

Casos Clínicos.  
Sesión 1.

**Moderador:**

Dr. Fco. Cabadés O'Callaghan  
*Jefe de Servicio. Medicina Interna.  
Hospital de Vinaroz (Castellón).*

PRIMER FORO  
LEVANTINO SOBRE LA  
**ENFERMEDAD  
DE GAUCHER**

**7 de Noviembre de 2008**

Secciones de Medicina Interna y Hematología  
Hospital Verge dels Liris. Alcoy (Alicante)



Ponentes:

**Dr. Vicente Giner Galvañ.**

*Medicina Interna.*

*Hospital Verge dels Lliris.*

*Alcoy (Alicante).*

**Dr. José Hueso García.**

*Hematología.*

*Hospital Verge dels Lliris..*

*Alcoy (Alicante).*

**Dra. Margarita Blanes Company.**

*Hematología.*

*Hospital General Virgen de la Salud.*

*Elda (Alicante).*

**Dra. Cristina Gil Cortés.**

*Hematología.*

*Hospital San Vicente del Raspeig.*

*(Alicante).*

**Dr. Venancio Conesa García.**

*Hematología.*

*Hospital General Universitario.*

*Elche (Alicante).*

PRIMER FORO  
LEVANTINO SOBRE LA  
**ENFERMEDAD  
DE GAUCHER**

**7 de Noviembre de 2008**

Secciones de Medicina Interna y Hematología  
Hospital Verge dels Lliris. Alcoy (Alicante)

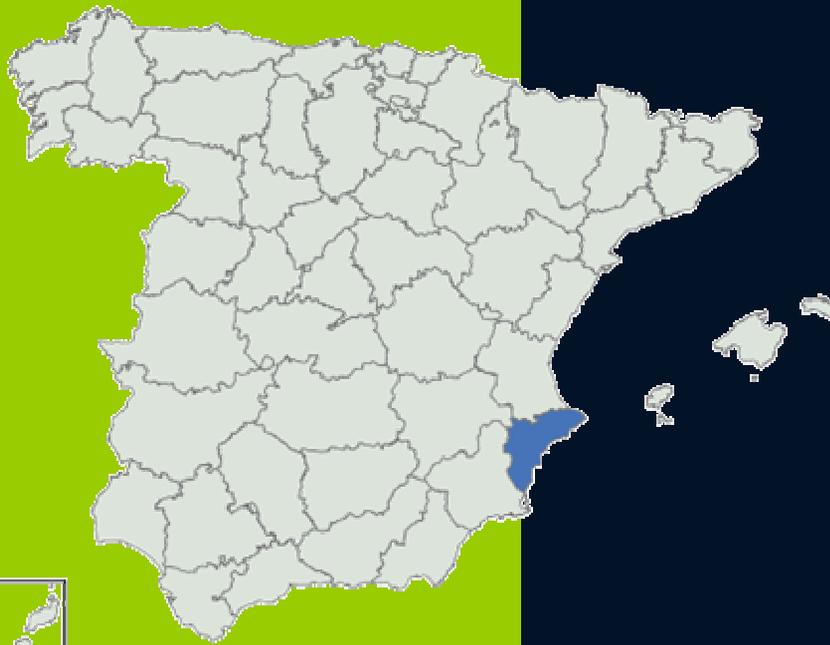


Alicante

PRIMER FORO  
LEVANTINO SOBRE LA  
**ENFERMEDAD  
DE GAUCHER**

7 de Noviembre de 2008

Secciones de Medicina Interna y Hematología  
Hospital Verge dels Liris. Alcoy (Alicante)



# Experiencia en el manejo de dos hermanos con Enfermedad de Gaucher.



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

**Dr. Vicente Giner Galvañ.**

**Dr. Manuel Arenas.**

**Dr. Juan Fernández.**

Sección de Medicina Interna.

Hospital Verge dels Liris.

Alcoi (Alacant).

[giner\\_vicgal@gva.es](mailto:giner_vicgal@gva.es)

# Paciente 1



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

- Varón de 47 años de edad.
- Fumador de 1 paquete/día (unos 20 años/paquete).
- No antecedentes familiares de interés (salvo hermana con EdG).
- No antecedentes personales de interés.

# Paciente 1



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

● Enero de 1986: **Pancitopenia** a estudio:

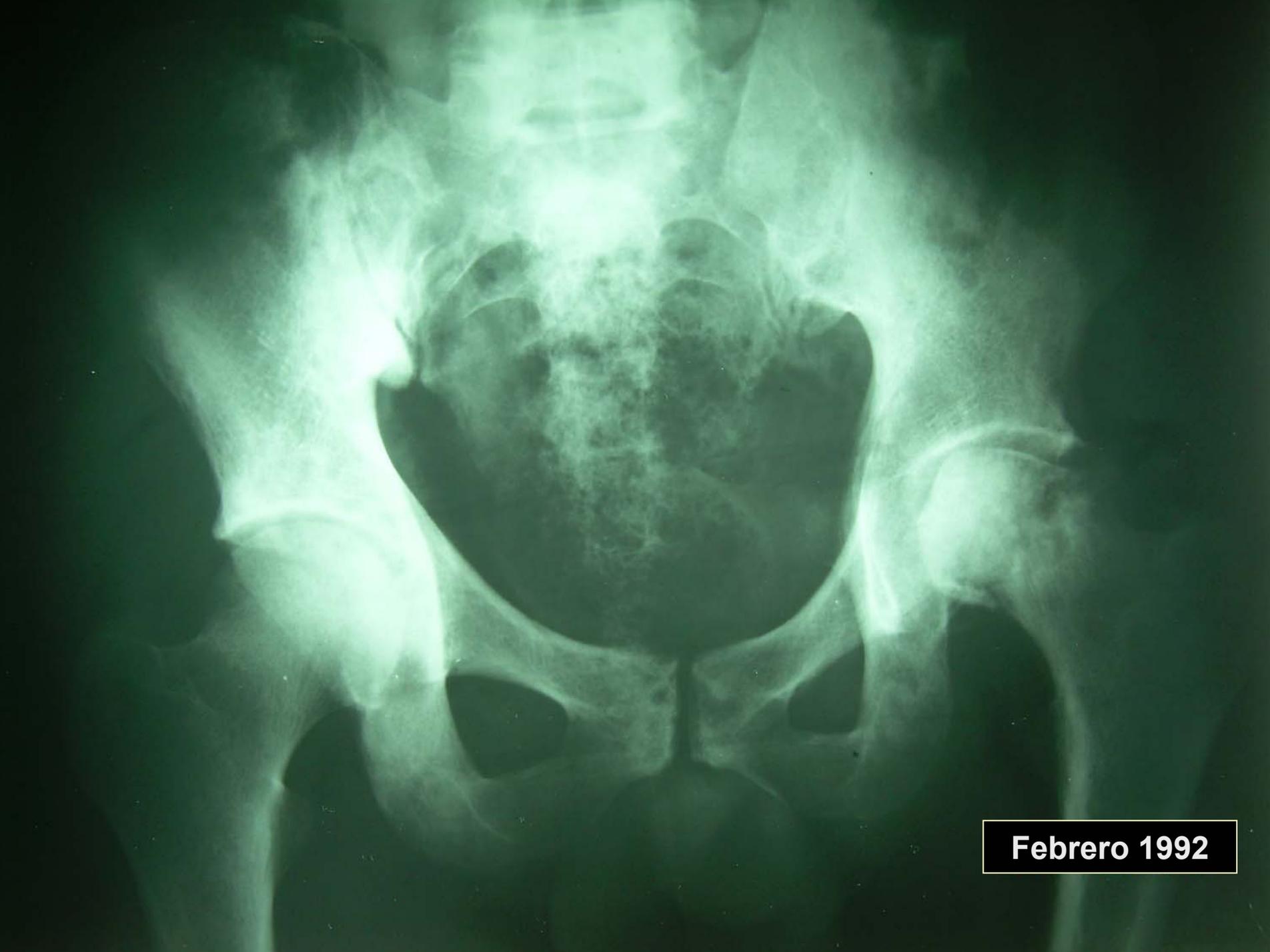
- Ecografía abdomen: **Hepatomegalia** con signos de hepatopatía crónica. **Esplenomegalia**. Hipertensión portal.
- Seriada ósea: **Matraz de Eldenmeyer** en ambos fémures.
- Biopsia hepática ciega: **Células de Gaucher**.
- Aspirado de médula ósea: **Células de Gaucher**.

# Paciente 1



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

- **Marzo 1988:** **Esplenectomía** (3 Kg) con recuperación hemoperiferia.
- **1992:** **Necrosis aséptica de cabeza femoral izquierda** con colocación de **prótesis** completa de cadera.
- **1994:** Sustitución de prótesis de cadera por inestabilidad.
- **En 1999:** Vacunas neumococo.
- **Dic 1999:** Ecografía abdomen: **hepatomegalia** sin parámetros analíticos de disfunción.
- **Mar 2000:** Radiografía simple caderas y RM: Diáfisis en **matraz de Eldenmeyer** bilateral, esclerosis de ilíaco izquierdo y sacroilíaca con pérdida de interlínea articular.  
Cadera derecha con esclerosis acetabular aunque mantiene interlínea articular. **Sacroilíaca derecha con esclerosis de bordes y erosiones sugestivas de afectación por EdG.**  
**Infartos óseos en ambas pelvis.**



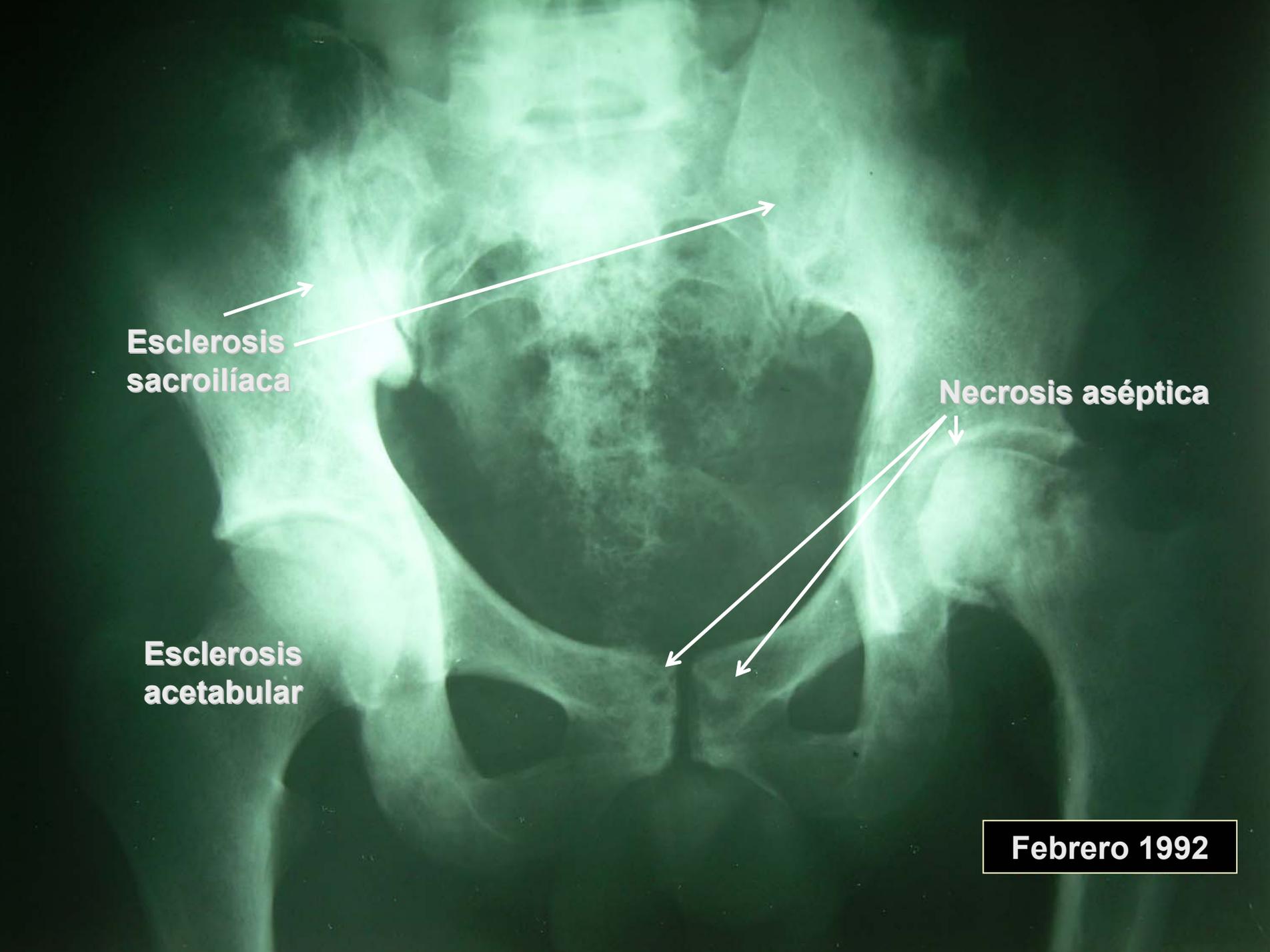
**Febrero 1992**

**Esclerosis  
sacroilíaca**

**Esclerosis  
acetabular**

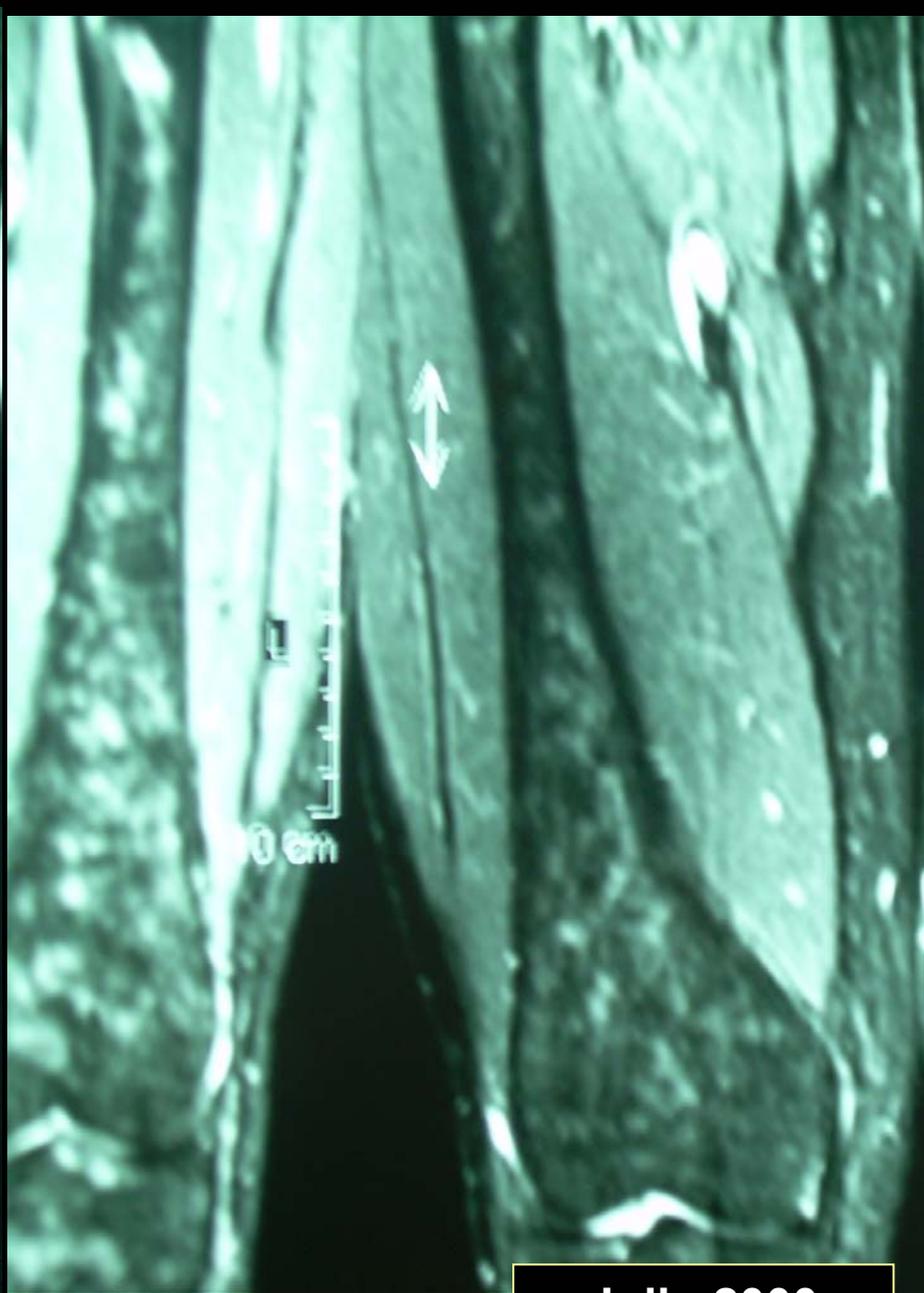
**Necrosis aséptica**

**Febrero 1992**



JCS = BAUCHER  
88191  
17-8-92  
PTC 1<sup>aria</sup>

Agosto 1992



Diáfisis femoral en Matraz de Eldenmeyer

Julio 2000

# Paciente 1



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

● Nov 1999 (**trece años tras el Dx**):

Estudio genético:

(N370S, L444P, D409H, del55pb):  
**Heterocigoto N370S / L444P**

Estudio enzimático:

Hexosaminidasa (HXS) total 45 nmol/min/ml (control 30).  
HXS A 87%, B 13%.

**B Glucocerebrosidasa. No determinada.**

Quitotriosidasa (Qt) 765 nmol/h/ml (control 24).

# Paciente 1



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

● Nov 1999 (**trece años tras el Dx**):

Estudio genético:

(N370S, L444P, D409H, del55pb):  
**Heterocigoto N370S / L444P**

Estudio enzimático:

**Hexosaminidasa (HXS) total 45 nmol/min/ml (control 30).**  
HXS A 87%, B 13%.

**B Glucocerebrosidasa. No determinada.**  
Quitotriosidasa (Qt) 765 nmol/h/ml (control 24).



Determinada en Dic 2006:  
**33% de actividad**  
(Tratdo con Cerezyme®)

# Paciente 1



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

- **Mar 2000:** Inicia **Cerezyme<sup>®</sup> 4.000 UI/15 días.**
- **Oct 2000:** **Cerezyme<sup>®</sup> 3.200 UI** (16 viales)/15días.  
Unas **30 U/Kg** peso (Peso en Nov 2006 107 Kg).  
Que mantiene hasta la fecha.



# Paciente 1



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

- **Mar 2000:** Inicia **Cerezyme® 4.000 UI/15 días.**
- **Oct 2000:** **Cerezyme® 3.200 UI** (16 viales)/15días.  
Unas 30 U/Kg peso (Peso en Nov 2006 107 Kg).  
Que mantiene hasta la fecha.
- **Nov 2000:** HXs total 35,1. Qt 473 nmol/h/ml .
- **Sep 2002:** HXs total 20,1. Qt 128 nmol/h/ml.
- **Nov 2002:** HXs total 24,17. Qt 120 nmol/h/ml (rango control).



# Paciente 1



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

- **Mar 2000:** Inicia **Cerezyme® 4.000 UI/15 días.**
- **Oct 2000:** **Cerezyme® 3.200 UI** (16 viales)/15días.  
Unas 30 U/Kg peso (Peso en Nov 2006 107 Kg).  
Que mantiene hasta la fecha.
- **Nov 2000:** **HXs total 35,1.** Qt 473 nmol/h/ml .
- **Sep 2002:** **HXs total 20,1.** Qt 128 nmol/h/ml.
- **Nov 2002:** **HXs total 24,17.** Qt 120 nmol/h/ml (rango control).



# Paciente 1



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

*Evolució analítica: Quitotriosidasa (I).*

**Nov 1999:** Quitotriosidasa (**Qt**) **765 nmol/ml/h (control 24).**

**Mar 2000:** Inicia **Cerezyme 4.000 UI/15 días.**

**Oct 2000:** **Cerezyme 3.200 UI** (16 viales)/15días. Equivale a unos 30 U/Kg peso (Peso en Nov 2006 107 Kg).

**Nov 2000:** HXs total 35,1. **Qt 473 nmol/ml/h .**

**Sep 2002:** HXs total 20,1. **Qt 128 nmol/ml/h .**

**Nov 2002:** HXs total 24,17. **Qt 120 nmol/ml/h (rango control).**

# Paciente 1



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

## *Evolució analítica: Quitotriosidasa (II).*

**Abr 2003:** HXs total 39,4. **Qt 191,0 nmol/ml/h.**  
Valorar portador de **duplicación gen de Qt** que disminuye actividad.



**Sep 2003:** HXs total 31,3. **Qt 95,60 nmol/ml/h.**  
**Qt en este paciente no parece útil** con la técnica aplicada para seguimiento.



**Dcbre 2006:** **Qt 19 nmol/ml/h.**

**Oct 2007:** **Qt 10 nmol/ml/h.**

**Oct 2008:** **Qt 21 nmol/ml/h.**



# Paciente 1



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

## *Evolució analítica: Quitotriosidasa (II).*



**Abr 2003:** HXs total 39,4. **Qt 191,0 nmol/ml/h.**  
Valorar portador de **duplicación gen de Qt** que disminuye actividad.



**Sep 2003:** HXs total 31,3. **Qt 95,60 nmol/ml/h.**  
**Qt en este paciente no parece útil** con la técnica aplicada para seguimiento.



**Dcbre 2006:** **Qt 19 nmol/ml/h.**



**Oct 2007:** **Qt 10 nmol/ml/h.**

**Oct 2008:** **Qt 21 nmol/ml/h.**



# Paciente 1



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

Marzo 2000 Cerezyme 3.200 U/15 días.

- En 2001: *Toilette* de **prótesis infectada** con numerosos trayectos fistulosos. Cultivos positivos para *Acinetobacter Baumanii*.
- Jun 2001: **Recambio de prótesis** en Hospital La Fe de Valencia.

# Paciente 1



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

*Marzo 2000 Cerezyme 3.200 U/15 días.*

- **Feb 2002:** Ecografía abdominal con **hígado esteatósico de tamaño normal sin signos de HTP.**
- **Jun 2004:** Ecografía hepática normal.
- **Dic 2004:** Ecocardiograma normal.
- **May 2005:** **Radiografía simple de fémur y tibias sin alteraciones.**
- **Nov 2006:** Ecocardiograma sin alteraciones.
- **Dic 2006:** **Densitometría ósea** sin alteraciones.  
Seriada ósea: Dudosa sacroileítis derecha y esclerosis acetabular derecha.



# Paciente 1. Evolució.

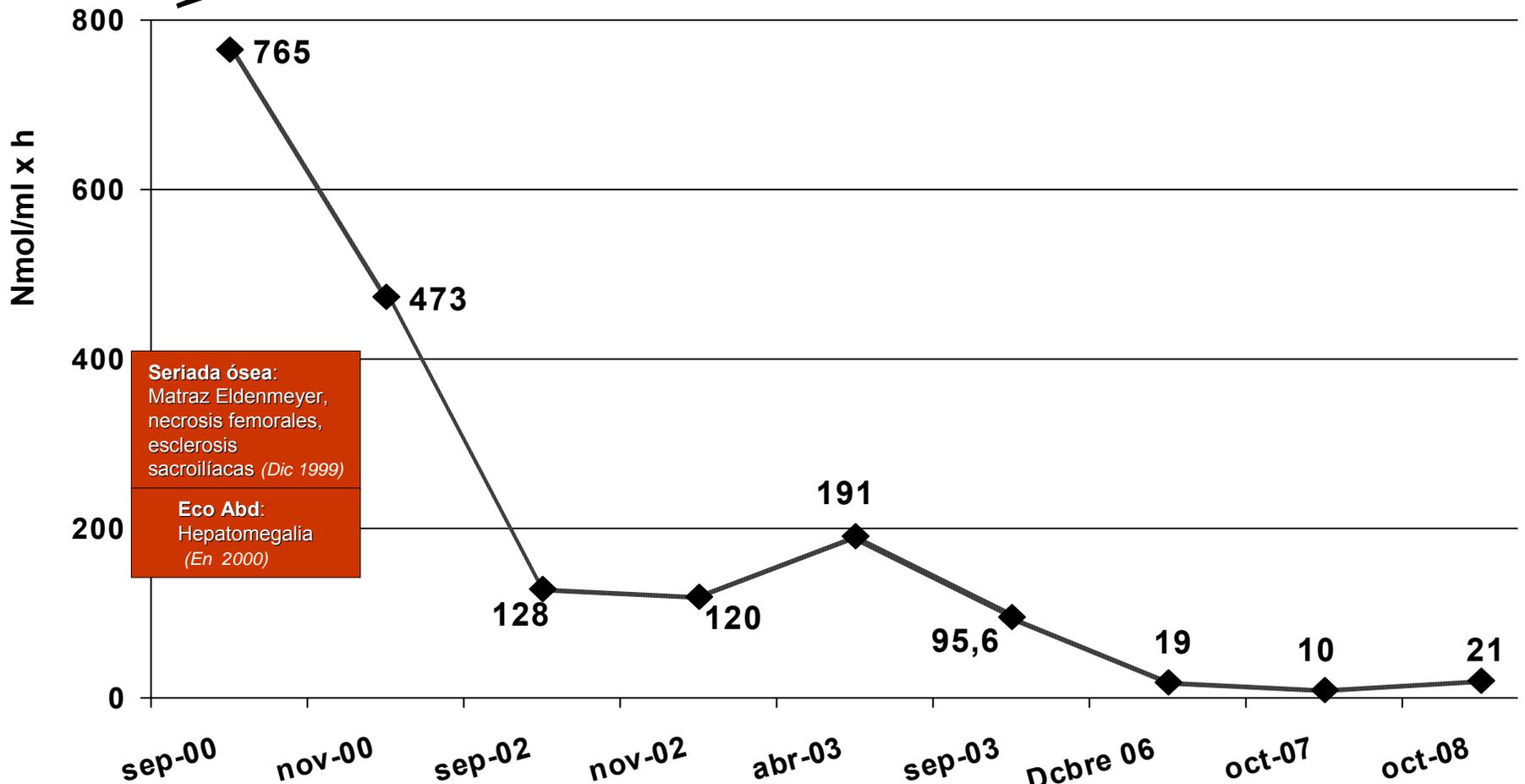


Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

**Cerezyme®** (U/15 días) **4.000**

**16 viales: 3.200 (aprox. 30 U/Kg)**

14 años tras Dx



**Seriada ósea:**  
Matraz Eldenmeyer,  
necrosis femorales,  
esclerosis  
sacroilíacas (Dic 1999)

**Eco Abd:**  
Hepatomegalia  
(En 2000)

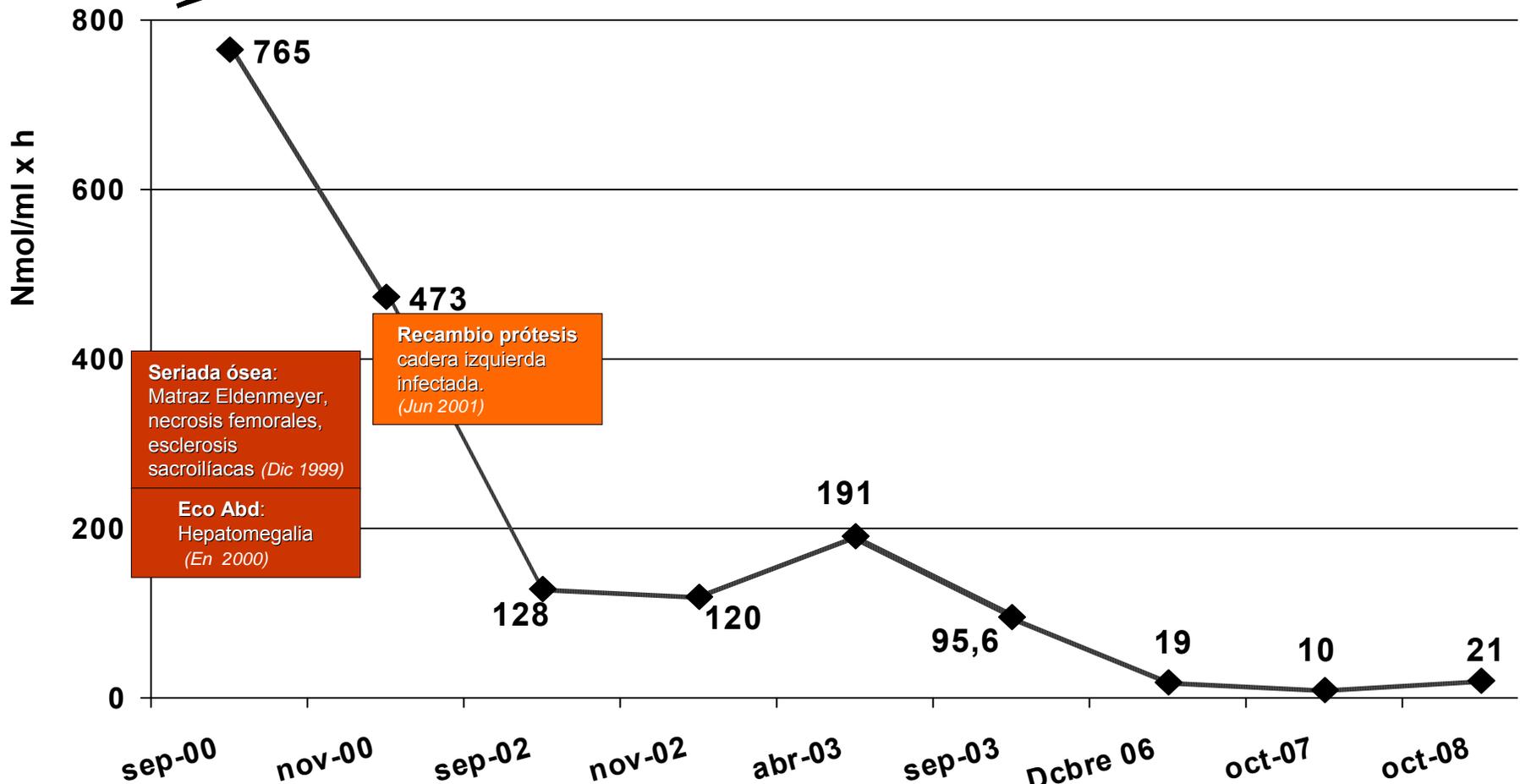
# Paciente 1. Evolució.



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

**Cerezyme®** (U/15 días) **4.000**

16 viales: **3.200** (aprox. 30 U/Kg)



# Paciente 1. Evolución.

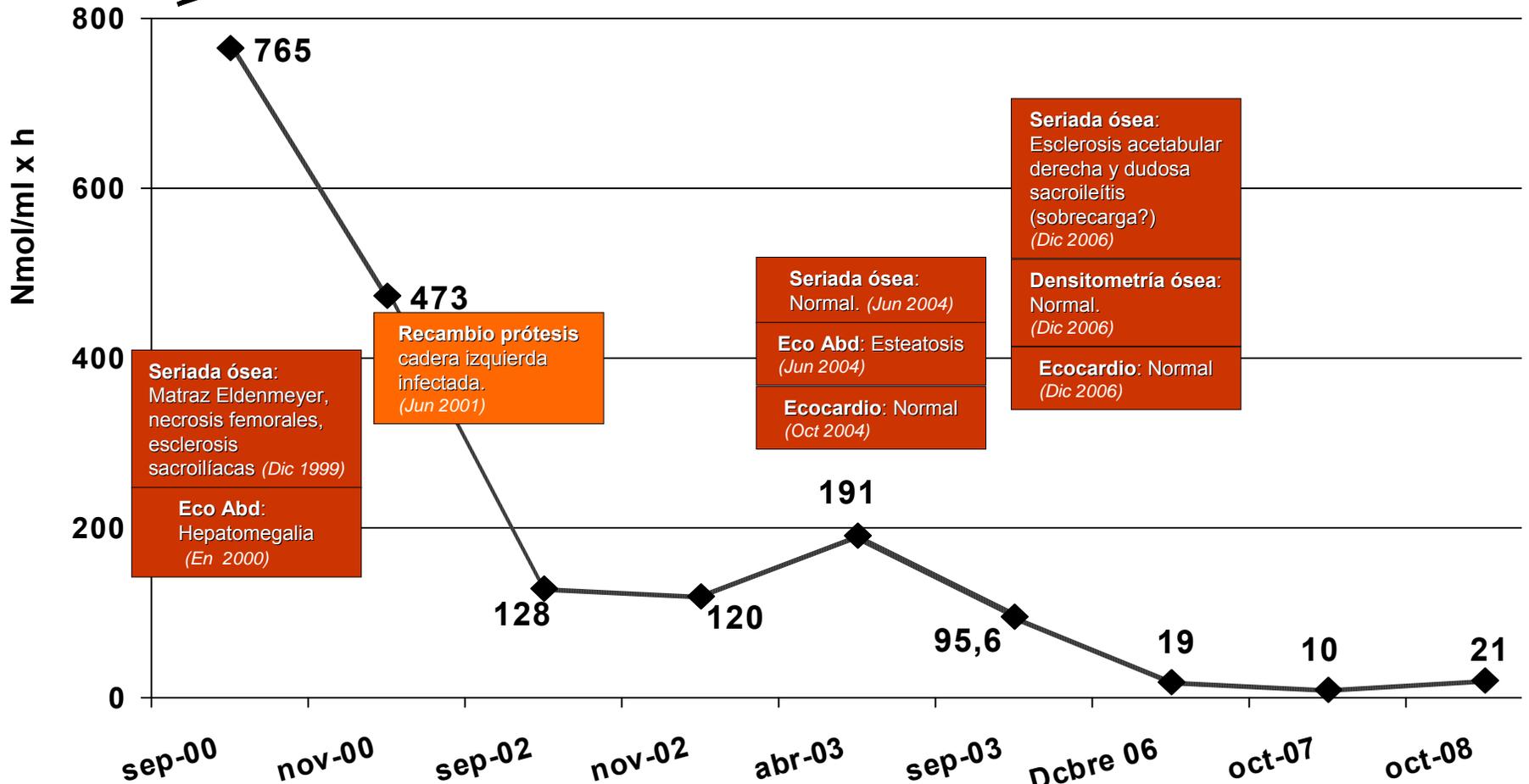


Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Llíris.  
Alcoi.

**Cerezyme®** (U/15 días) **4.000**

**16 viales: 3.200 (aprox. 30 U/Kg)**

14 años tras Dx



# Paciente 2



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

- 🌀 Mujer de 42 años de edad.
- 🌀 Colectectomía por cólicos biliares simples en 1992.
- 🌀 **Déficit selectivo IgA** diagnosticado a raíz de epigastralgia con estudio de inmunidad celular normal y detección de G Lamblia con hipertrofia mucosa ID reactiva. No infecciones de repetición. Nunca ha recibido tratamiento con gammaglobulinas ev.

# Paciente 2



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

- Ⓢ 1986: **Trombopenia** con **AMO con Céls de Gaucher**.  
Radiografía simple: **Huesos largos EEl en matraz de Eldenmeyer**.
- Ⓢ 1994: Radiografía simple con deformidad del extremo distal de ambos fémures con ensanchamiento medular y adelgazamiento cortical.
- Ⓢ 1992: **Esplenectomía** (640 g de peso y diámetro máximo 23 cm) **y biopsia hepática** con infiltración por Céls de Gaucher.  
Normalización posterior de plaquetas (previas alrededor de 60.000).
- Ⓢ 1999: Vacunación Neumococo, Meningococo, Hemófilus, Tétanos, Tosferina.

# Paciente 2



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

@ Nov 1999 (Trece años tras el diagnóstico):

## Estudio genético:

(N370S, L444P, D409H, del55pb): Heterocigota  
compuesta **N370S / L444P**, **hijo portador sano N370S**.

## Estudio enzimático:

Hexosaminidasa total 95790.

**B Glucocerebrosidasa 83** (elevados en términos  
absolutos y descendidos respecto a familiares sanos).

# Paciente 2



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

@ Nov 1999 (Trece años tras el diagnóstico):

## Estudio genético:

(N370S, L444P, D409H, del55pb): Heterocigota  
compuesta **N370S / L444P**, **hijo portador sano N370S**.

## Estudio enzimático:

**Hexosaminidasa total 95790.**

**B Glucocerebrosidasa 83** (elevados en términos  
absolutos y descendidos respecto a familiares sanos).



# Paciente 2



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

@ 2001: Vacuna antineumococo.

@ Agosto 2001: **RM cadera y tercio superior de fémures** con **infiltración medular.**

@ Agosto 2002: Hexosaminidasa total 31,7. Quitotriosidasa 1913.

@ Junio 2002: **RM columna lumbar, pelvis y fémures proximales** con sustitución de celularidad normal por **acúmulo de glucocerebrósido.**

@ Jun 2003: Hexosaminidasa total (HXs) 21,8. Quitotriosidasa (Qt) 1435.

# Paciente 2



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

@ Jun 2003: Inicio Cerezyme® 2400 UI (12 viales) / 15 días. Dosis aproximada de **38 U/Kg peso** (Peso en Nov 2006 63 Kg).

Diecisiete años tras diagnóstico inicial

Cuatro años tras evidencia de afectación ósea por RM y Qt elevada

# Paciente 2



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

## *Evolució analítica: Quitotriosidasa (I).*

**Oct 2003:** HXs total 13,46. **Qt 1674 nmol/ml/h.**

.

**Abr 2004:** HXs total 25,6. **Qt 212 nmol/ml/h.**

**Dcbre 2004:** HXs total 23,2. **Qt 39,10 nmol/ml/h .** Rango control.

**Jun 2005:** HXs total 25,7. **Qt 28,7 nmol/ml/h.** Rango control.

**Dic 2006:** **7 nmol/ml/h.**

**Oct 2007:** **11 nmol/ml/h.**

**Oct 2008:** **12 nmol/ml/h.**

.

# Paciente 2



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

## *Evolució analítica: Quitotriosidasa (I).*

Oct 2003: **HXs total 13,46. Qt 1674 nmol/ml/h.**

.

Abr 2004: **HXs total 25,6. Qt 212 nmol/ml/h.**



Dcbre 2004: **HXs total 23,2. Qt 39,10 nmol/ml/h .** Rango control.

Jun 2005: **HXs total 25,7. Qt 28,7 nmol/ml/h.** Rango control.

Dic 2006: **7 nmol/ml/h.**

Oct 2007: **11 nmol/ml/h.**

Oct 2008: **12 nmol/ml/h.**

.



# Paciente 2



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

## *Evolució analítica: Quitotriosidasa (I).*



Oct 2003: HXs total 13,46. **Qt 1674 nmol/ml/h.**

Abr 2004: HXs total 25,6. **Qt 212 nmol/ml/h.**

Dcbre 2004: HXs total 23,2. **Qt 39,10 nmol/ml/h .** Rango control.

Jun 2005: HXs total 25,7. **Qt 28,7 nmol/ml/h.** Rango control.



Dic 2006: **7 nmol/ml/h.**

Oct 2007: **11 nmol/ml/h.**

Oct 2008: **12 nmol/ml/h.**



# Paciente 2



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

@ Jun 2004: **RM** pelvis y columna lumbar: Normal.

@ Oct 2004: **Ecografía hepática normal.**

@ Jun 2005: Ecocardio normal.

@ Jun 2006: **RM** con tenue hipointensidad de señal difusa de médula de caderas, pelvis, fémures y columna lumbar. Sugiere **infiltración por EdG.**

@ Dic 2006: **Seriada ósea** con Ligeramente **abombamiento y disminución cortical de tercio distal de ambos fémures.**

@ En 2007: Densitometría ósea normal. TAC con **hepatomegalia izquierda.**

@ Feb 2007: **RM** con tenue hipointensidad de señal difusa de médula de caderas, pelvis, fémures y columna lumbar. Sugiere **infiltración por EdG.**

# Paciente 2



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

@ Jun 2004: **RM** pelvis y columna lumbar: Normal.

@ Oct 2004: Ecografía hepática normal.

@ Jun 2005: Ecocardiograma normal.

@ Jun 2006: **RM** con tenue hipointensidad de señal difusa de médula de caderas, pelvis, fémures y columna lumbar. Sugiere **infiltración por EG**.

@ Dic 2006: **Seriada ósea** con Ligeramente **abombamiento y disminución cortical de tercio distal de ambos fémures**.

@ En 2007: Densitometría ósea normal. TAC con **hepatomegalia izquierda**.

@ Feb 2007: **RM** con tenue hipointensidad de señal difusa de médula de caderas, pelvis, fémures y columna lumbar. Sugiere **infiltración por EG**.

# Paciente 2



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

@ Jun 2007: **Gonalgia bilateral de perfil mecánico.**

Acude a Urgencias y es valorada por Traumatología, que lo atribuye a **patología de menisco** y pauta analgesia.

A pesar de Qt normal, la existencia de dolor óseo más infiltración leve global por RM y presencia de hepatomegalia en TAC de control **se decide incrementar dosis de Cerezyme® (de 12 a 13 viales). Peso 63 Kg.**

Desaparecen síntomas.

Pdte RM control.

# Paciente 2. Evolución.

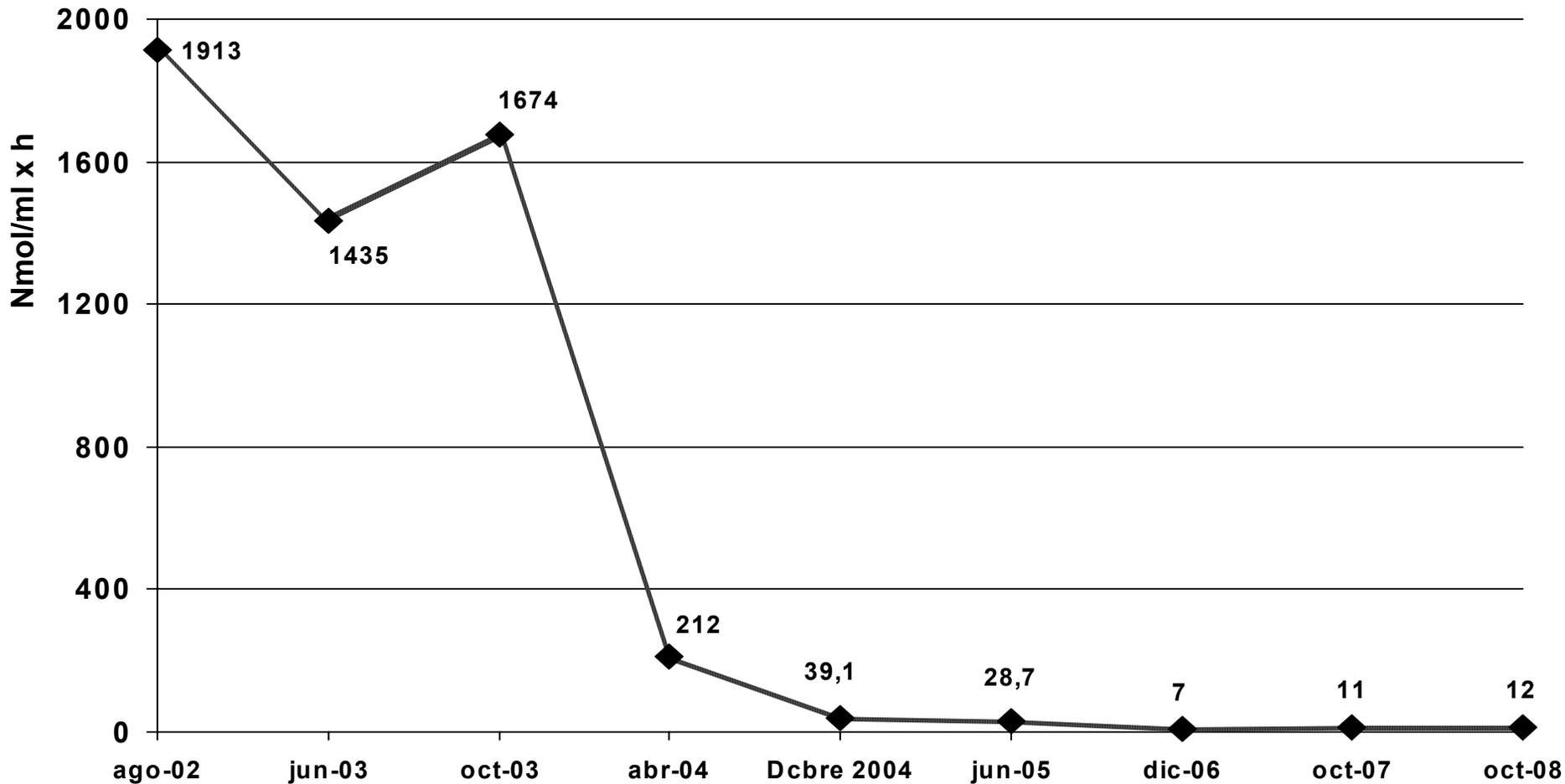


Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

Cerezyme®  
(U/15 días)

17 años tras Dx

12 viales: **2.400** (aprox 38 U/Kg)



# Paciente 2. Evolución.

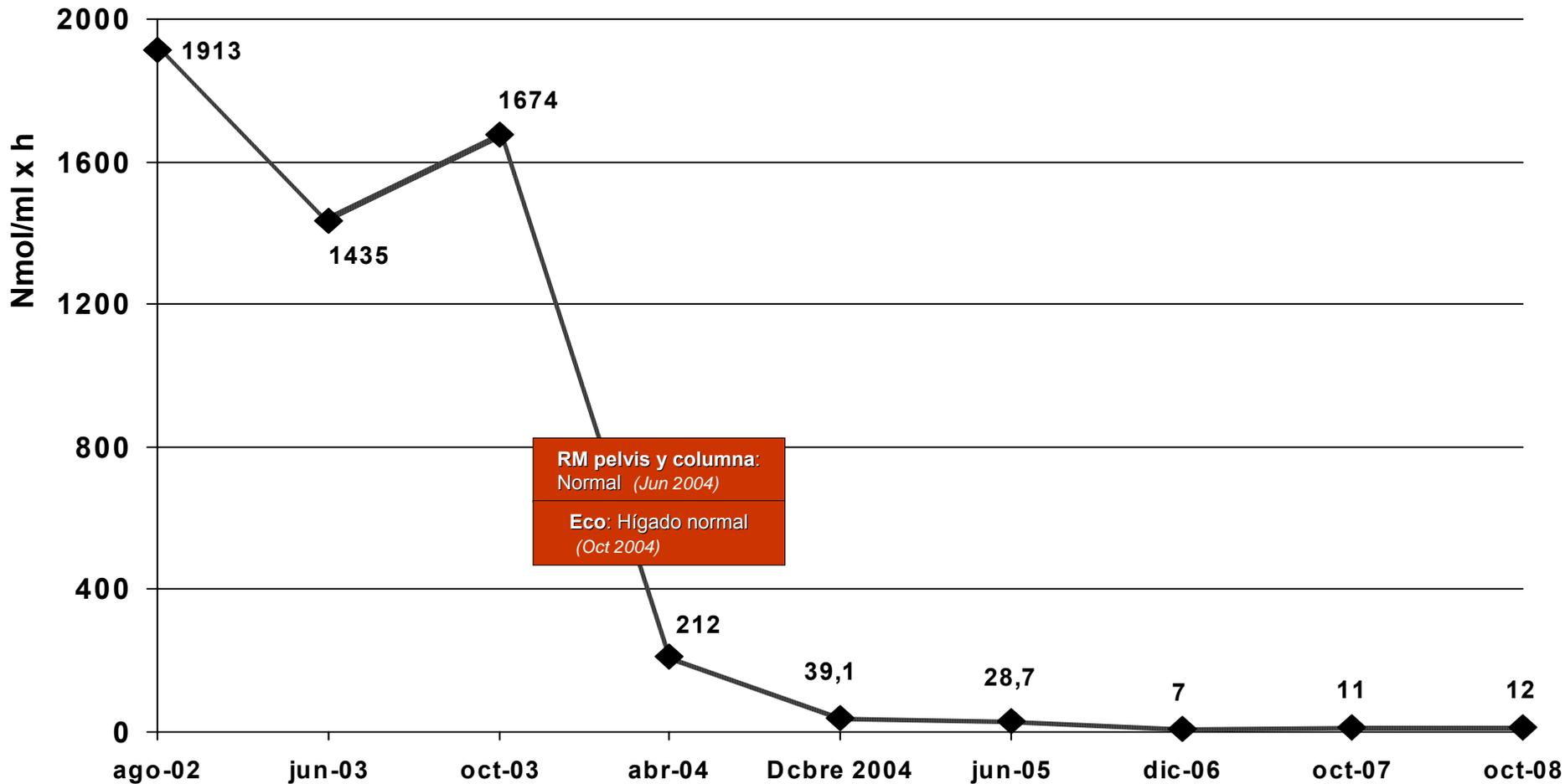


Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

Cerezyme®  
(U/15 días)

17 años tras Dx

12 viales: **2.400** (aprox 38 U/Kg)



# Paciente 2. Evolución.

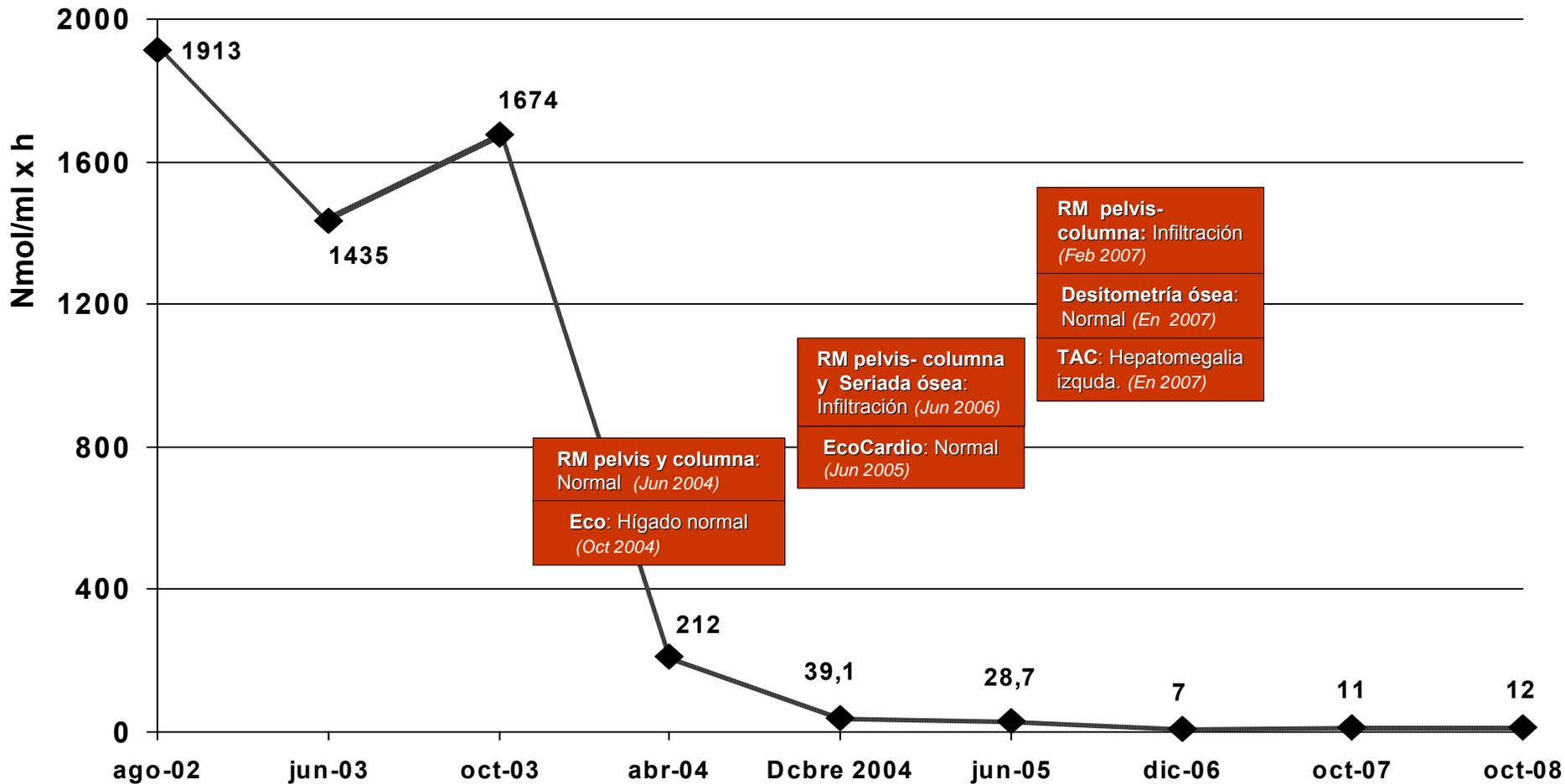


Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

Cerezyme®  
(U/15 días)

17 años tras Dx

12 viales: **2.400** (aprox 38 U/Kg)



# Paciente 2. Evolución.



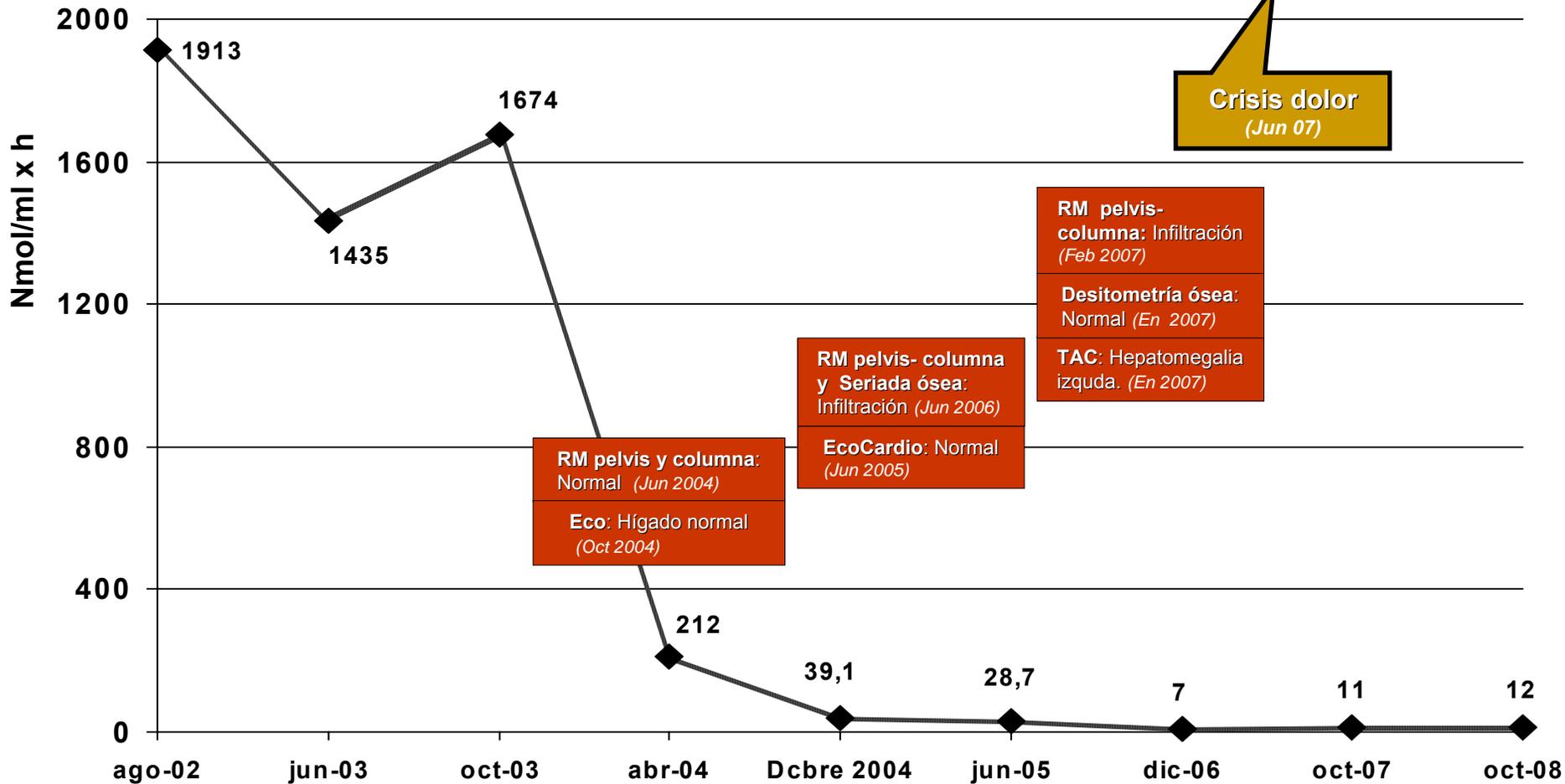
Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.

**Cerezyme®**  
(U/15 días)

17 años tras Dx

12 viales: **2.400** (aprox 38 U/Kg)

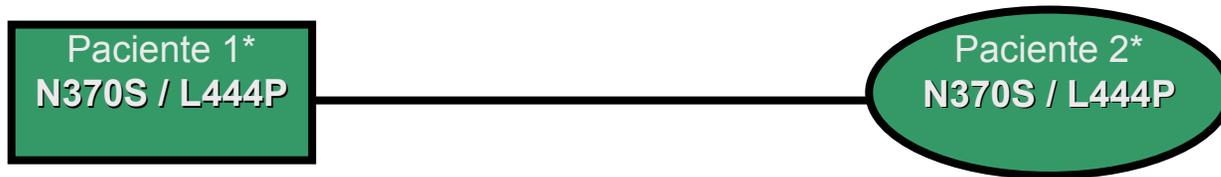
13 viales: **2.600**  
(aprox 38 U/Kg)



# Genética



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.



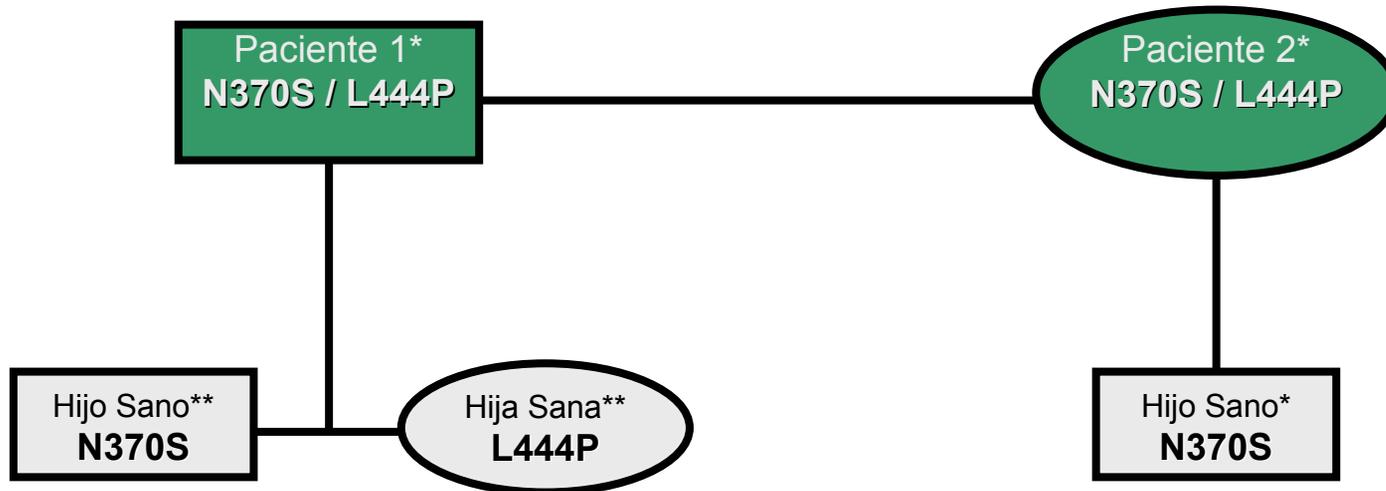
\*\*Mutaciones analizadas gen GBA: N370S, L444P, D409H, del55pb, N188S, E326K, D409H, G377S.

\* Mutaciones analizadas gen GBA: N370S, L444P, D409H, del55pb.

# Genética



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.



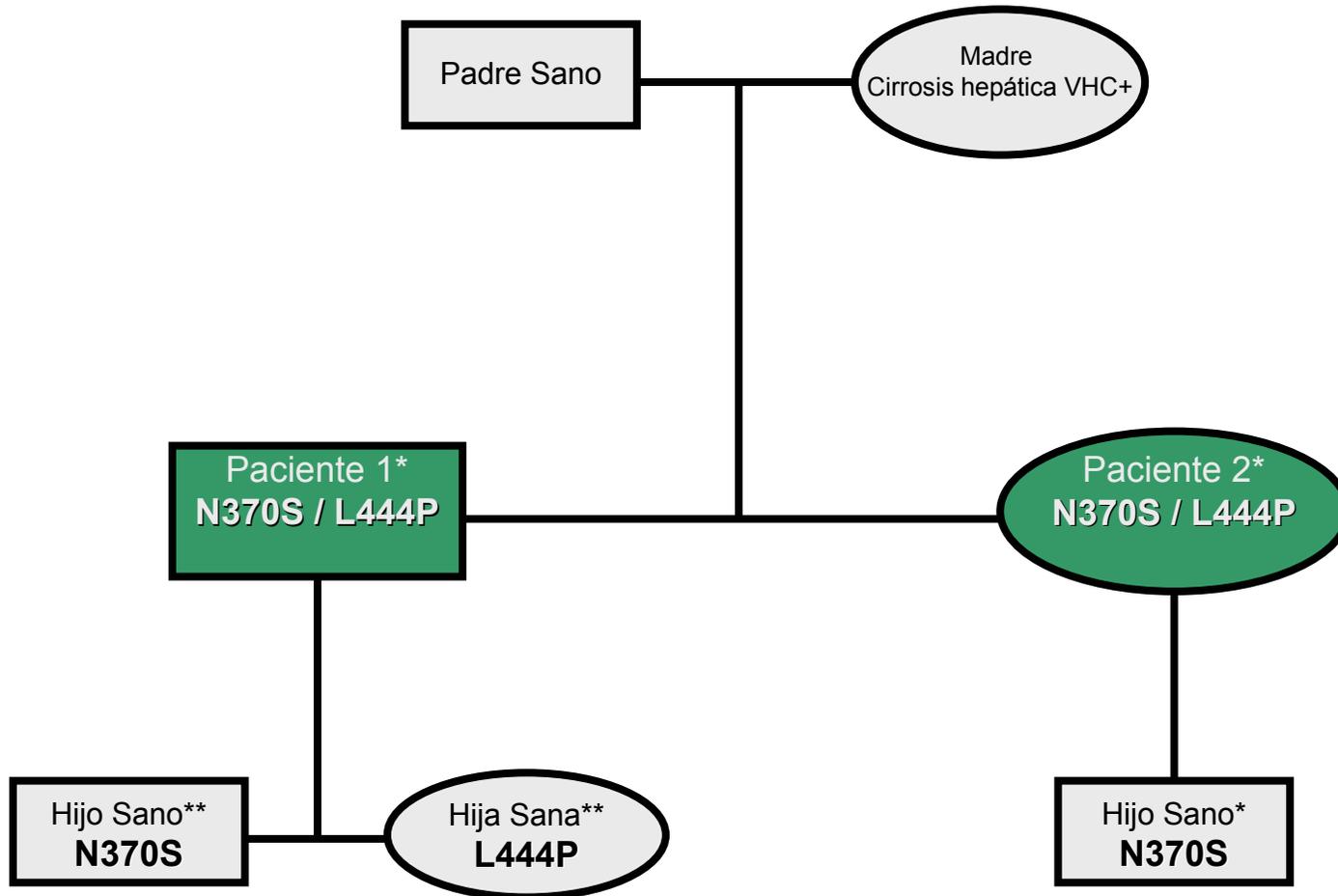
\*\*Mutaciones analizadas gen GBA: N370S, L444P, D409H, del55pb, N188S, E326K, D409H, G377S.

\* Mutaciones analizadas gen GBA: N370S, L444P, D409H, del55pb.

# Genética



Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.



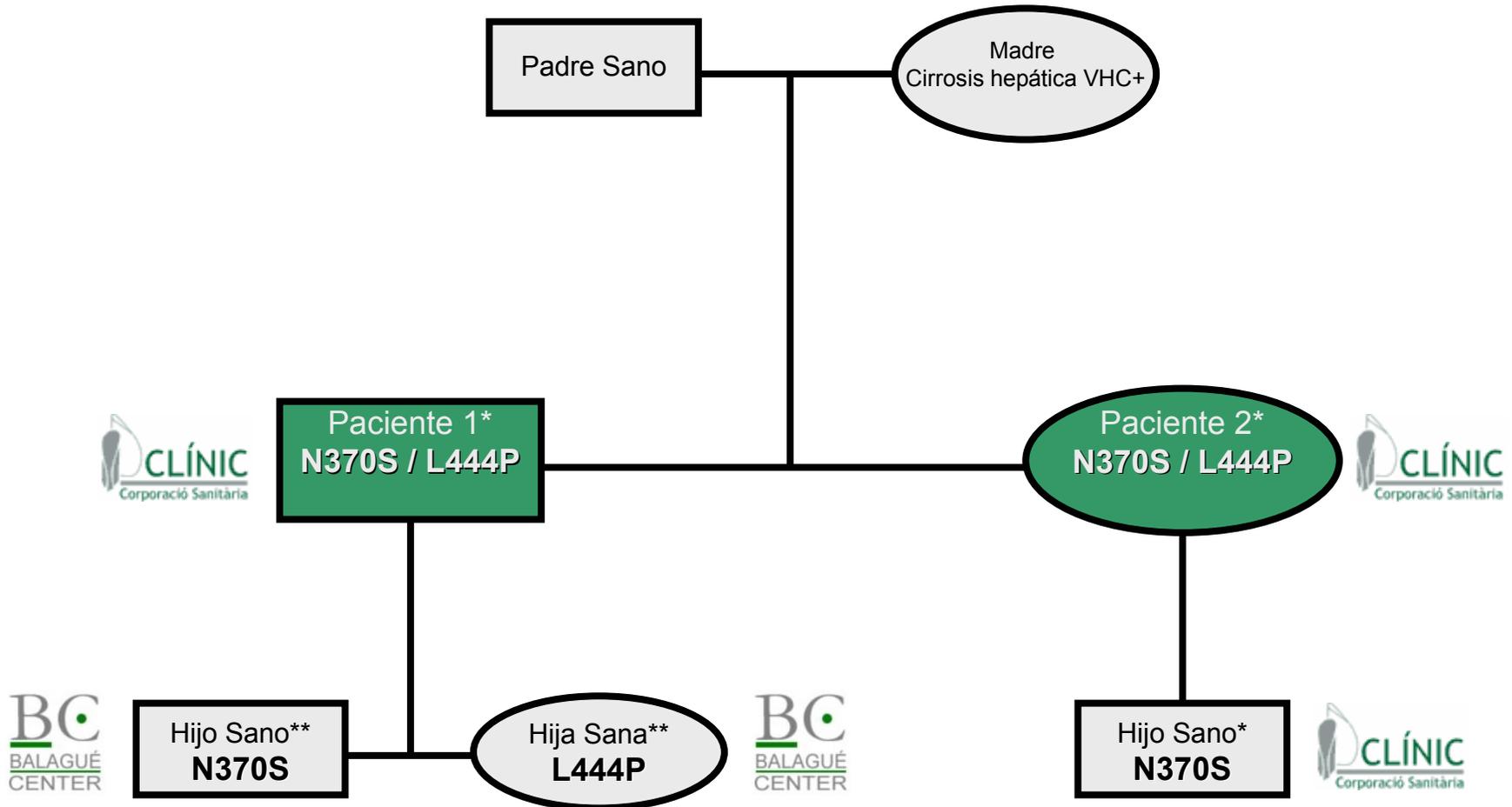
\*\*Mutaciones analizadas gen GBA: N370S, L444P, D409H, del55pb, N188S, E326K, D409H, G377S.

\* Mutaciones analizadas gen GBA: N370S, L444P, D409H, del55pb.

# Genética



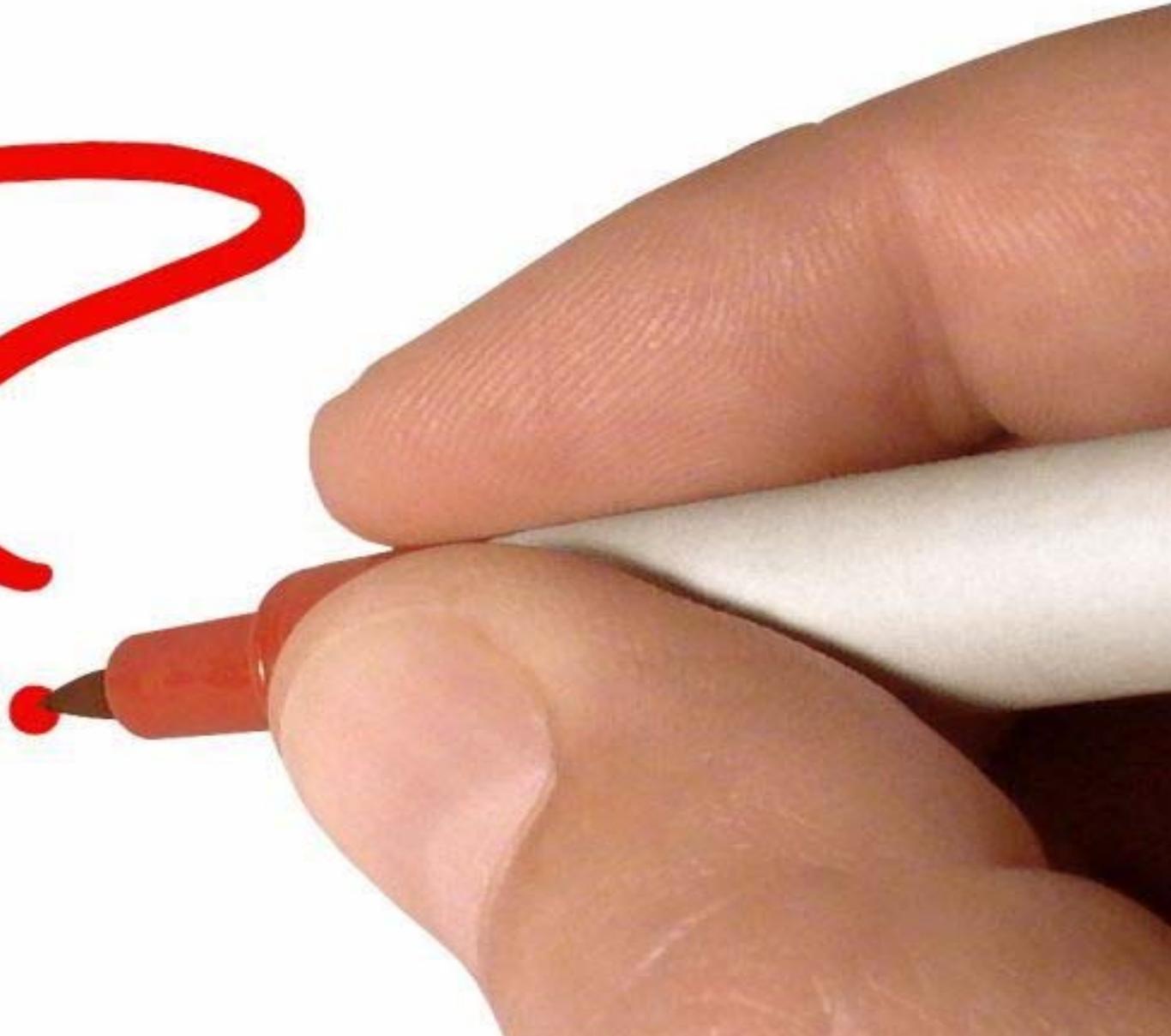
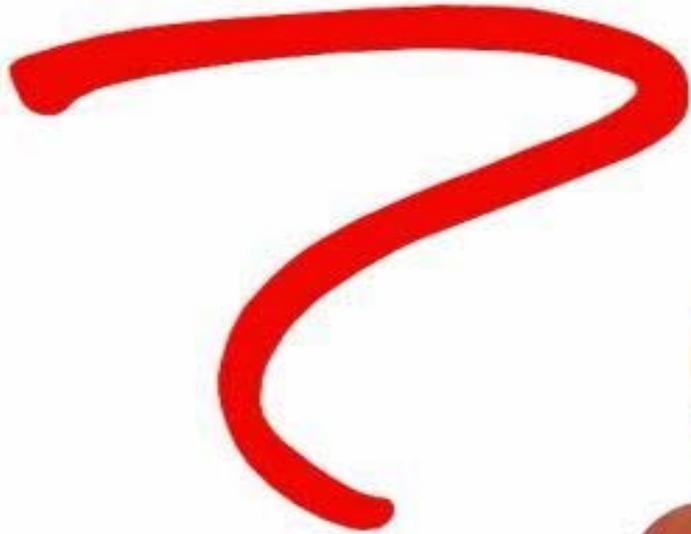
Secció de Medicina Interna  
Hospital Verge dels Liris.  
Alcoi.



\*\*Mutaciones analizadas gen GBA: N370S, L444P, D409H, del55pb, N188S, E326K, D409H, G377S.

\* Mutaciones analizadas gen GBA: N370S, L444P, D409H, del55pb.

# Cuestiones



# Cuestiones

1.- Cómo monitorizar evolución ósea en paciente portador de prótesis de cadera?.

2.- A qué familiares realizar estudio genético/actividad enzimática?.  
A todos?.  
Sólo a aquellos con manifestaciones clínicas o analíticas?.

3.- En la madre de los pacientes, portadora de una hepatopatía crónica con serología por VHC...

Valdría la pena hacer estudio enzimático/genético?.

Valdría la pena una biopsia hepática?.

En caso de positividad, Se trataría?. Cómo?.

# Cuestiones

**4.-** En pacientes estables... Vale la pena modificar el tratamiento?.

Reducción dosis enzima (reducción costes).

Cambio a terapia oral (mejoría calidad de vida).

**5.-** En gente joven... Vale la pena plantear tratamiento oral? Qué experiencia se tiene en tratamiento ambulatorio (UHD)?.

Alcay



Pont de les Set Llunes

# Mujer con dolores óseos y citopenias



Dr. J.A. Hueso García.  
*meugama@hotmail.com*

Dra. C. Mora Val  
*mora\_car@gva.es*

Sección de hematología y hemostasia del Hospital Virgen de los Lirios (Alcoi)



## Historia clínica

- ◆ **Mujer de 21 años que es remitida al Hospital General Sanjurjo (Valencia) en 1972 por cuadro de:**
  1. Epistaxis e hipermenorreas.
  2. Astenia, dolores óseos generalizados de intensidad fluctuante.
  3. Pancitopenia
  4. Esplenomegalia masiva.



# Historia clínica

## ◆ **Antecedentes patológicos:**

1. Amigdalectomía.
2. Faringitis de repetición.
3. Epistaxis desde la infancia de diferente cuantía.
4. No refiere antecedentes de patología hematológica en ella o su familia.
5. No refiere alergias a fármacos.
6. No tomaba ningún tratamiento.



# Historia clínica

## ◆ **Exploración física:**

1. **Consciente y orientada, estado general conservado.**
2. **Coloración de la piel pálida terrosa. Ausencia de adenopatías, talla baja.**
3. **Auscultación cardiaca y pulmonar sin hallazgos.**
4. **Palpación abdominal: Hepatomegalia homogénea de 2 traveses de dedo bajo borde costal. Esplenomegalia gigante que llega hasta fosa ilíaca izquierda y línea media abdominal.**
5. **Ausencia de signos de afectación neurológica.**



# Historia clínica

## ◆ Pruebas complementarias:

1. Rx de tórax: osteoporosis difusa, no lesiones líticas.
2. A.M.O.: ( 1972) Celularidad discreta con frecuentes células de Gaucher. Megacariocitos no formadores de plaquetas.



Diagnóstico:

**Pancitopenia y esplenomegalia por enfermedad de Gaucher tipo 1.**



# Evolución

## ◆ Año 1976:

1. Nacimiento de su único hijo. (eclampsia).
2. Crisis de dolor óseo en columna vertebral dorsal que requirió ingreso hospitalario.

## ◆ Estudios complementarios:

1. RX: osteoporosis difusa y reducción del espacio intervertebral en D4-D5. Escoliosis.
2. Hemograma: Pancitopenia (no se dispone de resultados).
3. A.M.O. Compatible con enfermedad de Gaucher.

## ◆ Tratamiento:

1. ESPLENECTOMÍA.
2. Hemograma al alta: Hb 11.1gr/dl, Leucocitos 15.9, Plt 250.

# Evolución

- ◆ Durante los sucesivos años controles en consultas externas de hematología:

<i>Año</i>	<i>1985</i>	<i>1988</i>	<i>1990</i>	<i>1992</i>	<i>1993</i>	<i>1999</i>	<i>2002</i>
<i>Hb gr/dl</i>	11.2	10.9	10.8	11.1	11.2	11.1	11.1
<i>Leu miles/<math>\mu</math>L</i>	N.D	10.5	13.1	13.3	11.1	10.2	9
<i>Plt Miles/<math>\mu</math>L</i>	130	184	96	87	74	78	79
<i>Ecografía abd.</i>	N.D.	hepatomegalia	ND	3 trav.	Igual+colelitiasis.	ND	Hepatomegalia
<i>Ferritina ng/ml</i>						1945	1789
<i>Clínica</i>	SC	Dolores óseos	SC	SC	SC	SC	SC
<i>Tratamiento</i>	Ac fólico	Ca oral + Ac fol	Ca+D3	igual	igual	igual	igual



# Evolución

## ◆ Año 2005:

1. Dolores óseos generalizados.
2. Crisis de dolor intenso en caderas, más invalidante en cadera izquierda.
3. No síndrome febril.
4. No sangrado.
5. No síndrome constitucional.
6. No síntomas neurológicos.
7. Muy mala calidad de vida. Tratamiento con Xicil, Fosamax, calcio oral, Tramadol 50 Vo cada 8 horas, Ibuprofeno 600 mg Vo cada 8 horas.



# Evolución

## ◆ Pruebas diagnósticas:

1. Ecografía abdominal: Hepatomegalia de 6 cm y colelitiasis.
2. Hemograma: Hb 10.4gr/dl, Leu 8.6 Miles/ $\mu$ L, Plt 102 Miles/ $\mu$ L. GOT 25 U/L, GPT 18 U/L. Fosfatasa ácida 14.32 U/L (alta) PCR 2. VSG 62 mm/h
3. Actividad de  $\beta$ glucocerebrosidasa 29.1Nmol/min/gr (control 107)
4. Estudio genético: Heterocigoto compuesto (N370S/?) se descarta L444P, del 55pb, D409H, N188S.
5. Estudio de su hijo normal (Actividad de  $\beta$ glucocerebrosidasa 116%, Quitotriosidasa normal)

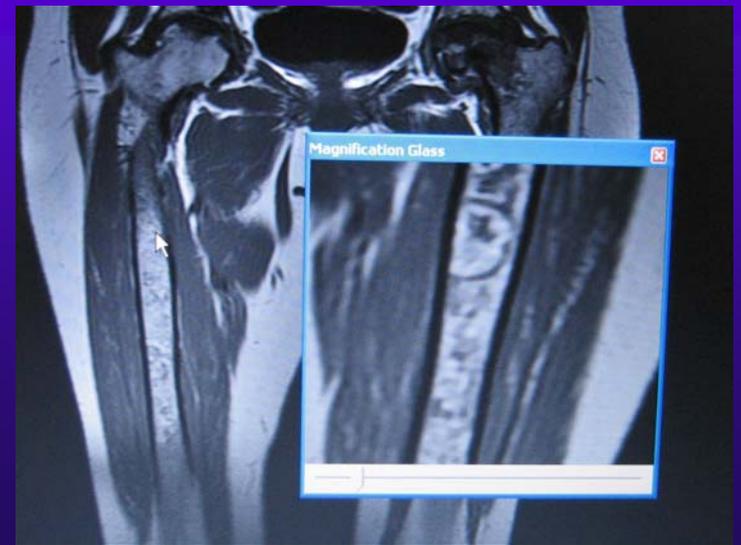
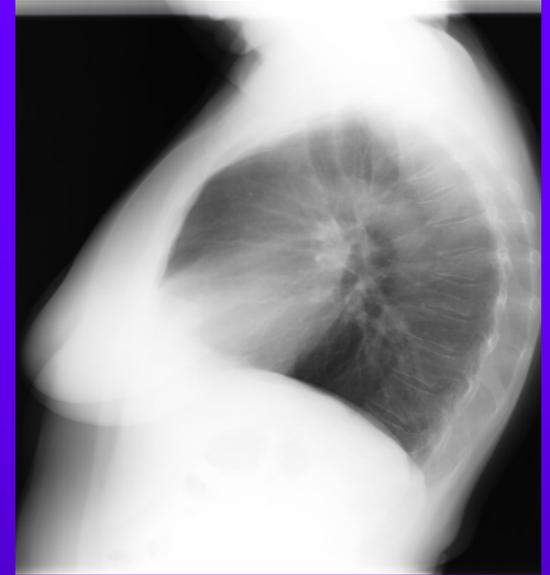


# Evolución

## ◆ Pruebas diagnósticas por imagen:

1. Ecocardiografía: Ausencia de signos de HTP. Función sistólica normal.
2. RX tórax: patrón pulmonar normal, osteoporosis.
3. RMN Raquis y ambas caderas: Osteonecrosis cabeza del fémur izquierdo, edema y reducción del espacio articular. Cambios de señal en MO en columna, pala ilíaca y fémures, hipointensidad en T1 y T2. Compatible con infiltración o desplazamiento de tejido graso y medular normal.

# Estudios de imagen.





# Tratamiento y evolución:

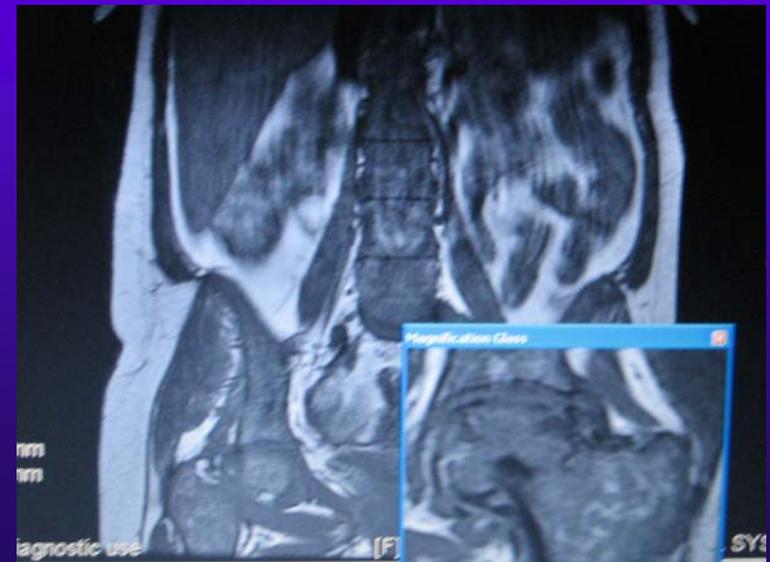
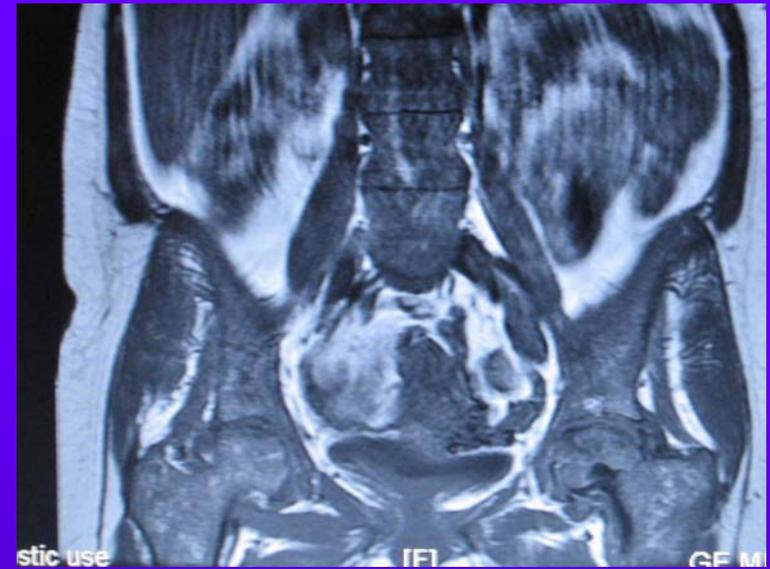
- ◆ Inicio de tratamiento enzimático sustitutivo a dosis de 60U/Kg cada 15 días IV (peso 54 Kg) 22/7/2005
- ◆ Buena tolerancia a tratamiento.
- ◆ Mejoría de sus síntomas.
- ◆ Necesidad de recambio protésico en cadera izquierda el 24/5/2006.
- ◆ Actualmente vida normal y asintomática.

# Tratamiento y evolución

<i>año</i>	7/2005	9/2005	2006	2007	2008
<b>Hb gr/dl</b>	10.4	10.7	12.4	14	13.4
<b>Leu miles/<math>\mu</math>L</b>	8.6	7.3	8.8	7.6	7.1
<b>Plt Miles/<math>\mu</math>L</b>	102	189	355	397	344
<b>Ecografía abd.</b>	6cm	ND	↓ hep	normal	normal
<b>Ferritina ng/ml</b>	1543	998	1007	371	399
<b>clínica</b>	Dolor intenso mala C.V	Menos crisis. Buena tolerancia a tto.	Dolor crónico disminuido. Desaparece tras cirugía	Asintomática. Vida normal e independiente.	Igual.
<b>tratamiento</b>	Xicil, fosamax,ca oral, Tramadol, ibuprofeno.	Disminución analgesia.	Cirugía 24/5/2006 Tramadol 1 dosis día.	Xicil, Fosamax, TES.	igual
<b>Quitotriosidasa Nmoles/ml/h</b>	ND	1215	1100	ND	ND
<b>RMN</b>	descrita	ND.	Disminución de Infiltración de MO. Cadera izquierda igual. Derecha conservada.	TAC: quistes subcondrales. Cabeza de fémur derecho y cotilo. Espacio articular conservado.	ND
<b>VSG mm/h</b>	62	25	12	ND	ND



# Tratamiento y evolución





# Conclusiones:

- ◆ Cuadro clínico heterogéneo y progresivo.
- ◆ Predominio de afectación ósea.
- ◆ Buena respuesta a tratamiento sustitutivo:
  1. RC hematológica.
  2. Enfermedad estable ósea.
  3. Mejora de calidad de vida.
- ◆ Falta de accesibilidad a determinadas técnicas (deficiencias en el seguimiento), necesidad de farmaindustria.
- ◆ Necesidad de formar grupo de trabajo para generar unas directrices que sigamos todos los médicos que tratan a estos pacientes para que estén atendidos de forma óptima (crear pautas de tratamiento, seguimiento, laboratorios de referencia).



# CASO CLÍNICO. TROMBOPENIA MODERADA EN VARÓN DE 24 AÑOS

---

**I Foro Levantino sobre la Enfermedad de Gaucher**

*Alcoy, 7 de Noviembre 2008*

---

**Dra. Margarita Blanes Company.**  
Hematología.  
Hospital General Virgen de la Salud.  
Elda (Alicante).  
[margaritablanes@hotmail.com](mailto:margaritablanes@hotmail.com)

## Motivo de Consulta:

- ❑ Varón de 24 años, remitido a consultas externas de hematología para estudio de trombopenia moderada sin otras citopenias (octubre/98).

## Antecedentes Personales:

- ❑ Hábito enólico ligero.
- ❑ Fumador.
- ❑ Hematuria a los 10 años secundaria a proceso vírico ¿Glomerulonefritis?
- ❑ Empleado en un bingo.

**Antecedentes familiares:** sin interés.

# Sintomatología y Exploración Física

- ❑ Astenia.
- ❑ Pérdida de peso en el último año.
- ❑ Epigastralgias esporádicas.
- ❑ Dolores óseos en las rodillas con la bipedestación.  
Rigidez articular en manos.
- ❑ Episodios de mareos posturales.
- ❑ No manifestaciones hemorrágicas cutáneo-mucosas
- ❑ Exploración física: bazo e hígado NO palpables.

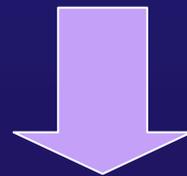
# Pruebas Complementarias:

## □ Analítica:

- **Hemograma:** trombopenia moderada sin otras citopenias ( $72 \cdot 10^9/L$ ). Frotis de S.P: no se observan agregados de plaquetas.
- **Bioquímica basal:** iones, proteínas totales, función renal y hepática; normales excepto bilirrubina: 1,7mg/dl (directa: 0,6 mg/dl) y ferritina: 552 ng/ml.
- **Hemostasia basal:** Índice de Quick: 72%.
- **Serologías de VHB, VHC, VHI:** negativas.

# Pruebas Complementarias:

- **ECO abdominal:** leve hepato-esplenomegalia homogenea.
- **Aspirado M.O:** aumento de SM-M con morfología de células de depósito (histiocito espumoso\*\*, célula tipo Gaucher\*).
- Biopsia M.O:** proliferación histiocítica –enfermedad de depósito sugestiva de E. de Gaucher.
- **Estudios dirigidos al diagnóstico de la E. Gaucher**
  - **Dx. enzimático:**  $\beta$ -glucosidasa ácida: 1,2 nM/mgprot.h (< 10% de la normalidad); actividad quitotriosidasa: 10.421 nM/ml.h.
  - **Dx. genético:** N370S en heterocigosis.



**Enfermedad de Gaucher tipo I (abril/1999)**

# Pruebas Complementarias:

- ❑ **Perfil lipídico:** hipocolesterolemia (colesterol: 94 mg/dl; HDL: 29 mg/dl; LDL: 30 mg/dl); apoproteína A1: 109 mg%
- ❑ **Otros marcadores biológicos:** ↑ ECA: 191 U/l; fosfatasa ácida total: 13,2 UI/L; ↑ fosfatasa ácida no prostática (FANP): 9,8 UI/l.
- ❑ **Evaluación de la afectación ósea:**
  - **Serie ósea:** *Húmeros:* reabsorción ósea intensa, afinamiento de las corticales y festoneado endóstico en H.Izq. *Pelvis:* reabsorción ósea del borde cortical sacro a nivel de sacro-ilíacas. *Fémures:* alteración del patrón trabecular normal, en diáfisis distal del F.Drcho. áreas esclerosadas ¿infarto óseo?. Pérdida de la configuración normal de las metáfisis distales → deformidad en matraz de Erlenmeyer. *Columna:* depresión central no significativa.
  - **RMN columna, pelvis y fémures:** alteración difusa de la señal medular s/t pelvis y columna D-L. Lesión difusa serpiginosa de las diáfisis femorales → infartos óseos. (Patrón NHD)

# Estudio Familiar:

**Madre**  
 $\beta$ -glucosidasa ácida:  
3,83  
N370S (portadora)

**Padre**  
 $\beta$ -glucosidasa ácida:  
7,01  
R257X (portador)



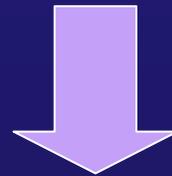
**Hermana**  
 $\beta$ -glucosidasa ácida:  
5,3  
N370S (portadora)

**Hermano**  
?

**Paciente**  
 $\beta$ -glucosidasa ácida: 1,2  
N370S/R257X  
(genotipo)

# Enfermedad de Gaucher tipo I sintomática

- **Afectación hematológica:** trombopenia moderada (1).
- **Afectación visceral:** hepato-esplenomegalia leve (1+1).
- **Afectación ósea:** infiltración de la médula ósea (infarto en fémur), remodelación inadecuada (deformación en matraz Erlenmeyer en fémur), osteopenia generalizada (adelgazamiento de la cortical y pérdida del patrón trabecular normal). Episodio de dolor intenso en región distal del F. izq → “crisis ósea” (julio/1999). (1Rx + 2s)
- Índice de gravedad de Zimran: 6 (leve)



**Tratamiento Enzimático Sustitutivo (TES):**  
**Imiglucerasa (40 U/kg/15 días/i.v) (agosto/1999)**

# Evolución. Tratamiento Enzimatico Sustitutivo:

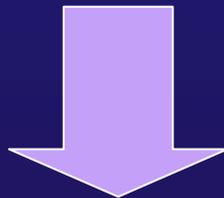
- ❑ Problemas en relación a la infusión: eritema cervical, cefaleas y diarrea 2-3 días, ocasionalmente vómitos.
- ❑ Se colocó reservorio por dificultad de administración del tratamiento.
- ❑ 7 meses TES (marzo/2000): normalización del recuento plaquetar ( $205 \cdot 10^9/L$ ) y FANP, ↓ ferritina (432 ng/ml) y ECA (75 U/l). Persiste hipocolesterolemia, dolores óseos erráticos s/t rodillas con bipedestación y **NO reducción > 50%** de los niveles de quitotriosidasa tras más de 6 meses de tratamiento (5.486 nM/mL.h).  
En paro, en busca de trabajo adaptado.



**Imiglucerasa: 55 UI/kg/15 días i.v (julio/2000)**

# Evolución. Tratamiento Enzimatico Sustitutivo:

- Septiembre/2002: mejoría de todos los parámetros biológicos (plaquetas, FANP, Apo A1: N; ferritina y ECA ↓ ) con ↓ importante quitotriosidasa (561 nM/mL.h) y normalización hepato-esplenomegalia → Imiglucerasa(44 U/kg/15 días/i.v)
- Mayo/2003: se volvió a dosis previa por ↑ quitotriosidasa (1,420 nM/mL.h) y astenia.
- **Inconvenientes:** dependencia hospitalaria con repercusión en la calidad de vida del paciente.
- Estabilidad de la mejoría clínica y analítica del paciente asociado al deseo del paciente de recibir tto vía oral.



**Tratamiento Reducción sustrato (TRS):**  
**Miglustat (100 mg/8 h/v.o) (mayo/2004)**

## Evolución. Terapia de Reducción de Sustrato :

- 6 meses TRS (noviembre/2004):
  - **Clínica:** mejoría subjetiva (dolores óseos y astenia), exploración física normal (excepto bajo peso: ↓ 6 kg/ 6 meses).
  - **Analítica:** plaquetas:  $122 \cdot 10^9/L$ ; FANP N; ↑ ECA; ↑↑ ferritina; ↑ quitotriosidasa (1.275 nM/mL.h)
  - Volúmenes hepato-esplénico: estables (N).
  - Electromiograma: sin alteraciones.
  - Densitometría: T-score: -3; Z-score: -2.6 → Osteoporosis.
- Tras 1 año TRS (junio/2005): estabilidad en la mejoría clínica y mejoría de parámetros biológicos (↓ quitotriosidasa)

# Evolución. Terapia de Reducción de Sustrato :

## □ Inconvenientes:

- Temblores, heces blandas 1-3 veces al día (modificación de la dieta).
- Déficit de ácido fólico (2,4 ng/ml).
- ↑ Ferritina (521 ng/ml) y FANP (7 UI/L); ↓ ApoA1
- Niveles de quitotriosidasa\*: 3 últimas determinaciones ascenso progresivo (junio/2008: 8.576 nM/ml.h). El paciente confirma el incumplimiento terapéutico.
- Octubre 2008: acude a la consulta por dolor de mayor intensidad a los dolores óseos habituales en cadera izquierda.

# Actividad enzimática quitotriosidasa

Fecha determinación/inicio tto	Niveles (nM/mL.h)/tipo tto	
Marzo 1999	10.421	
agosto 1999		Imiglucerasa (40U/kg/15d)
13 marzo 2000	5.486 (55U/kg/15d)	Imiglucerasa
6 junio 2002	1.422	
15 octubre 2002	561 (44U/kg/15d)	Imiglucerasa
4 abril 2003	1.420 (55U/kg/15d)	Imiglucerasa
7 enero 2004	769	
mayo 2004		Miglustat (100 mg/8 h)
30 noviembre 2004	1.275	
23 mayo 2005	735	
14 marzo 2006	3.880	
26 marzo 2007	4.100	

# Evolución.

## Terapia de Reduccion de Sustrato :

Fecha determinación/Inicio tto	Quitotriosidasa/PARC* (nM/mL.h)/ (ng/ml)
mayo 2004	Miglustat (100 mg/8 h)
30 noviembre 2004	1.275
23 mayo 2005	735
14 marzo 2006	3.880/ 624
26 marzo 2007	4.100/ 1.406
23 junio 2008	8.576/ 1.297

\*PARC: quimocina de activación y regulación pulmonar o CCL18

¿Qué hacer con los pacientes con escaso cumplimiento terapéutico?

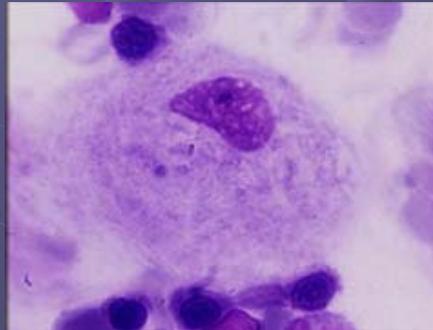
**GRACIAS**

## Alcoi i el Barranc del Cinc nevats



# Enfermedad de Gaucher

## Caso Clínico



Dra. C. Gil  
Hematología  
H. San Vicente del Raspeig/HGUA  
*crigilco@hotmail.com*

- Mujer 28 años
- Remitida en mayo de 2003 por trombopenia (60-80000 / $\mu$ l)
- Sin antecedentes personales de interés
- Sintomatología: astenia, molestias hipocondrio izquierdo
- Exploración Física: esplenomegalia. Resto normal

# EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- Hemograma: Hb 13.1 g/dl, Leu 5400 / $\mu$ l (F.N), Pla<sub>q</sub> 74000
- Coagulación: normal
- Bioquímica: FA 15.6 (N<6), FATR 14.1 (N<3.9)
- Serología VHC, VHB y HIV: negativas
- Ecografía abdominal: hepatomegalia.  
Esplenomegalia homogenea 20 cm
- AMO: E. Gaucher. 19.6% células PAS y FA +
- Cariotipo: 46 XX, normal

# EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- **Serie ósea:** osteocondroma diafisiario en tibia derecha. Ligeramente acuñaamiento D7 anterior. Sin alteraciones en la densidad ósea. No lesiones osteolíticas ni osteocondensantes.
- **TAC Tóraco-abdomino-pélvico:** hepatomegalia leve y esplenomegalia moderada homogéneas. Quistes foliculares en ovarios.
- **RNM:** sustitución de médula ósea grasa por m.o roja en anillo pélvico, ambos fémures y cuerpos vertebrales. Alteración de señal de ambas cabezas y diáfisis proximales femorales. Alteración de señal de ambos ilíacos hipointensa en T1 con hiperintensidad parcheada en las secuencias STIR. Médula espinal normal.
- **Densitometría ósea:** osteopenia (T score -1.5)
- **Ecocardiograma:** normal
- **Espirometría:** normal

# EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

## ● ACTIVIDAD ENZIMÁTICA:

- $\beta$ -glucuronidasa ácida: 0.85 nM/mgprot.h
- Quitotriosidasa: 914 nM/ml.h

## ● ANALISIS MOLECULAR MUTACIÓN:

- Gen GBA: N370S/R120W
- Gen Quitotriosidasa: heterocigoto para la duplicación de 24 pb del exon 10
- Determinación de GBA < 7%

## ● ESTUDIO FAMILIAR

- Madre y una hermana portadoras

# TRATAMIENTO

## ● **CEREZYME ® 1600 U/2 SEM I.V**

- JUNIO 2003-OCTUBRE 2004
- Aumento plaquetas
- Disminución bazo

## ● **ZAVESCA ® 100 MG/8 H V.O**

- DESDE OCTUBRE 2004
- MANTIENE RTA CLÍNICA
- SIN COMPLICACIONES

# NIVELES QUITOTRIOSIDASA

	<b>QUITOTRIOSIDASA</b> (nM/mL h)	<b>CCL.18/PARC</b> (ng/mL)
20/06/03	914	
21/01/04	624	
06/07/04	492	
01/11/04	1112	
16/03/05	702	
05/10/05	1370	569
05/02/07	4015	681
02/05/07	2929	849
15/10/07	2763	894
20/10/08	Pendiente	Pendiente



# HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELCHE

Dr. Venancio Conesa García.  
*Hematología.*  
*Hospital General Universitario.*  
*Elche (Alicante).*  
*conesa\_ven@gva.es*

## PRIMER FORO LEVANTINO SOBRE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Alcoy, 7 de Noviembre de 2008

# CASO CLÍNICO. PRESENTACION.

- Varón de 50 años.
- Acude a nuestra consulta en enero '98 (39 años).
- Diagnosticado en 1981 en Madrid de Enf. de Gaucher tipo I.
- En controles por su médico de cabecera para el recuento de plaquetas.
- No había recibido tratamientos previos.

# CASO CLÍNICO. ANTECEDENTES

- Antecedentes personales:
  - No DM, ni HTA, ni reacciones a fármacos conocidas.
  - Alergia a ácaros del polvo y gramíneas
  - Antecedentes familiares de Enf de Gaucher tipo I
- Inicio síntomas: enero '97
  - Astenia progresiva
  - Dolor en extremidad inferior derecha y ambas palas ilíacas
  - Trombocitopenia leve desde abril '97

# CASO CLÍNICO. EXPLORACIONES

- Rx columna dorsal, lumbar y pelvis: normal
- Ecografía abdominal:
  - Esplenomegalia, 13 cm
- RMN
  - Alteración de la señal en vértebras lumbares, sacro, pelvis ósea y tercio proximal de ambos fémures.
- PMO: infiltrado de células de Gaucher, 2 - 4%
- Cariotipo MO: 46 XY, normal

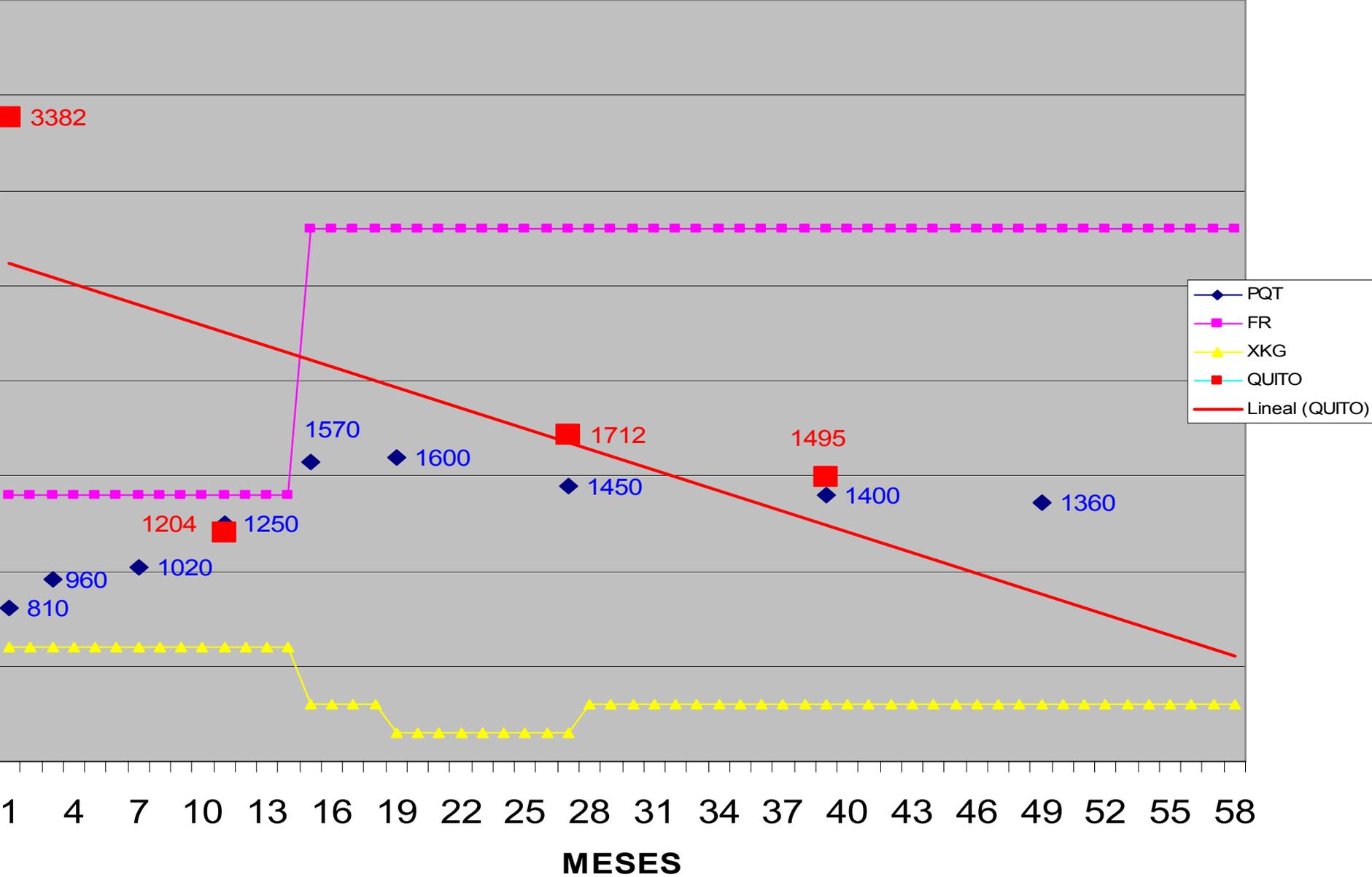
## CASO CLÍNICO. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **B-glucocerebrosidasa en fibroblastos de una muestras de piel:** 118 (c411) y 86 (c292) nmol/h/mL
- **Quitotriosidasa en piel:** 7686 (c228) nmol/h/mL
- **Quitotriosidasa en sangre periférica:** 3382 nmol/h/mL
- **Mutación heterocigota para N370S** y otro alelo mutado no identificado.
- **Estudio familiar:**
  - 1 hija, 23 años, positiva para la mutación N370S (B-glucosidasa ácida: 3.0 nM/mg pr h).
  - 1 hija, 26 años, negativa para la mutación N370S.

# CASO CLÍNICO. EVOLUCION

- Octubre '98: inicia tratamiento sustitutivo con Cerezyme®, 60 U/kg cd 14 d.
- Enero '99: recuento de plaquetas  $> 100.000/\text{mmc}$   
Asintomático. Bazo normal.
- Noviembre '99: RNM patrón óseo normal, repetidas cada 2 años
- Octubre '08: asintomático, plaquetas 163000/mmc.  
Cerezyme®, 15 U/kg cd 28 d.

# EVOLUCION 1998 - 2002



# EVOLUCION 2003-2008

