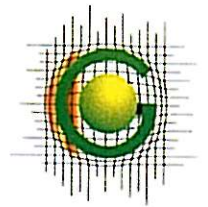
**Dra. GIRALDO:** En esta situación el bifosfonato no va a tener ningún juego.

**¿Qué síntomas mínimos son necesarios para aconsejar el inicio del tratamiento con bifosfonato?**

**Dra. GIRALDO:** La indicación de bifosfonato se da cuando hay un hueso osteoporótico. Es recomendable la prevención con otros fármacos.

**La osteoporosis en el paciente Gaucher, ¿se solapa con la osteoporosis de la población en general? ¿Hay mayor incidencia por padecer la enfermedad de Gaucher?**

**Dra. GIRALDO:** Hay mayor incidencia porque es una de las características de la enfermedad ósea en el paciente que tiene enfermedad de Gaucher.



## CARMEN MARTELL

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

# LOS ENFERMOS DE GAUCHER SOMOS PERSONAS EN ACTIVO, MUY VÁLIDAS PARA LA SOCIEDAD

**P- ¿Cuándo y con qué objetivos se fundó la Asociación Española de Enfermos y Familiares de la enfermedad de Gaucher (AEEFEG)?**

En junio de 1998 tuvo lugar en Madrid la primera Asamblea fundacional de la AEEFEG. Intentar reunir a todos los pacientes y familiares de pacientes, que en ese momento estaban diagnosticados como afectados por la enfermedad de Gaucher, constituyó el primer objetivo al fundar la asociación.

Además, aprender sobre esta enfermedad y luchar por conseguir el tratamiento adecuado para todos aquellos pacientes que en ese momento ya estaban tratándose y para aquellos que aún no lo estaban recibiendo, pudieran cuanto antes comenzar con él.

Se puede decir que en la actualidad, al menos un 75% de los pacientes diagnosticados están en contacto con la asociación.

**P.-Desde la fundación de la AEEFEG hasta ahora, ¿cuáles son los mayores logros conseguidos?**

Sobre todo, contribuir a que los pacientes se conozcan entre sí y a que aprendan cada vez mejor a conocer su enfermedad.

Para los enfermos de Gaucher es muy importante conocer la enfermedad, sobre todo en la etapa

adulto, en la que se puede enmascarar con otras patologías.

Asimismo, integrar nuestra asociación en diferentes estructuras como la Federación de Enfermedades Raras o la Alianza de Asociaciones Gaucher de Europa nos ha proporcionado la posibilidad de llegar a más personas y eliminar barreras.

**P.-En su experiencia, ¿cuáles son las principales preocupaciones de los enfermos de Gaucher?**

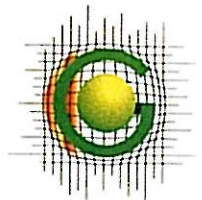
La principal preocupación de los pacientes en este momento es el tratamiento. Nuestro tratamiento tiene la fama de ser muy caro pero, en realidad, hoy por hoy no tiene que ser más costoso para la Administración que el de un enfermo oncológico o renal.

La gran lucha de la AEEFEG durante los últimos años ha sido, precisamente, que las dosis no sean recortadas porque este hecho iría en detrimento de nuestra salud. Si las dosis son recortadas se juega con la vida y la salud de los enfermos de Gaucher.

**P.-Según comentan los pacientes, ¿qué tratamiento está ofreciendo mejores resultados?**

Tal y como se definió en el documento de consenso publicado por el ADVISORY COUNCIL TO THE EUROPEAN WORKING GROUP ON GAUCHER DISEASE (EWGGD) publicado en el J. Inherit. Metab. Dis. 26 (2003) 513-526) quedó expreso que, sin olvidar que el tratamiento estándar para la enfermedad de Gaucher tipo 1 es el tratamiento enzimático sustitutivo (TES), la indicación del tratamiento oral se aplica a los pacientes sintomáticos con enfermedad leve o moderada que no pueden o no quieren recibir TES. En este sentido, el Advisory Council contempla tres supuestos:

**Con medidas de control anuales, ajustando bien las dosis y respetando los protocolos de actuación el enfermo tipo 1 puede llevar una vida normalizada sin ningún tipo de problemas**



1. Pacientes con EG tipo 1 de carácter leve o moderado que no han recibido nunca tratamiento y que no quieren o no pueden recibir TES.

2. Pacientes que han recibido ya TES y que no quieren o no pueden continuar con él.

3. Pacientes con enfermedad activa que han alcanzado la dosis máxima de TES y no tienen respuesta satisfactoria, en estos casos se considera la administración simultánea.

También el Advisory Council recomienda que el tratamiento oral sea siempre indicado para adultos y por expertos en el tratamiento de la EG y supervisado por estos.

**P.-¿Cree que necesitan también los médicos más formación e información sobre la enfermedad de Gaucher?**

Por supuesto, ya que éste es uno de los problemas con los que nos encontramos, la inexistencia de médicos especializados particularmente en la enfermedad de Gaucher. Nos suelen atender internistas, oncólogos, etc., para quienes constituimos una excepción.

**P.-¿Cuáles son las principales dificultades con las que se encuentra el enfermo de Gaucher tipo 1 para llevar una vida normal, sin restricciones?**

La dificultad mayor es el tratamiento, en estos momentos estamos en una situación de incertidumbre con respecto a este tema, ya que si el enfermo de Gaucher recibe su dosis adecuada, mejora su calidad de vida, al margen de que cada dos semanas tenga que acudir al hospital a ponerse el tratamiento, y que anualmente se tenga que realizar una revisión de su estado general, produciendo en muchas ocasiones algunas alteraciones en su vida diaria.

### La principal preocupación del enfermo de Gaucher es el tratamiento

**P.-Durante esta VII Reunión Nacional de la AEEFEG usted comentó que «a veces, los enfermos de Gaucher son como un grano de arena en el ojo», ¿a qué se refería exactamente?**

Me refería a que molestamos, a veces, a la Administración por el coste económico que supone el tratamiento.

Nuestra salud está en una balanza económica y en cuanto nuestras analíticas reflejan alguna normalidad hay médicos que tienden a rebajar las dosis de los tratamientos, presionados por la dirección de los hospitales.

### La gran lucha de la AEEFEG durante los últimos años ha sido que las dosis del tratamiento no sean recortadas, porque este hecho iría en detrimento de nuestra salud

Algunos médicos han llegado a confesar que tratar al enfermo de Gaucher «rompe» el presupuesto anual del hospital.

Es importante que los pacientes afectados por la Enfermedad de Gaucher seamos considerados como personas en activo, que trabajamos y no tenemos continuas bajas médicas. Somos personas muy válidas para la sociedad.

**P.-¿Qué medidas pueden ser impulsadas para lograr mayor atención social hacia los enfermos de Gaucher?**

Poco a poco los medios de comunicación se van haciendo eco de nuestra existencia, aunque en ocasiones se difunde una información sensacionalista que no nos ayuda.

No queremos dar pena, sino tan sólo que se nos ofrezca lo que nos corresponde.

**P.-¿Qué destacaría de la VII Reunión Nacional de la AEEFEG, celebrada en Ávila?**

Los temas científicos presentados durante la Reunión fueron seleccionados por la Asamblea de la AEEFEG, y tanto la afectación neurológica como la hipertensión o la osteoporosis son asuntos que preocupan a los enfermos de Gaucher. Las ponencias gustaron muchísimo por su claridad expositiva y novedad.

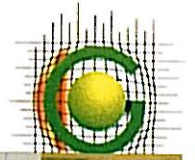
Además, en el acto de elección de la nueva directiva de la AEEFEG conseguimos implicar más a los socios: «implicándote avanzamos», como rezaba el slogan de la Reunión.

**P.-¿Para qué sirvieron los talleres de adultos, jóvenes y niños que también tuvieron lugar en dicha Reunión?**

Los talleres son el momento de nuestro encuentro donde cada grupo expone las dificultades con las que se encuentra en el día a día y también los logros que han conseguido, por otro lado es el momento que tenemos para opinar y debatir aquellos temas que más nos preocupa y cuales serían las soluciones posibles para ello, aunque a veces no las encontramos.

En el taller de adultos quedó demostrado que a los pacientes les preocupa mucho el tratamiento oral, así como las dosis en el tratamiento enzimático.





*Una imagen del taller de adultos.*

También algunos pacientes expresaron su deseo de poder seguir el tratamiento enzimático desde casa, aunque no era el parecer de la inmensa mayoría.

En el taller de los padres de niños enfermos éstos pidieron flexibilidad horaria para los niños en el colegio. Los niños que viven lejos del hospital pierden demasiadas clases.

Afortunadamente, los hospitales poco a poco permiten que los niños acudan a recibir atención médica los sábados, evitando las ausencias en la escuela.

También existen unidades infantiles en hospitales- aunque son la excepción- donde los niños hacen los deberes y disponen de una maestra mientras reciben el tratamiento.

Con respecto al taller de jóvenes, su mayor preocupación es su futuro, si podrán tener hijos, si podrán acudir a la universidad que ellos elijan, ya que al desplazarse de ciudad pueden tener problemas para que se le suministre su tratamiento, por el problema económico que hemos hablado antes, la flexibilidad horaria para asistir al hospital, etc.

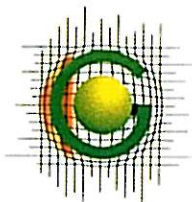
## REUNIÓN POR TALLERES

Tras el encuentro científico, los pacientes se reunieron en tres grupos distintos- adultos, jóvenes y niños- para expresar en voz alta algunas de sus inquietudes y reflejar sus impresiones sobre la jornada.

Todos coincidieron en la necesidad de impulsar más encuentros como el de Ávila para fomentar la participación de los enfermos y dar mayor difusión mediática a la enfermedad de Gaucher.

Por otra parte, muchas de las preocupaciones de los reunidos se centraron en la eficacia de los tratamientos y en las dosis prescritas por los médicos.

Los enfermos reivindicaron mayor coordinación entre los hospitales de España para «armonizar los protocolos», así como una mayor atención de todo el colectivo médico hacia la enfermedad.



## RESUMEN

# VII ENCUENTRO NACIONAL-ÁVILA

**E**n resumen, podemos decir que el VII Encuentro Nacional, ha sido un nuevo éxito. En la parte científica han participado unos importantes ponentes que nos pusieron al día en los temas tratados. En lo referente a los talleres por grupos, como, siempre fueron muy enriquecedores, en ellos pudimos conocer experiencias y el día a día con la enfermedad.

El resto de la tarde-noche fue muy agradable, tanto el paseo como la cena final, nos permitió tener un momento distendido y alegre para compartir entre todos.

Una segunda parte se realizó el domingo, en el cual realizamos, en primer lugar la Asamblea General Ordinaria donde se desarrollaron los puntos que recogía la convocatoria:

- Lectura y aprobación del acta anterior;
- Explicación del balance anual de cuentas quedando aprobado por unanimidad.
- Se informó de las actividades realizadas durante el 2004-05,
- Se tomaron los acuerdos correspondientes al próximo encuentro, donde se eligió como ciudad **Segovia** para la celebración del **VIII** encuentro, y como fecha se decidió del **20 al 22 de octubre del 2006**
- En cuanto a los temas que se valoraron para tratar en el encuentro fueron los siguientes: **Problemas auditivos y oftalmológicos en los pacientes GAUCHER. Tratamiento enzimático:** pautas y dosis adecuadas según el tipo de pacientes. **El embarazo en las paciente GAUCHER.**

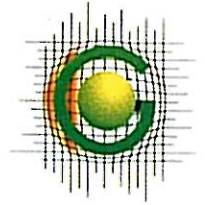
En segundo lugar se dio paso a la Asamblea General Extraordinaria cuyo único punto del orden del día fue la elección de la nueva Junta Directiva, la cual fue presentada ante la asamblea para su valoración, quedando aprobada por unanimidad. La configuración de la misma queda de la siguiente manera:

- Presidente:** José Antonio Maza Martín. (Salamanca)
- Vicepresidenta:** Consuelo Salamanca Navarro (Córdoba)
- Secretario:** Serafín Martín de Marcos (Cáceres)
- Tesorero:** José Manuel Boyero Bernal (Salamanca)
- Vocales:** Cristobalina Fernández Toledo (Cádiz)  
Carmen Rodríguez Díaz (Córdoba)  
Monset Castella Montiu (Huesca)  
Ana Rodríguez Ramos (Tarragona)  
Teresa López Fragüela (Barcelona)  
Mónica Merino Madrazo (Valladolid)  
José Espulgues Gil (Valencia)  
Francisco Javier Espulgues Gil (Valencia)

Deseamos todo lo mejor para la Nueva Junta Directiva que ha asumido el reto de continuar trabajando para conseguir nuestros objetivos.

Desde aquí les brindamos todo nuestro apoyo, sabiendo que para que esta asociación siga adelante depende del esfuerzo y del compromiso de cada uno de los asociados.

*¡NOS VEREMOS EN SEGOVIA!*

**DR. MANUEL GIRALT**

*Presidente de la Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher*

## «EL CONOCIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER POR PARTE DEL MÉDICO ES EL ELEMENTO BÁSICO PARA SU ABORDAJE»

**P.-¿Qué valoración realiza de actos como la VII Reunión Nacional de la AEEFEG?**

La valoración de actos como el Foro de Pacientes de Ávila debe ser francamente positiva. La facilitación de contactos entre los médicos expertos en la materia con otros médicos y los propios pacientes es siempre muy fructífera y ayuda enormemente a aumentar el conocimiento de los pacientes sobre su enfermedad.

**P.-¿Qué actividades y servicios proporciona la Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG), que usted preside?**

La FEETEG proporciona información y asesoramiento a los médicos que proporcionan su ayuda tanto en el diagnóstico y seguimiento como en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher. Además, realiza de forma gratuita el diagnóstico enzimático y estudio genético de los pacientes y familiares en primer grado y las determinaciones de quitotriosidasa para el control biológico del tratamiento. Por último, la FEETEG coordina el Registro Nacional de afectados y portadores y asesora a la Asociación Española de Enfermos y Familiares de la Enfermedad de Gaucher.

**P.-¿Cuáles son las principales líneas clínicas de investigación que se están desarrollando en la actualidad sobre la Enfermedad de Gaucher?**

A nivel básico, están siendo desarrolladas investigaciones sobre el mejor conocimiento de los mecanismos celulares con influencia en el distinto comportamiento de los pacientes en relación a un fenotipo concreto, así como la posible determinación de la actividad residual de la GBA.

Por otra parte, los clínicos están explorando una mejor delimitación de la enfermedad, especialmente en lo que concierne al enfermo tratado.

En lo que respecta a la terapéutica, la mejor orientación hacia un determinado fármaco y la posibilidad

de un tratamiento combinado (oral y parenteral) en determinados casos.

**P.-¿Qué consejos daría a un enfermo de Gaucher para lograr mejor calidad de vida y sobrellevar de modo más positivo la enfermedad?**

El conocimiento de la enfermedad de Gaucher por parte del médico es el elemento básico para su abordaje. Por ello debe consultarse a un experto para establecer la orientación diagnóstica (incluyendo el estudio molecular y de marcadores subrogados) y realizar la oportuna propuesta terapéutica, en la que el enfermo tiene pleno derecho a manifestar su opinión.

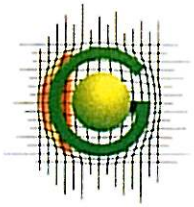
En lo concerniente a la orientación diagnóstica, debe tenerse en cuenta que el diagnóstico de la enfermedad de Gaucher tiene una serie de fases:

- 1) Orientación clínica; 2) Diagnóstico enzimático;
- 3) Diagnóstico molecular; 4) Estudio familiar; 5) Marcadores subrogados; 6) Técnicas de imagen; 7) Índices pronósticos; y 8) Orientación terapéutica (aunque no sea parte del diagnóstico, supone la orientación final del paciente).

**P.-¿Necesitan los médicos españoles más formación e información sobre la enfermedad de Gaucher?**

Nunca es suficiente el conocimiento que se tiene de un determinado proceso. A pesar de la existencia de guías clínicas y de abundante bibliografía hay que recomendar siempre el consejo del experto (información) y el estudio detallado de las guías (formación).

**Las investigaciones clínicas están explorando una mejor delimitación de la enfermedad**



**DR. E. MENGEL**

*Pediatra. Hospital Infantil  
Universidad Johannes Gutenberg  
Mainz (Alemania)*

## «LA INVESTIGACIÓN DEBE CENTRARSE EN LOS PROCESOS NEUROLÓGICOS»



**P.-¿Qué otras estrategias terapéuticas deben ser evaluadas en la teoría de reemplazamiento estrogénico?**

Las estrategias terapéuticas que necesitamos han de centrarse en el cerebro. Varias ideas en la investigación clínica en modelos animales sugieren centrar los esfuerzos en el estudio de los procesos neurológicos, que es un tema básico.

**P.-¿Quizá podrían desarrollarse en el futuro tratamientos o estrategias comunes para tratar Parkinson y enfermedad de Gaucher?**

No, yo no veo posibilidades de que esto ocurra en un futuro.

**P.-Usted habló sobre la necesidad de mayor colaboración internacional en investigación, ¿cómo ha de ser promovida esta colaboración?**

En cada país debe seguirse estrechamente la evolución de la enfermedad y disponer de datos epidemiológicos de los pacientes.

Asimismo, deben realizarse mayores esfuerzos conjuntos para profundizar en el conocimiento de la

enfermedad y coordinar la colaboración en ámbitos como la Biología básica o Genética.

**P.-¿Por qué hay tan pocos estudios epidemiológicos sobre la Enfermedad de Gaucher?**

Nosotros tenemos un Registro de pacientes con enfermedad de Gaucher, pero no contiene preguntas específicas sobre, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson en la familia. Yo espero que en los próximos años cada país pueda presentar nuevos datos sobre esta enfermedad.

**Usted dijo que los pacientes adultos en torno a los treinta años deben ser investigados especialmente en neuropatías periféricas, ¿por qué?**

En mi opinión hay una relación entre las proteínas y el alto nivel de inmunoglobulinas en anticuerpos en la sangre de los pacientes de Gaucher.

Sabemos que en los pacientes de estas edades se presentan más las neuropatías periféricas. No he visto nunca en un enfermo de Gaucher niño o joven neuropatía periférica.

**Espero que en los próximos años  
cada país pueda presentar  
nuevos datos sobre la  
enfermedad de Gaucher**



Colabora

genzyme