

Casos Clínicos.
Sesión 2.

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)

Moderadora:

Dra. Carmen Mora Val

*Hematología. Hospital Verge dels Liris.
Alcoy (Alicante).*



Ponentes:

Dr. Antonio Acedo Martínez.

Hematología.

Hospital de la Vega Baja.

Orihuela (Alicante).

Dra. Noelia Florencia Pérez González.

Hematología.

Hospital de Torrevieja.

Torrevieja (Alicante).

Dr. Miguel Calabuig Sánchez.

Pediatría.

Hospital General Universitario.

Valencia.

Dr. Santiago Furió Rodríguez.

Hematología.

Hospital Clínico Universitario.

Valencia.

Dra. M Rosario Domingo Jiménez.

Pediatría. H. Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Dra. M Teresa Montero Cebrián.

Pediatría. H. Rafael Méndez. Lorca (Murcia).

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)

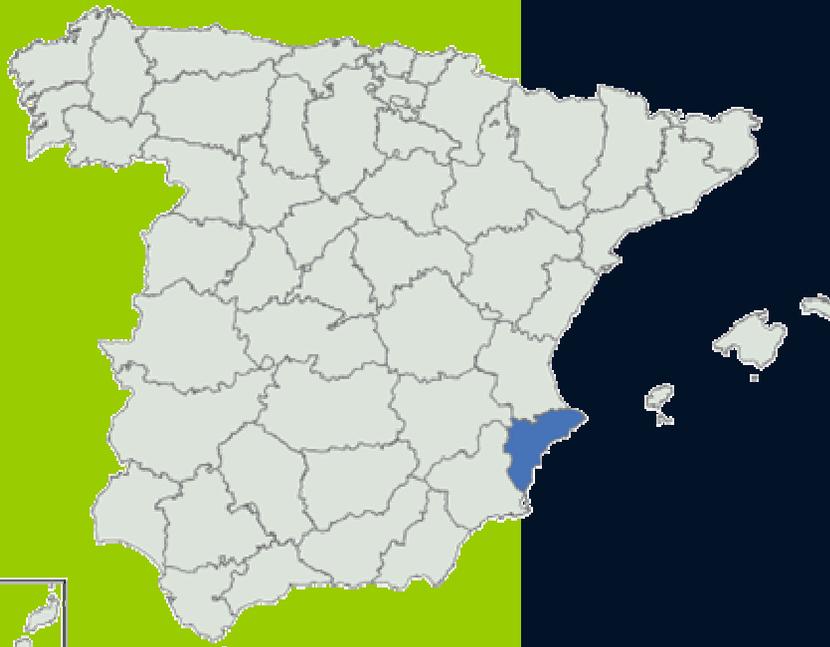


Alicante

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)



Tratamiento con Miglustat

A propósito de un caso

Dr Antonio Acedo Martínez

Servicio de Hematología.
Hospital de la Vega Baja.
Orihuela (Alicante).
acedo_ant@gva.es

Datos de anamnesis y exploración

- Datos personales:
 - Mujer.
 - 56 años en la actualidad.
 - Diagnosticada en 1999 (47 años al diagnóstico).
 - Multípara.
- Antecedentes familiares:
 - Padre fallecido neoplasia pulmonar.
 - Madre fallecida de cardiopatía.
- Anamnesis sin hallazgos.
- Exploración física:
 - Esplenomegalia de cinco cm por debajo del reborde costal.
 - Hepatomegalia de 2 cm a expensas lóbulo izquierdo.
 - Exploración neurológica negativa.

Datos de laboratorio al diagnóstico

- Analítica básica:
 - Ligera anemia (hemoglobina: 114 g/L) y moderada trombopenia (plaquetas: $66 \times 10^9/L$)
 - Bioquímica: Fosfatasa ácida 10,9 U/L (5,2 U/L a los 4 meses).
- Médula ósea: Infiltrado por abundantes células tipo Gaucher, PAS positivas y fosfatasa ácida tartrato-resistentes negativas.
- Actividad enzimática de β -glucocerebrosidasa al diagnóstico: 0,8 U
- Quitotriosidasa : 8244 nmol/mL prot. h.
- Genotipo: N370S/N370S

Otras exploraciones.

- Radiología simple: Serie ósea sin hallazgos valorables.
- Resonancia magnética nuclear sin hallazgos de enfermedad de depósito en:
 - Columna dorso-lumbar.
 - Ambas caderas.
 - Ambos muslos.
- Ecografía abdominal: Hepatomegalia de 19 cm y esplenomegalia de 18 cm. Colelitiasis.

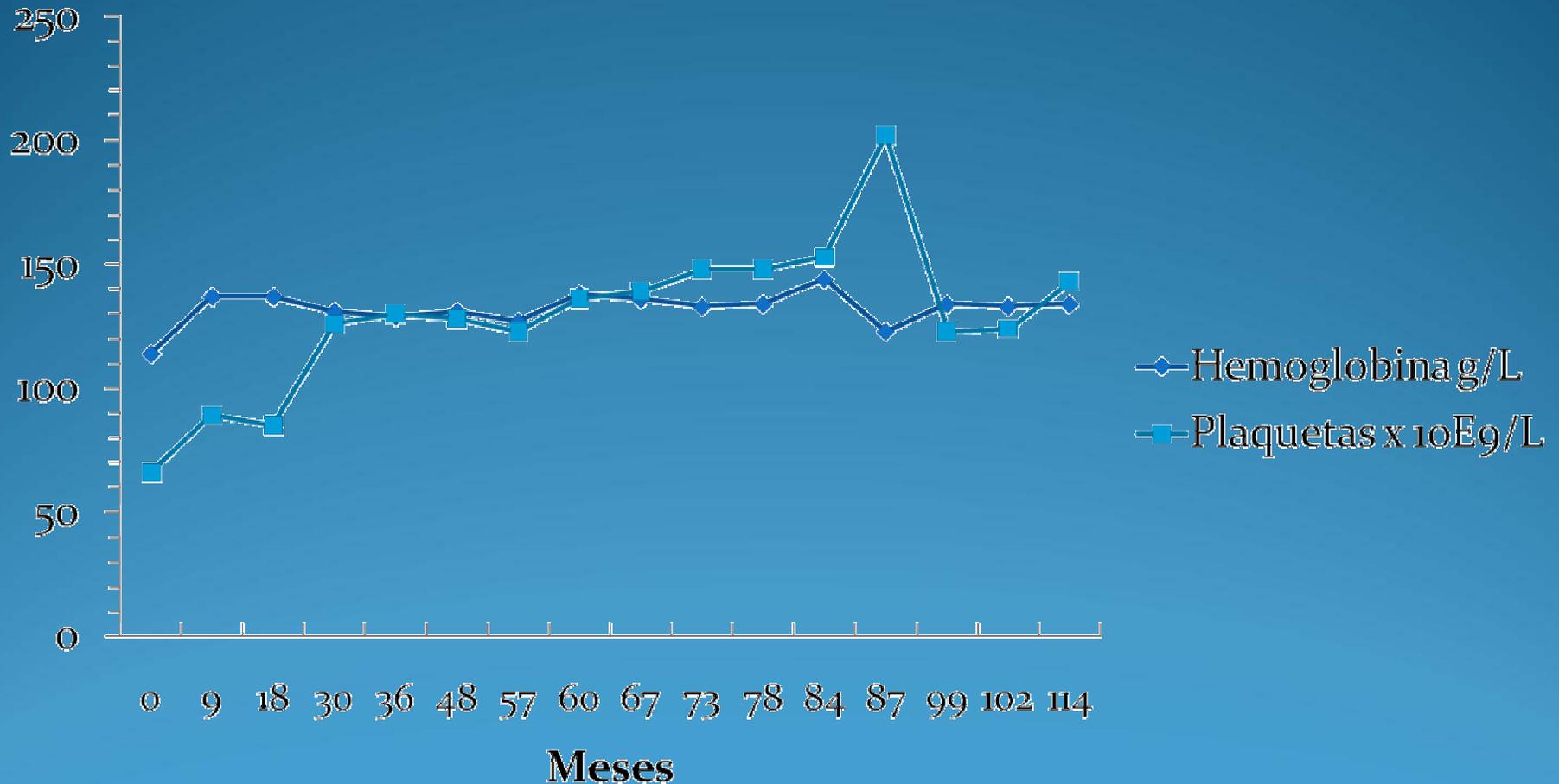
Diagnóstico

- Enfermedad de Gaucher tipo 1.
- Score Severity System (Zimran): 4.
- Sin afectación neurológica ni ósea.

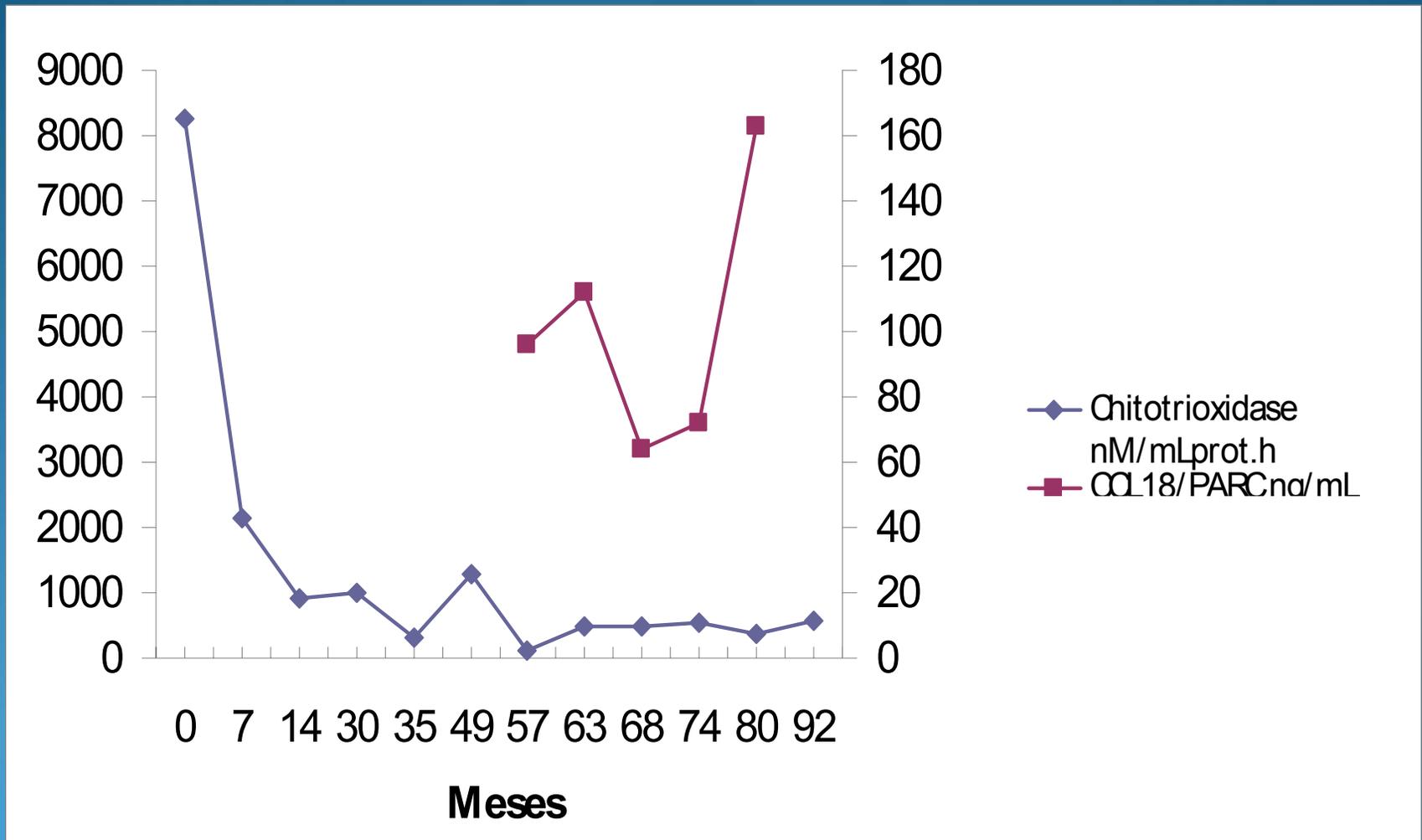
Tratamientos administrados

- Imiglucerasa (Cerezyme®): Dosis iniciales de 60 U/Kg de peso, cada dos semanas que se redujo a 30 U/Kg de peso como dosis de mantenimiento, hasta un total de 64 semanas.
- Miglustat (Zavesca®): Inicio en mayo 2004.
 - Dosis
 - Primera semana: 100 mg/día.
 - Segunda semana 200 mg/día.
 - Tercera semana y mantenimiento: 300 U/día
 - Tolerancia:
 - Ligera dispepsia: meteorismo y ocasional diarrea auto limitada en las primeras semanas.
 - Dieta pobre en lactosa las primeras semanas.

Evolución de los valores hematimétricos



Evolución de Quitotriosidasa y CCL18/PARC



¡Es la economía...!

- Ahorro en costes de adquisición: 96.840 €/año.
- Otros componentes de ahorro:
 - Hospital de Día.
 - Fungibles.



Llotja de Sant Jordi
(Santiago Calatrava).

I Foro Levantino sobre la

ENFERMEDAD DE GAUCHER

Alcoy, 7 de Noviembre 2008.

Noelia F. Pérez.

Hematología-Hemoterapia. Hospital Torrevieja.

nfperez@torrevieja-salud.com

Caso clínico

- ❑ Paciente de 65 años, diagnosticada en 1978 (a los 27 años) en Reino Unido.
- ❑ Nivel de Quitotriosidasa 2005: 62 mmol/mL/h
- ❑ Acude en 2006 para seguimiento desde 2005 en seguimiento en H. Vega Baja.
- ❑ Enfermedad de Gaucher I.
- ❑ Genotipo QT: N370S + L444P.
- ❑ Déficit de FXI y defecto agregación plaquetar.
- ❑ Tratamiento específico previo:
 - Imiglucerasa (inicio 1998), Miglustat (inicio 2006).

Caso clínico

Antecedentes personales:

- NAMC. No DM. No HTA. No DL.
- Amigdalectomizada.
- Apendicectomizada.
- Quiste pilonidal en juventud.
- Cirugía de varices. Histerectomizada.
- Evaluación Cirugía: *Screening* mama negativo.

Tto domiciliario: Calcio, Metoprolol, Miglustat, Lansoprazol.

Caso clínico

Seguimiento desde dic 06 hasta jun 07.

- ❑ 1ª consulta: flatulencia y dolor abdominal desde que empezó tto con Zavesca® en abril 06. Buen estado general. EF normal.
 - ❑ 2ª-6ª consulta: Asintomática. BEG. EF normal. Controles analíticos realizados en otra institución, niveles de quitotriosidasa enviados a la Universidad de Zaragoza.
 - ❑ 7ª consulta: Asintomática. EF masa abdominal. (Eco:Ausencia de megalias, flebolitos esplénicos)
-

Caso clínico

Control	24/06/00	20/11/01	06/09/02	03/11/02	06/05/03
CCL 18 (ng/mL)	224	155	251	157	385
QT (mmol/ mL/h)	418	363	205	524	492

Datos cedidos por Dr. Pocovi

Control	21/11/06	25/04/06	07/09/06	04/11/06	07/05/07
CCL18 (ng/mL)	155	224	251	157	385
QT (nM/mL/h)	363	418	205		224

Ver Pos: AP



20 cm

L
ap

Caso clínico

□ Analítica control 13/06/07:

- *Hemograma:*

Serie roja: Hb 12.7, VCM 95.4, Hto 39,
HCM 31, CHCM 34.8, RDW 15.9

Serie plaquetar: Plq 174, VPM 7.5

Serie blanca: Leucocitos 3.060, N
45,2%, L 45,1%, M 7,8%, Eo 1,9%, B
0% (N#1380, L#1370, M#240, Eo# 60, B#10)

Caso clínico

- **Coagulación básica:** TP 11,4", IQ 124,6%, INR 0,90, TTPa 26,7", Ratio TTPa 1,03.
- **Bioquímica básica**

Glucosa	113	Urea	35	Creatinina	0.60
Bil total	1.0	Á. úrico	4,5	Prots totales	7.2
Albúmina	4.6	Calcio	9.4	Fósforo	3.9
ASAT (GOT)	31	ALAT (GPT)	22	F. Alcalina	118
Potasio	5.3	Colesterol total	208	Triglicéridos	74
PCR	<0.5				

Caso clínico

- La paciente se trasladó definitivamente a Reino Unido, no se realizó evaluación ni más seguimiento.
 - Evaluación pendiente:
 - Analítica completa incluídas Igs, F. ácida, ECA, niveles de QT y CCL18.
 - Ecografía abdominal.
 - RMN columna vertebral.
 - Densitometría ósea.
 - Test Neurológico.
 - Test Calidad de vida.
-



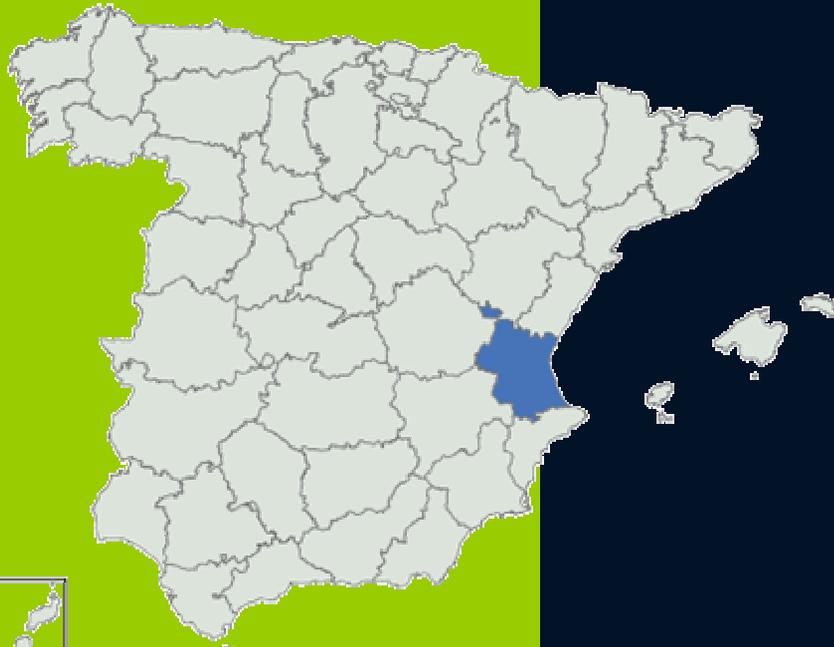
**Moros i Cristians.
Plaça d'Espanya
(Ajuntament).**

Valencia

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)



Enfermedad de Gaucher Tipo 3 en lactante.

C. Tomás Ratés*

M. Calabuig Sánchez*

M. Polo Umbert**

T. Vila Pareja**

R. Andreu Anchel **

*Pediatra

**Enfermera

SERVICIO DE PEDIATRIA. CHGU. VALENCIA

calabuig_mig@gva.es

- A los 10 meses de vida en una revisión rutinaria en salud, se detecta una gran hepatoesplenomegalia, con una exploración por lo demás, normal.
- Datos analíticos iniciales: Anemia microcítica e hipocroma. Hipertrasaminasemia. Hiperlipidemia y trombocitopenia.
- Aumento de los valores normales de fosfatasa ácida 4 veces.
- Betaglucosidasa ácida muy disminuída.
- Valores de Quitotriosidasa : 19.477 nM/ml.h.
- Estudio genético: Homocigoto para L444p / L444p.
- RMN ósea normal.

EVOLUCION

- Se inicia tratamiento, con Imiglucerasa (Cerezyme[®]), a dosis de 60 U/ kg/ dosis, cada dos semanas, que posteriormente se aumenta a 120 U / kg /dosis con completa normalización de los parámetros hematológicos y de la hepatoesplenomeglia, en los meses siguientes.

Los niveles de Quitotriosidasa descienden progresivamente en los controles de seguimiento, manteniéndose normales en la actualidad.

- A partir de los 2 años se hace manifiesto un estrabismo convergente bilateral por paresia del VI par, incipiente el momento del diagnóstico. Los potenciales evocados, realizados en ese momento indican la presencia de potenciales visuales gigantes y auditivos normales.
- Tras su escolarización se aprecian dificultades en el aprendizaje, por lo que a los 8 años de edad se realiza un test de Inteligencia (Weschler para niños-Revisada): Discapacidad manipulativa ligera; edad mental 3 años por bajo de su edad cronológica. En capacidad manipulativa su retraso es de más de tres años.
- Todo ello indica una discapacidad mental ligera.

- En ese momento la exploración neurológica revela:

Estrabismo bilateral convergente.

Dificultad en diadococinesia.

Hiperreflexia de predominio crural con aumento del área reflexógena.

- A partir de Mayo de 2007, se inicia la administración de Miglustat (Zavesca®), como uso compasivo, a razón de 300 mg/día, sin efectos secundarios, reduciéndose la dosis de Cerezyme a 90 mg/kg/ dosis.
- Pendiente de evaluación neurológica anual, niveles de Quitotriosidasa y Biomarcador CCL 18/ PARC (Valores previos de 115 ng/ml (2006) y 76 ng/ ml (2007), así como nuevo test de Wechsler.



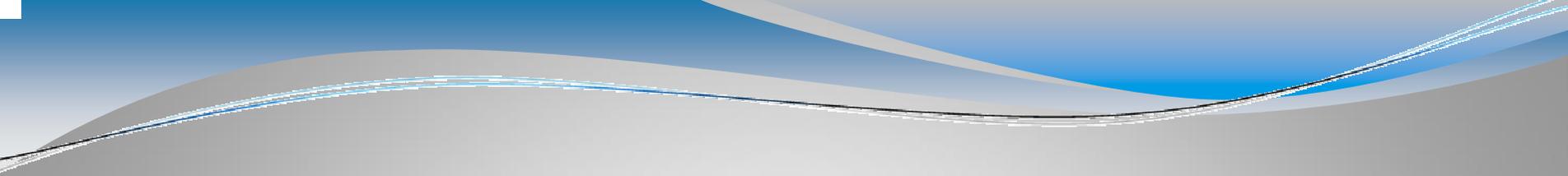
Primer Foro

Levantino sobre la enfermedad de Gaucher

Alcoy. 7/11/08

Dr Santiago Furió Rodríguez.
Servicio de Oncohematología.
Hospital Clínico de Valencia.
sfurior@hotmail.com





Mujer diagnosticada a los 12 años de enfermedad de Gaucher

Clínica inicial (años 70): afectación osteo-articular

- 3 años: dolores EEII.
- 7 años: enf. Perthes (buena evolución).
- 11 años: estudio en Pediatría por talla corta.
 - < P3.
 - test estimulación hipofisaria Ø, fondo ojo y silla turca normal.
 - hepato-esplenomegalia palpable: GOT/GPT , Br, FFAA normales. I.Quick 100%.
 - plaquetas $120 \times 10^9/L$, Leucocitos $5.4 \times 10^9/L$, Hb 12g/dL.
 - Rx tórax y columna normal.
- Rx MMII:

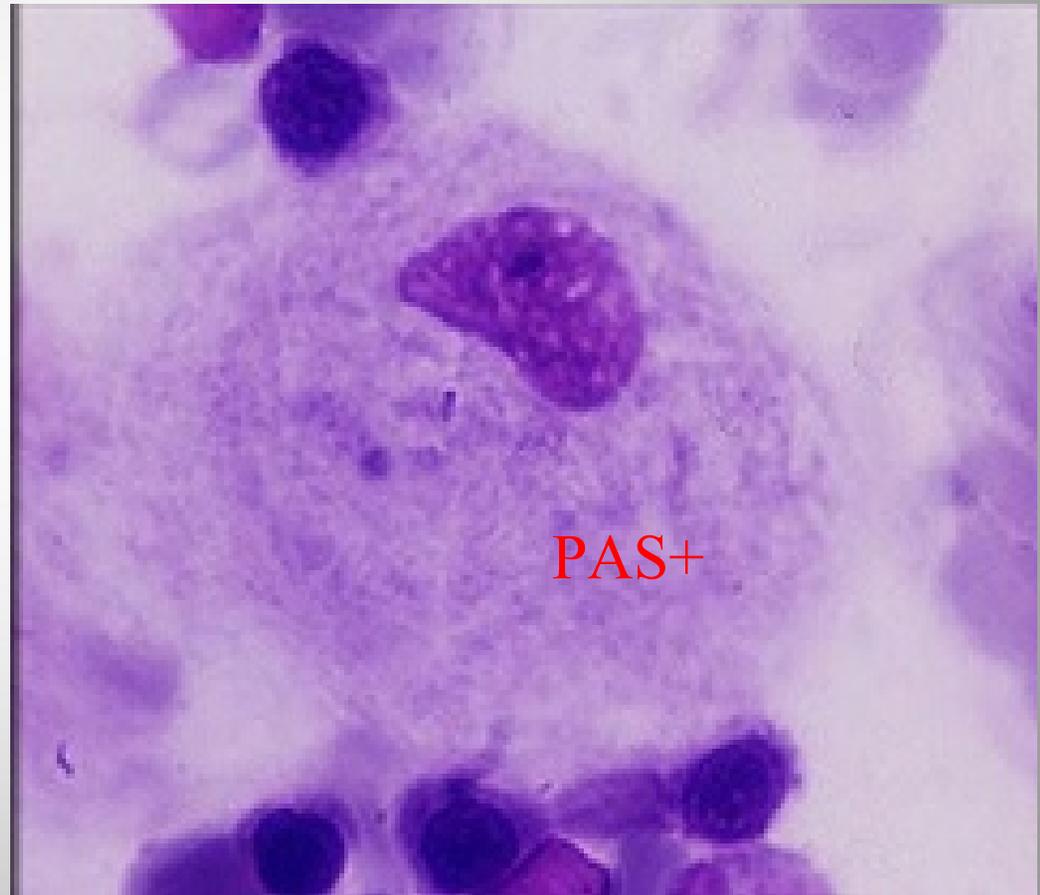


Deformidad en matraz de Erlenmeyer

- 12 años: plaquetas descendiendo.. $90 \times 10^9/L$.

- BMO:

*Enf. de Gaucher con
aplasia medular 2^a.*



- Tto inicial: complejo B.
- **13 años:** muletas por dolores óseos y claudicación.
- **14 años:** anemia.
- Desarrollo físico aceptable, menarquia normal.
- **15 años:** ECO abdominal >> esplenomegalia 15.5cm.
- P3 a los **16 años.**

19 años (1989): empeoramiento clínico

- Hb 9.7 g/dl, Plaquetas 44 x10⁹/l, leucocitos 3.75 x10⁹/L (N 1.5 x10⁹/l) .
- Episodios hemorrágicos.
- GOT/GPT 20/19 UI, I.Quick 80%.
- Esplenomegalia 18 cm.

- Se inicia tratamiento con **Prednisona** por la trombopenia progresiva durante 1 mes.

- No hay respuesta:
 - **Plaq $47 \times 10^9/L$,**
 - **Hb 10.5 g/dL,**
 - Leucocitos $3.2 \times 10^9/L$ (**Neutrófilos $1.6 \times 10^9/L$**).

Esplenectomía: se realiza biopsia hepática intraoperatoria.

- Biopsia hepato-esplénica: tesaurosismosis lipídica hepato-esplénica compatible con enf. Gaucher.
- 24h tras intervención: **Plaq $163 \times 10^9/L$, Hb 11.8 g/dL, Leucos $4.3 \times 10^9/L$.** Estabilidad hematológica.
- Al 1er mes: **Plaq 450.109 /L, Hb 13.4 g/dL, N $2.5 \times 10^9/L$.**
- Eco de control: Discreta hepatomegalia a expensas del LHI con discreto aumento de su ecorrefringencia. Vena porta OK.
- Seguimiento. Vida normal.

31 años (2001): reevaluación de enfermedad

- Clínica: **Astenia acusada, epistaxis frecuentes. Hepatomegalia 4cm.**
- Serie ósea: ok.
- Eco Abdominal: normal.
- Hemograma: **Hb 10.6 g/dL**, VCM 97 fl, HCM 33.7 pg/mL, plaq $192 \times 10^9/L$, leucos $8 \times 10^9/l$. Morfología serie roja normal.
- Bioquímica: **ferritina 1570 ng/mL**, IST 28%, transferrina 263 mg/dL, GOT/GPT 40/35 mU/ml. VSG 12mm. glucemia 89, Cr. 0.9 mg/dL, Colesterol 193 mg/dL, TG 113 mg/dL, Calcio 9.2 mg/dL

- Estudio molecular de la mutación: N370/L444P.
- Actividad enzimática:
B-glucosidasa ácida: 0.51 nM/mgprot.h
Quitotriosidasa: 13.905 nM/ml prot.h
- BMO: enfermedad de Gaucher con fibrosis reticulínica. AMO no valorable.
- Hermano 29 años portador alelo defectuoso.
- Gen HFE: Negativo.

- Dra. Giraldo (FEETEG)

- RMN ósea: infiltración completa de la médula ósea intraesponjosa de patrón homogéneo en cuerpos vertebrales, pélvicos y fémures.

Osteonecrosis de cabeza femoral izq estadio III y en cabeza femoral der. con halo nécrótico que corresponde a necrosis mas incipiente grado II, con morfología conservada. Deformidad en matriz femoral sin enfermedad. Infiltración humeral.

→ Diagnóstico: enf. ósea avanzada con predominio de infiltración medular.

Enfermedad de Gaucher tipo 1 con enfermedad visceral y ósea avanzada.

- Inicio de tratamiento enzimático sustitutivo. **Cerezyme® 60UI/kg/ cada 2 semanas.**
- Embarazo al año de inicio del tto.

Tras 5 años de tratamiento

- Descenso progresivo de la ferritina
- Normalización hematológica y bioquímica.
- RMN ósea normal.
- Ha tenido 2 niñas.
- Actividad enzimática: Quitotriosidasa
 - nov 01: 13905 nM/mL
 - enero 03: 7083 nM/mL
 - oct 03: 4543 nM/mL
- Concentración del biomarcador CCL18/PARC:
 - oct '05: 140 ng/mL
 - oct '07: 97 ng/mL

MUCHAS GRACIAS

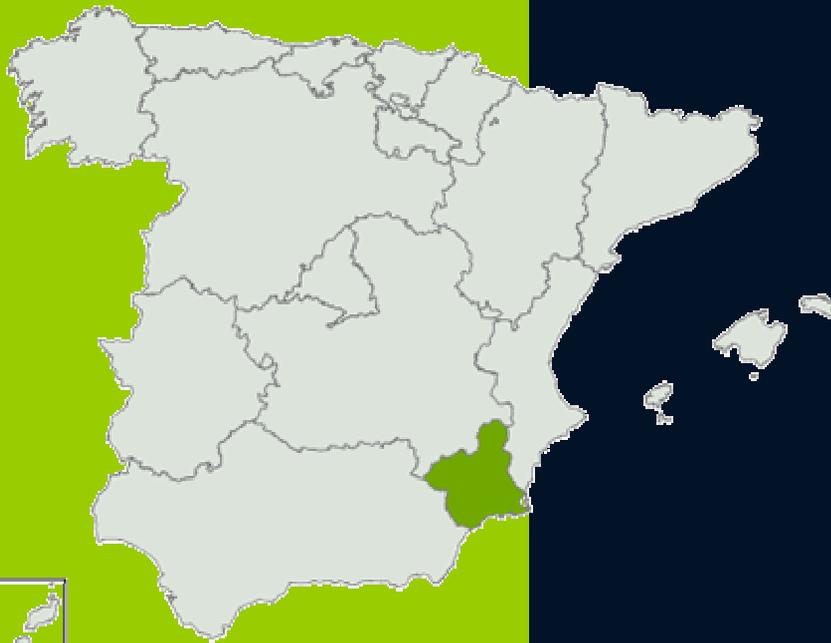


Murcia

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)





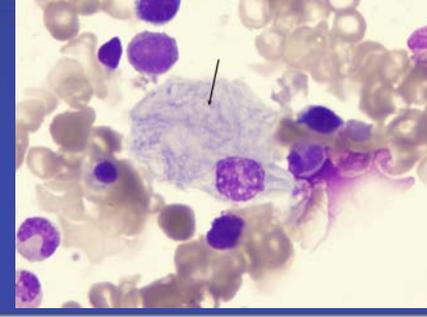
Enfermedad Gaucher tipo III

M^ª Rosario Domingo Jiménez. M^ª Teresa Montero Cebrián.
Hospitales C.S. Virgen de la Arrixaca (Murcia) y Rafael Méndez (Lorca)

mrosario.domingo@carm.es
maria.t.montero@carm.es



Gaucher neuropático



Espectro de gravedad

Letal

Perinatal

Hidrops

Gaucher II

Forma aguda

Signos bulbares

Signos piramidales

Afectación
cognitiva

Gaucher III

Subaguda o crónica

Apraxia oculomotora

Mioclonus

Epilepsia

Afectación cognitiva

Ataxia



Motivo de consulta y antecedentes



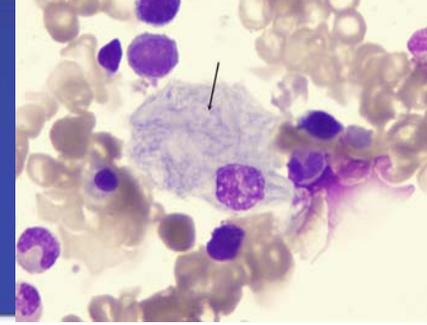
- **Motivo de consulta:** Lactante de 12 $\frac{1}{2}$ meses remitido por su pediatra para estudio de "polo de bazo".

- **Antecedentes familiares:** madre y padre sanos, no consanguíneos con CI en límites bajos de normalidad. Primo hermano con autismo.

- **Antecedentes personales:**
 - Embarazo: controlado de curso normal.
 - Parto: a término, monitor no satisfactorio, vacuoextracción con líquido amniótico meconial.
 - Periodo neonatal: PN 4040 gr. Apgar 9/10. Ingresa en Neonatología por sufrimiento fetal anteparto y pie talo varo.
 - Despistaje metabólico neonatal normal.
 - Seguido en consultas externas hasta los 11 meses con curva pondoestatural en percentil 10-25 y desarrollo psicomotor normal.



Situación clínica inicial



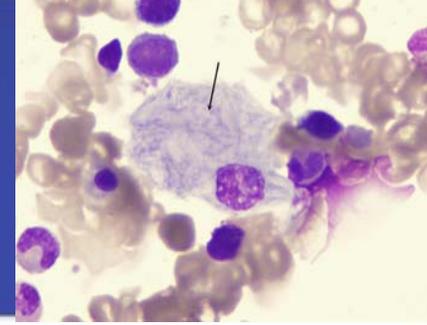
- **Exploración física:**
 - ❑ Palidez de piel.
 - ❑ Abdomen: Polo de bazo. Hígado a 1.5 cm de bordes lisos.

- **Exámenes complementarios:**
 - ❑ Hemograma: leucos 7200. Hb 11.4 g/dl. Hcto 33%. Plaquetas 163.000.
 - ❑ VSG 31 mm/h.
 - ❑ Bioquímica: GOT 71. GPT 37. FA 506. Resto normal.
 - ❑ FSP: anisopoiquilocitosis leve. Hipocromía.
 - ❑ Ecografía abdominal: ligera esplenomegalia homogénea.

Dado que el paciente está asintomático, se controla en consultas externas sin cambios exploratorios ni analíticos hasta que a los 24 m, coincidiendo con infección por varicela, presenta una gran distensión abdominal, por lo que se ingresa para completar estudio.



Al ingreso



□ Exploración física:

- Desarrollo pondoestatural en P 10-25.
- Palidez de piel y mucosas con exantema variceloso en fase costrosa.
- Abdomen: esplenomegalia dura de 10 cm. Hepatomegalia 10- 12 cm de bordes lisos, dura.

□ Exámenes complementarios:

- ✓ Hemograma: leucos 6300 con fórmula normal. Hematíes 3.840.000. Hb 9.2 mg/dl. Hcto 28%. Plaquetas 113.000. FSP: trombopenia, hipocromía y microcitosis.
- ✓ Serologías: Ig M positiva para herpes virus, resto normal.
- ✓ Proteinograma: aumento policlonal de Ig M.
- ✓ Estudio cardiológico y oftalmológico: normal.
- ✓ Eco abdominal: hepatoesplenomegalia homogénea, sin lesiones focales.



Diagnóstico y tratamiento inicial

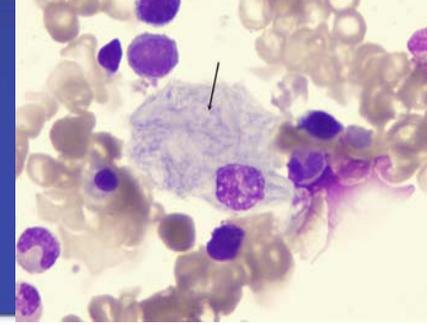


- ❑ **Frotis de sangre periférica:** anemia microcítica. Severa anisopoiquilocitosis. Hematíes fragmentados. Trombocitopenia, macrodismorfia plaquetaria.
- ❑ **Estudio de médula ósea en cresta ilíaca:** hiperplasia de serie eritroide y megacariocítica, destacando la presencia de **células de aspecto tesaurosomático tipo Gaucher**.
- ❑ **Estudio enzimático en leucocitos:** déficit de β - glucocerebrosidasa (35.7 nmoles por min. por gr. prot)
- ❑ **Estudio genético en biopsia cutánea:** paciente homocigoto para la mutación **L444P/L444P** del gen de la ácido beta-glucosidasa (GBA).

En Enero de 2002 (2 años y 2 meses) se contacta con FEETEG, que confirma el diagnóstico de **enfermedad de Gaucher**, aconsejando terapia de sustitución enzimática con Imiglucerasa a dosis 60 UI/kg cada 15 días.



Evolución clínica



a) Somatométrica:

- Ascenso de curva ponderal a los 3 $\frac{1}{2}$ años hasta percentil 50, en el que se mantiene.
- Mantiene percentil 25 de talla hasta los 6 años, pasando al 75 en el que continúa.
- No hay signos puberales en la última revisión.

b) **Visceral:** desaparición de hepatoesplenomegalia a los 3-4 meses del inicio del tratamiento, con RM anuales normales.

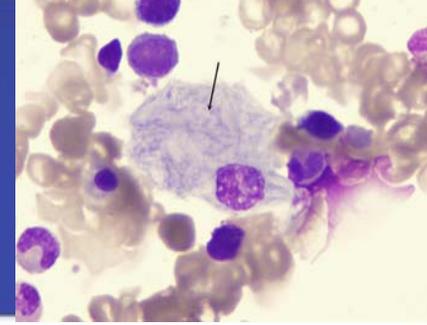
c) Esquelética:

- Estudio densitométrico: el primer examen muestra osteopenia, con controles seriados posteriores normales.
- En última RM de fémur aparece leve deformidad en matraz de Erlenmeyer de las metafisis femorales distales.
- Presenta durante su seguimiento astenia habitual con torpeza motora y caídas frecuentes, sin constatarse dolor óseo. En la última revisión (09-2008) la familia refiere mejoría evidente, con incremento de actividad física y desaparición de caídas.
- No han aparecido osteonecrosis, lesiones osteolíticas ni "crisis óseas".

No han aparecido efectos secundarios con la medicación.



Evolución analítica



	12 meses: inicio estudio	2 años: diagnóstico o Gaucher	6 meses con TES (09/02)	12 meses con TES (02/03)	3 años con TES (03/05)	4 años con TES (03/06)	5 años con TES (04/07)	6 años con TES (03/08)
Leucos	7200	7800	4900	8700	8100	6000	5500	5200
Hb	11.4	9	12.6	13.1	11.7	12	11.7	11.6
Hcto	33	30	37.4	39	33.8	36.1	34.7	33.4
Plaquetas	163000	113000	178000	230000	235000	236000	170000	211000
GOT (U/L)	71	61	40	32	20	25	34	23
GPT (U/L)	37	40	34	30	17	32	25	12
FFAA (U/L)	506	292	496	580	436	480	463	466



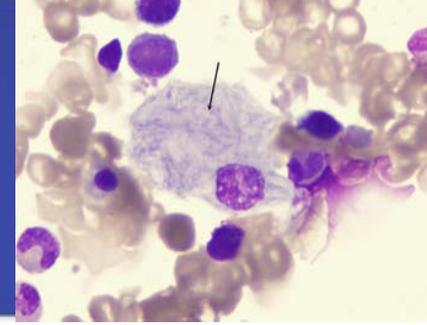
Evolución quitotriosidasa y biomarcador CCL. 18 /PARC



Fecha	Quitotriosidasa (nM/ml prot.h)	Biomarcador CCL. 18/ PARC
Enero 2002 (diagnóstico)	8300	
Octubre 2002 (6 meses TES)	4035	
Febrero 2003 (12 meses TES)	594	
Marzo 2004 (2 años TES)	357	
Marzo 2005 (3 años TES)	376	177
Abril 2006 (4 años TES)	599	191
Mayo 2008 (5 años TES)	539	176
Octubre 2008 (6 $\frac{1}{2}$ años TES)	444	273



Evolución Neurológica



□ A los 7 años:

a) Clínica:

- Alteración de los movimientos oculares
- Bajo rendimiento escolar
- Hipoacusia
- No epilepsia
- Tics motores simples

b) Exploración: apraxia oculomotora, torpeza motriz sin ataxia.

□ A los 9 años:

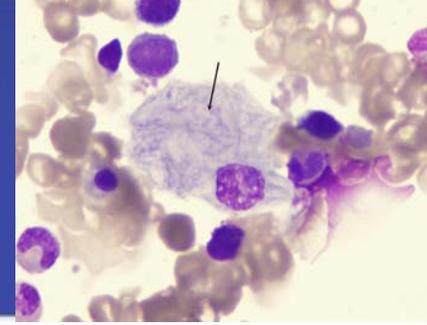
a) Clínica: La familia lo refiere estable. No epilepsia.

b) Exploración:

- Apraxia oculomotora horizontal con movimientos verticales normales.
- Otras: Asimetría en el fruncimiento facial. Dificultad en la movilización de la lengua muy leve. Tics motores faciales.
- ¿Empeoramiento cognitivo?



Exámenes complementarios



□ EEG

- 2007: ABC levemente lentificada para su edad.
- 2008, larga duración y sueño: Registro con ABC levemente lentificada, resto normal.

□ PEATC

Alteración conducción entre puente inferior y tubérculos cuadrigéminos

Para identificar onda I, estímulos en ambos oídos hasta 100 dB con latencia normal. Latencia onda V y de intervalos III-V y I-V incrementados.

□ RM cerebrales: normales (última marzo 2008).

□ Test psicométrico: Retraso mental leve CI 60 (56-68).



Problemas planteados



- ❑ Apraxia oculomotora: aumento dosis de Imiglucerasa a 120 U/Kg (abril 2007).
- ❑ Sospecha de progresión cuadro neurológico: Inicio terapia combinada con Miglustat (100 mg x 3 vd) (agosto 2008).
- ❑ A continuación:
 - ❑ ¿Cuánto tiempo debemos esperar para comprobar la eficacia o no de la terapia combinada?
 - ❑ ¿Hasta cuánto pueden aumentarse las dosis de TES y TIS?
- ❑ ¿ Los pacientes con Gaucher tipo 3 deben transplantarse con médula ósea o derivados hematopoyéticos?
 - ❑ ¿En cuanto aparece la enfermedad neurológica?
 - ❑ ¿Cuándo hay evidencia de progresión?
 - ❑ ¿Hasta qué afectación es tolerable?



Otras dudas

- ❑ La enzima administrada en altas dosis i.v., ¿alcanza el SNC?
- ❑ ¿Qué mecanismos intervienen en el daño neurológico selectivo?
- ❑ ¿Cuál es la mejor estrategia terapéutica?
- ❑ ¿Alguna de las pautas de tratamiento podría revertir la sintomatología neurológica?
- ❑ ¿Puede utilizarse la escala de gravedad para decisiones terapéuticas?



Bibliografía reciente Gaucher III

- Outcome of type III Gaucher disease on enzyme replacement therapy: Review of 55 cases.
 - ✓ J Inherit Metab Dis (2007) 30:935–942.
 - ✓ European Task Force para el Gaucher Neuropático.
 - ✓ 55 casos: L444P/L444P en 40/55.
 - ✓ Todos TES, 13 esplenectomizados.
 - ✓ Epilepsia 9.
 - ✓ Difícil comparar: diferentes edades, dosis...¿transplante?.

- Cognitive outcome in treated patients with Chronic Neuronopathic Gaucher disease.
 - ✓ Goker-Alpan et al. J Pediatr 2008; 153: 89.94.
 - ✓ 32 casos: L444P/L444P 25/32. Todas las edades.
 - ✓ Todos en tratamiento (TES o transplante, no especifican).
 - ✓ Todos apraxia oculomotora, 4 epilepsia, 60% CI < normal.



Bibliografía reciente Gaucher III

- Potential efficacy of enzyme replacement and substrate reduction therapy in three siblings with Gaucher disease type III.
 - ✓ Cox-Brinkman et al. J Inherit Metab Dis 2008.
 - ✓ Tres hermanos, dos mayores sin TRS y el tercero con TES y TRS desde 5 meses, mejor evolución con mínima sintomatología a 3,5 a.
- Hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease (review). The Cochrane Library 2008. Revisión encaminada a:
 - ✓ Riesgo de mortalidad asociada al procedimiento.
 - ✓ Eficacia para modificar el curso de la enfermedad.
 - ✓ Detención o regresión de las manifestaciones en las formas neuropáticas.
 - ✓ No hay ensayos clínicos que hayan evaluado la eficacia y seguridad del trasplante hematopoyético frente a TES y TRS.



A severity scoring tool to assess the neurological features of neuronopathic Gaucher disease. J Inherit Metab Dis 2007
Davies et al

Parálisis mirada horizontal	1,5
Epilepsia	0
Desarrollo cognitivo	1
Ataxia	0
Signos cerebelosos	1,5
Signos piramidales	0
Signos extrapiramidales	0
Dificultad deglución/signos bulbares	0
Lenguaje/disartria	0
Desarrollo motor fino	0
Desarrollo motor grueso	0
Oftalmoplejia	0
Cifoescoliosis	0
TOTAL	4/39

ITEMS 0 A 3
PUNTOS
MAXIMA
PUNTUACIÓN 39

Moros i Cristians.
"Dia dels trons" al pont de Sant Jordi.



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)





Charla de Clausura:
Tratamiento de la Enfermedad
de Gaucher en España.
Perspectiva histórica.

Ponente:

Dr. José Ramón Calabuig Alborch.
*Jefe Servicio. Medicina Interna.
Hospital Universitario La Fe.
Valencia.*

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)



Tratamiento de la enfermedad de Gaucher en España. Perspectiva histórica

**José Ramón Calabuig Alborch
Medicina Interna
Hospital Universitario la Fe.
Valencia.**

calabuig_jra@gva.es

Perspectiva

Aspecto que presentan los objetos vistos a distancia

Desarrollo favorable o desfavorable que se prevé en un futuro

HISTORIA

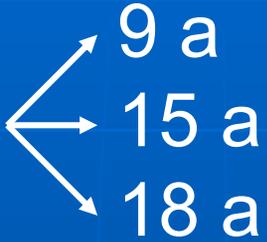
Philip Charles Ernest Gaucher (1845-1918)
Médico polifacético, dermatólogo-venereólogo,
histólogo, bacteriólogo, infectólogo.....

- **1882** Tesis: Epitelioma primitivo de bazo, hipertrofia idiopática del bazo sin leucemia.
- **1907** Se trata de una enfermedad metabólica.
- **1924** Lieb aísla un compuesto graso del bazo.
- **1934** Aghion lo identifica como un glucocerebrósido, componente de la membrana celular de los glóbulos blancos.

HISTORIA

- **1965** Brady: el acúmulo es por déficit de glucocerebrosidasa.
- **1990** Brady y Barton introducen la terapia de reemplazo.
- **1991** FDA aprueba CEREDASE® (aglucerasa) obtenida de placenta humana.
- **1994** Es aprobada en Europa y utilizada en España un 31 de Mayo. Este mismo año la FDA aprueba CEREZYME® (Imiglucerasa recombinante).
- **1997** Es aprobada en Europa y en España.
- **2002** FDA Aprueba Zavesca® (Miglustat) como Terapia de inhibición de sustrato.
- Trasplante de médula ósea.

Caso nº 1 (1972)

3 hermanos 
9 a
15 a
18 a

Padres consanguíneos

Hepatoesplenomegalia

Anemia y trombopenia

Dolores erráticos

Esplenectomía a los tres

Buena evolución clínica y hematológica

6 hijos sanos

Mutación 340/S

Caso nº 1

1994 Ceredase[®], de placenta humana. Dudas ???.

La hermana : síntomas de hiperkinesia – parkinsonismo-Neurólogo-neurocirujano
Esteroataxia → Sepsis → Muerte

1998 Cerezyme[®] cada 15 días hasta hoy y Zavesca[®]
desde final del 2006

Mejoría de la hepatomegalia y anemia.

El hermano mayor nunca dolores óseos.

El hermano pequeño aplastamiento
vertebral en el 2000 con intervención.

Dolores frecuentes sobre todo en tibia.

Caso nº 2 (1972)

Niño 9 años

Gran hepatoesplenomegalia

Anemia y trombopenia

Necrosis cadera izquierda

Vértebra plana de Calve

Hermana sana

1 hijo sano

Esplenectomía

Buena evolución clínica y hematológica

Frecuentes e intensos dolores óseos con signos inflamatorios en piernas

Caso nº 2 (1972)

1994 Fractura de cadera

1998 Dudas terapéuticas???

2002 Recambio de cadera- Ictericia- precoma hepático

2004 Cerezyme[®] cada 15 días

Mejora la hepatomegalia,
el cansancio y la anemia

Dolores frecuentes e intensos

Mutación 340S

Caso n° 3 (1973)

Mujer de 19 años

Anemia y esplenomegalia moderada

Gran astenia

1975 Esplenectomía

Buena evolución clínica y hematológica

Poca afectación ósea

1993 Fractura de cadera

Algún dolor y persiste anemia

1996 Cambia de comunidad

1 hijo sano

Mutación L444/P

Caso nº 4 (1977)

Paciente 14 años

Ingresa en cirugía por tumoración abdominal

Gran hepatoesplenomegalia

Anemia y trombopenia

Esplenectomía

Buena evolución clínica y hematológica

Una hermana sana

Mutación 340/S

Caso nº 4

1996 Lumbago y algún dolor óseo

1998 Dolor cadera estando en África (chofer)

Consulta ortopedia

Dudas terapéuticas???

Cambio de hospital y terapia sustitutiva

Prótesis de cadera

Caso nº 5 (1997)

Paciente de 18 años, estudiante en Barcelona

Gran hepatoesplenomegalia

Anemia y trombopenia importantes

Dolores óseos intensos y frecuentes en tibia

Hermana sana

Mutación 340/S

Dudas terapéuticas???

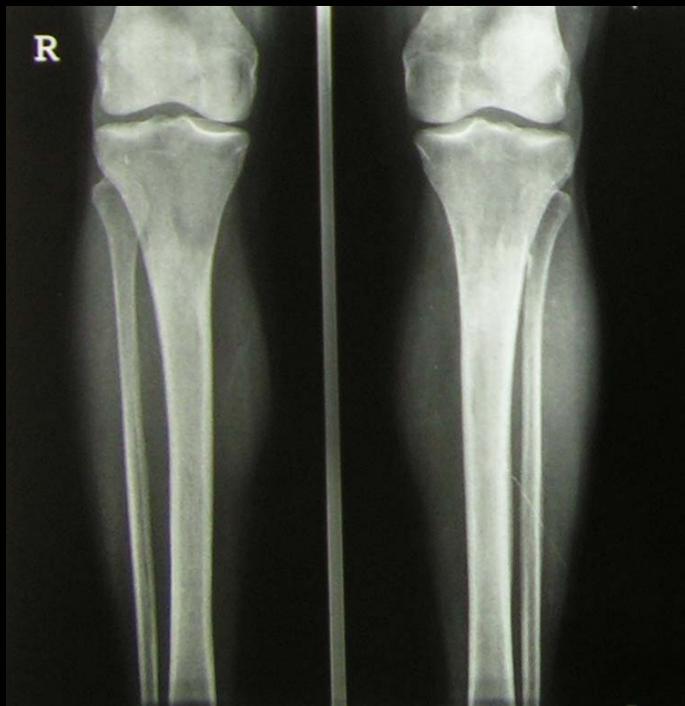
Espectacular respuesta a terapia sustitutiva en
Barcelona



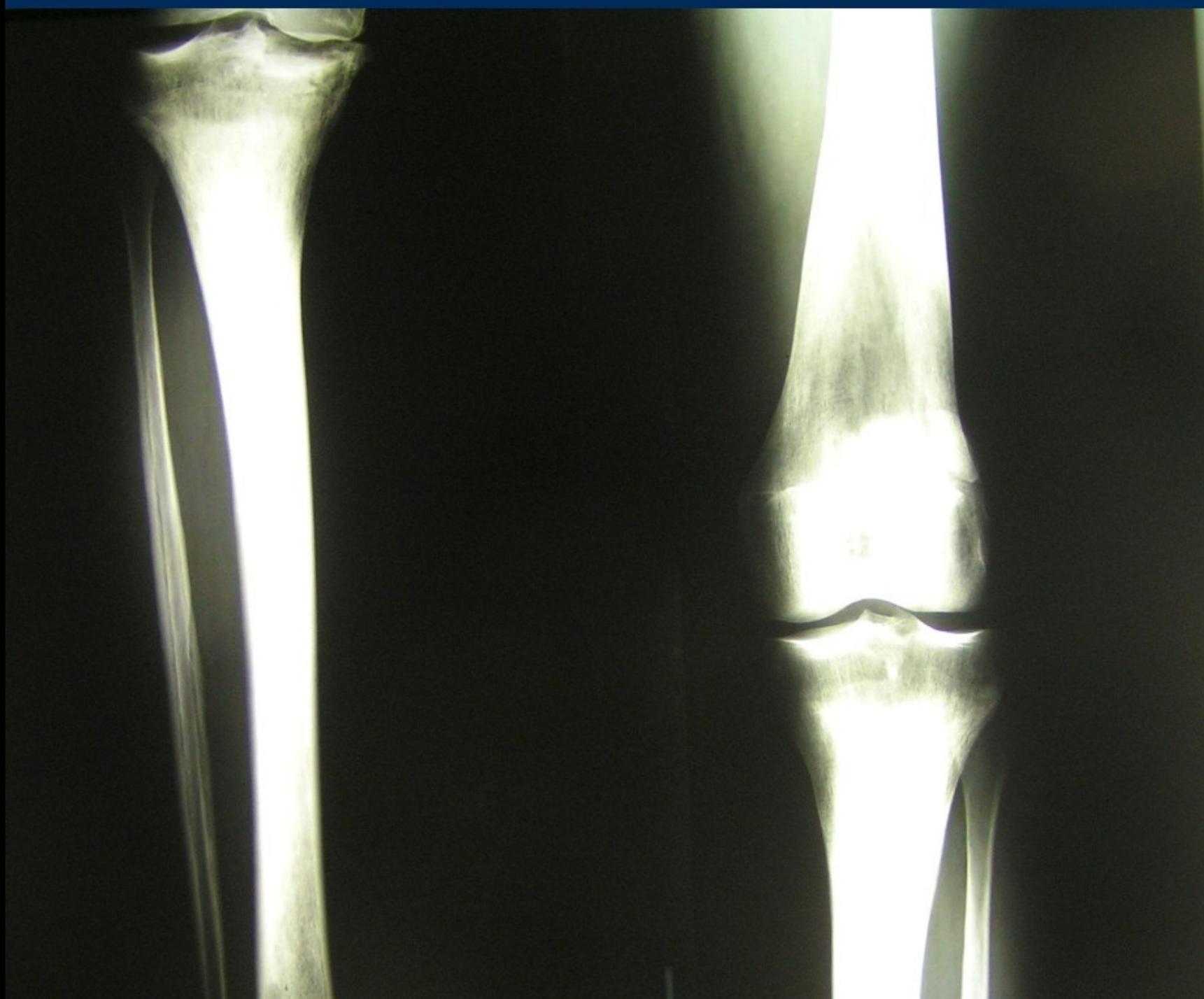


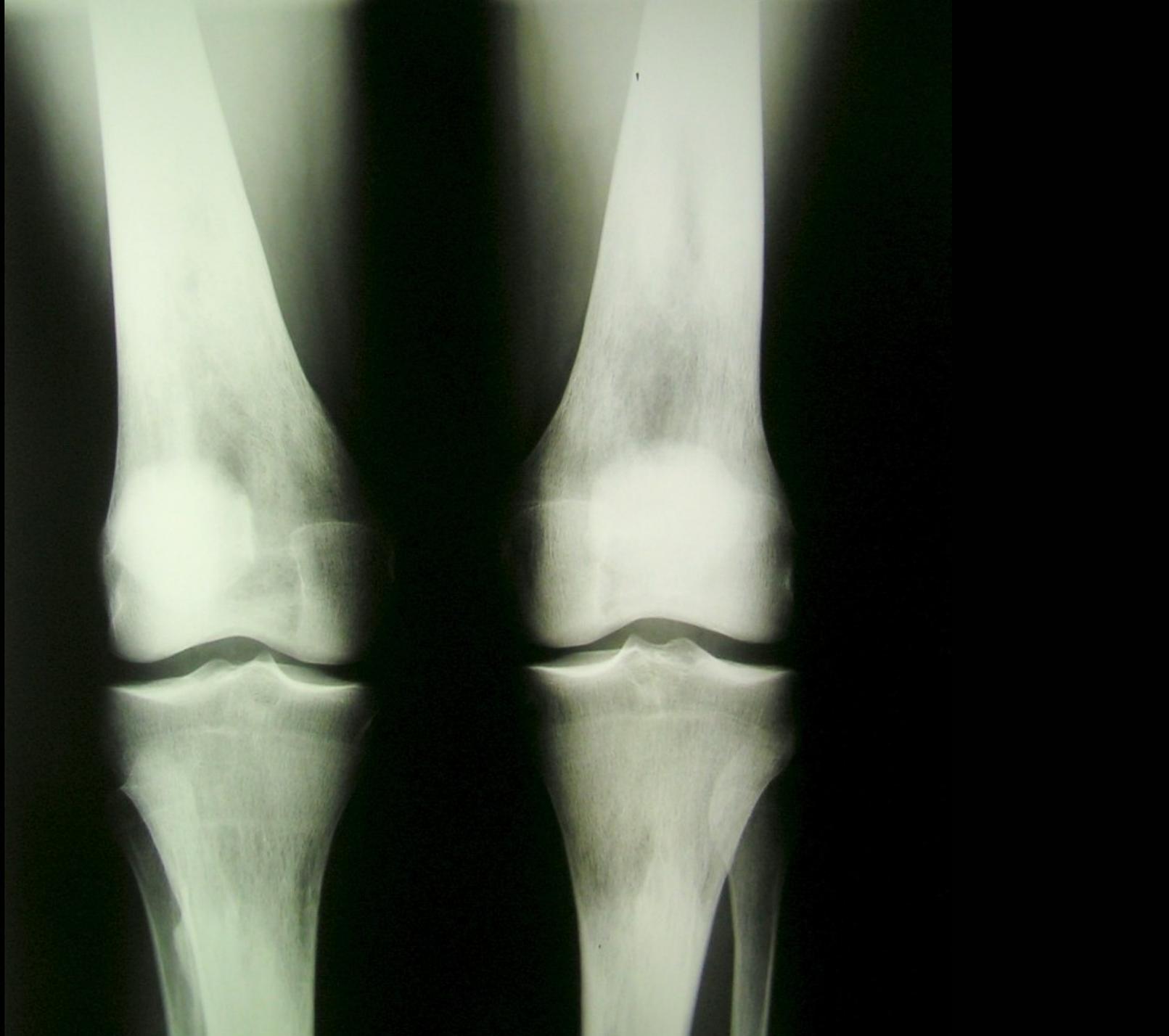








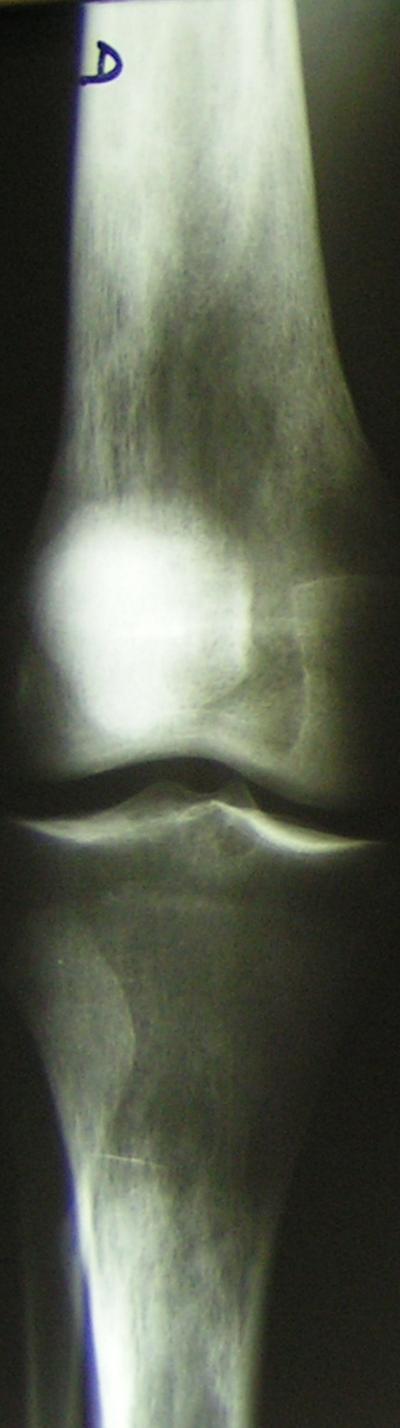




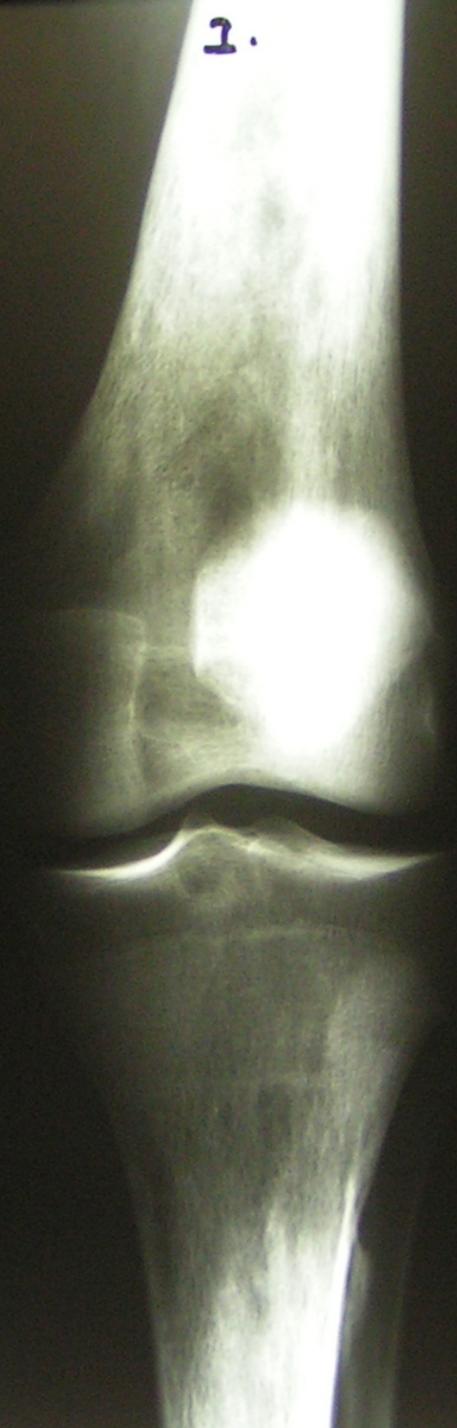




D



1.

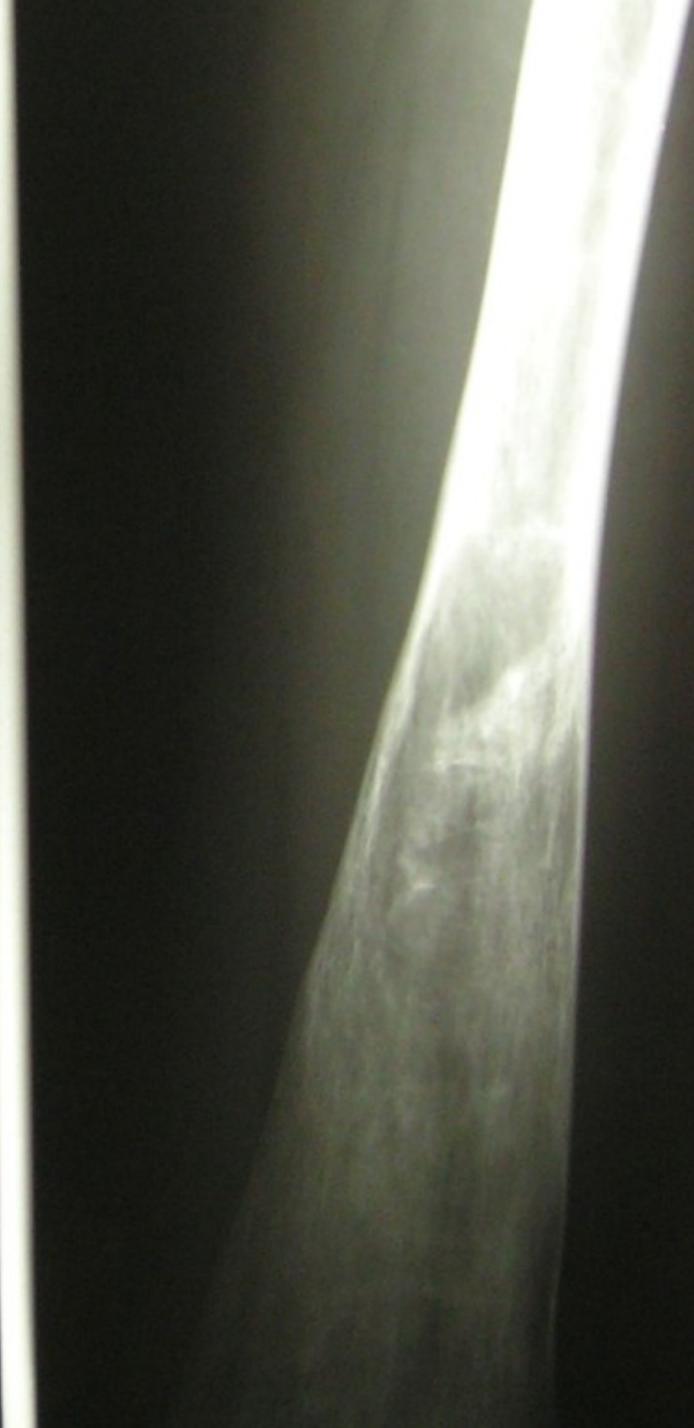






D

I







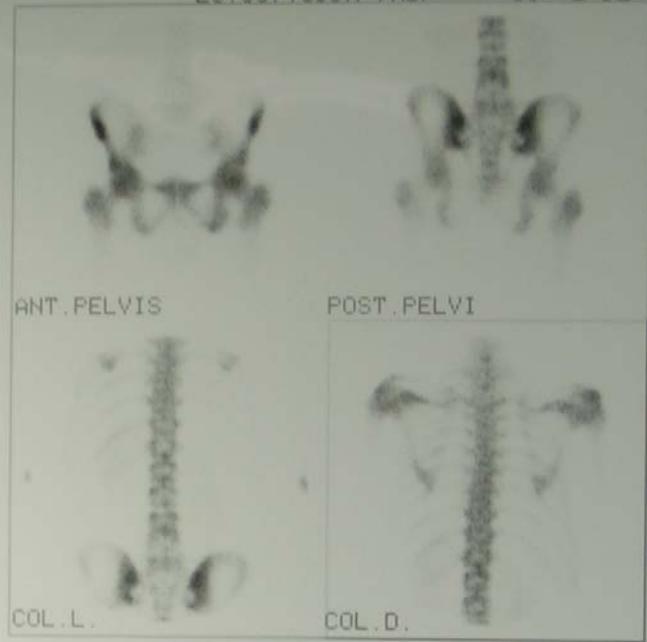




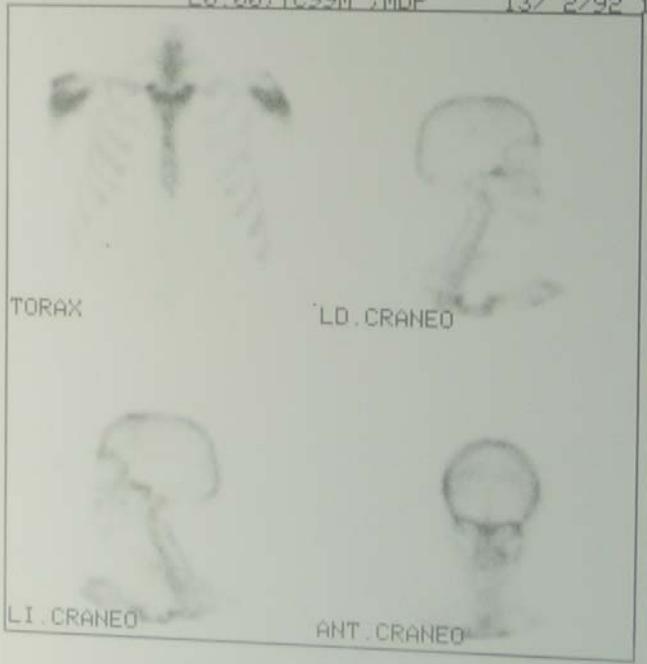


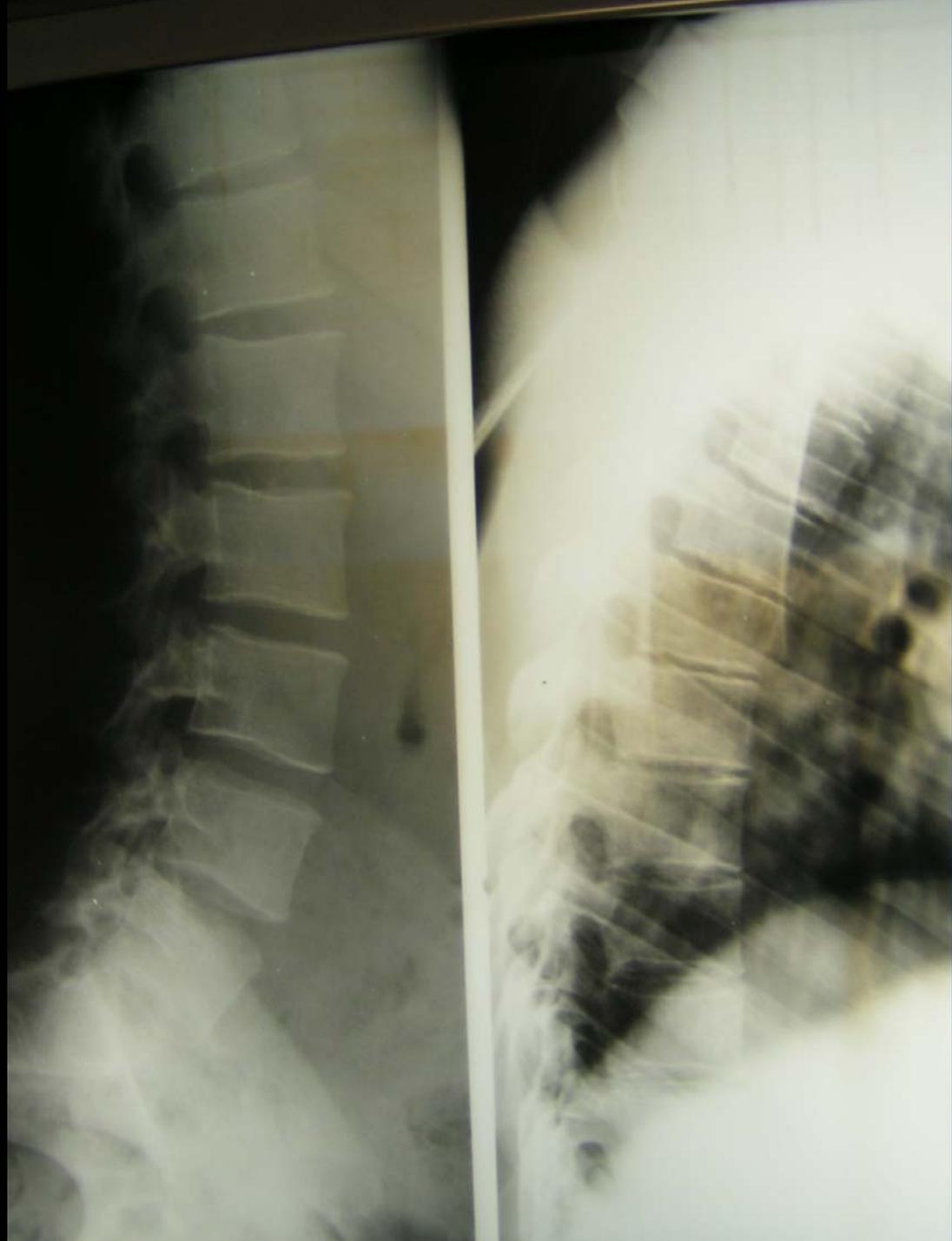


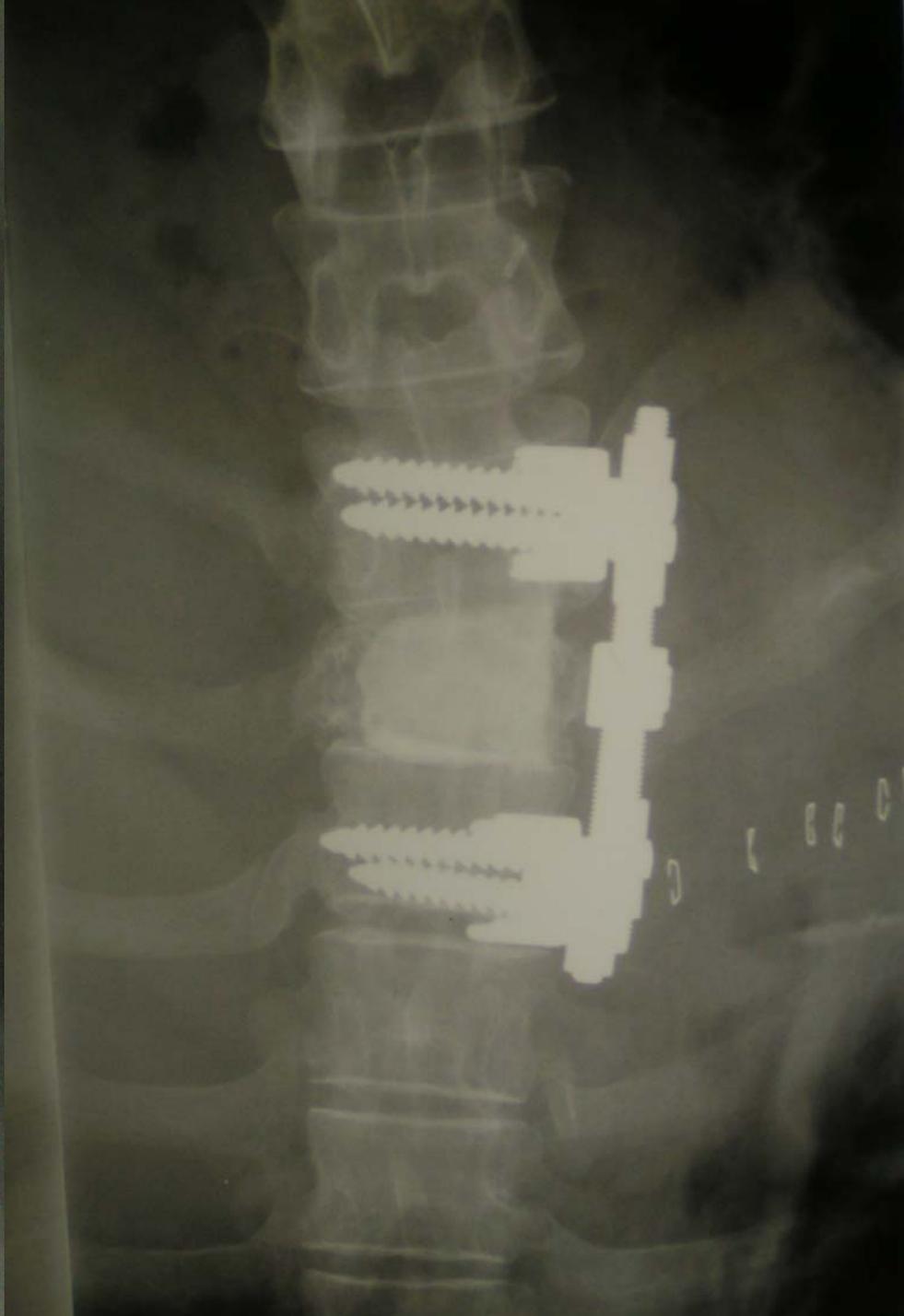
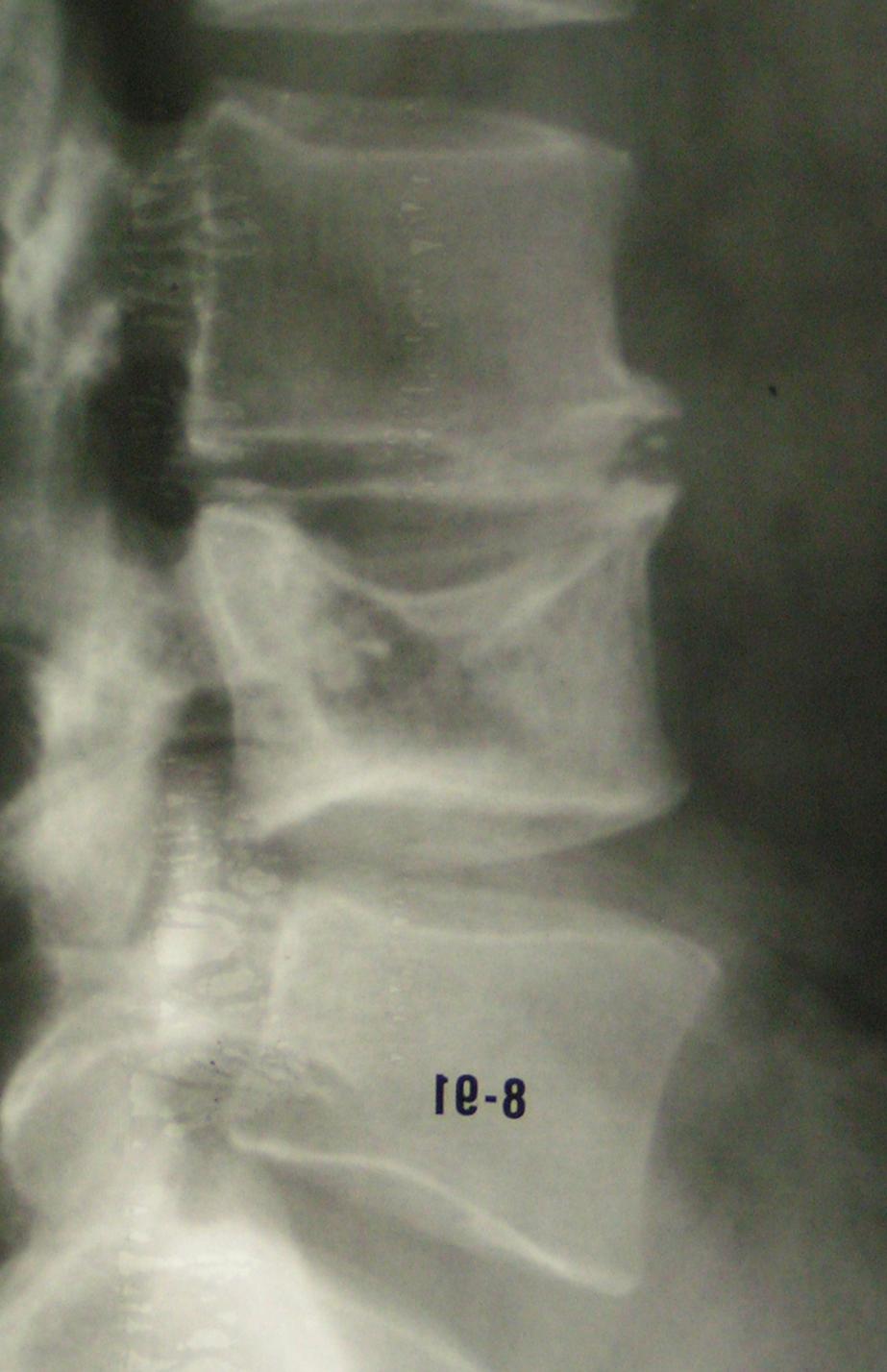


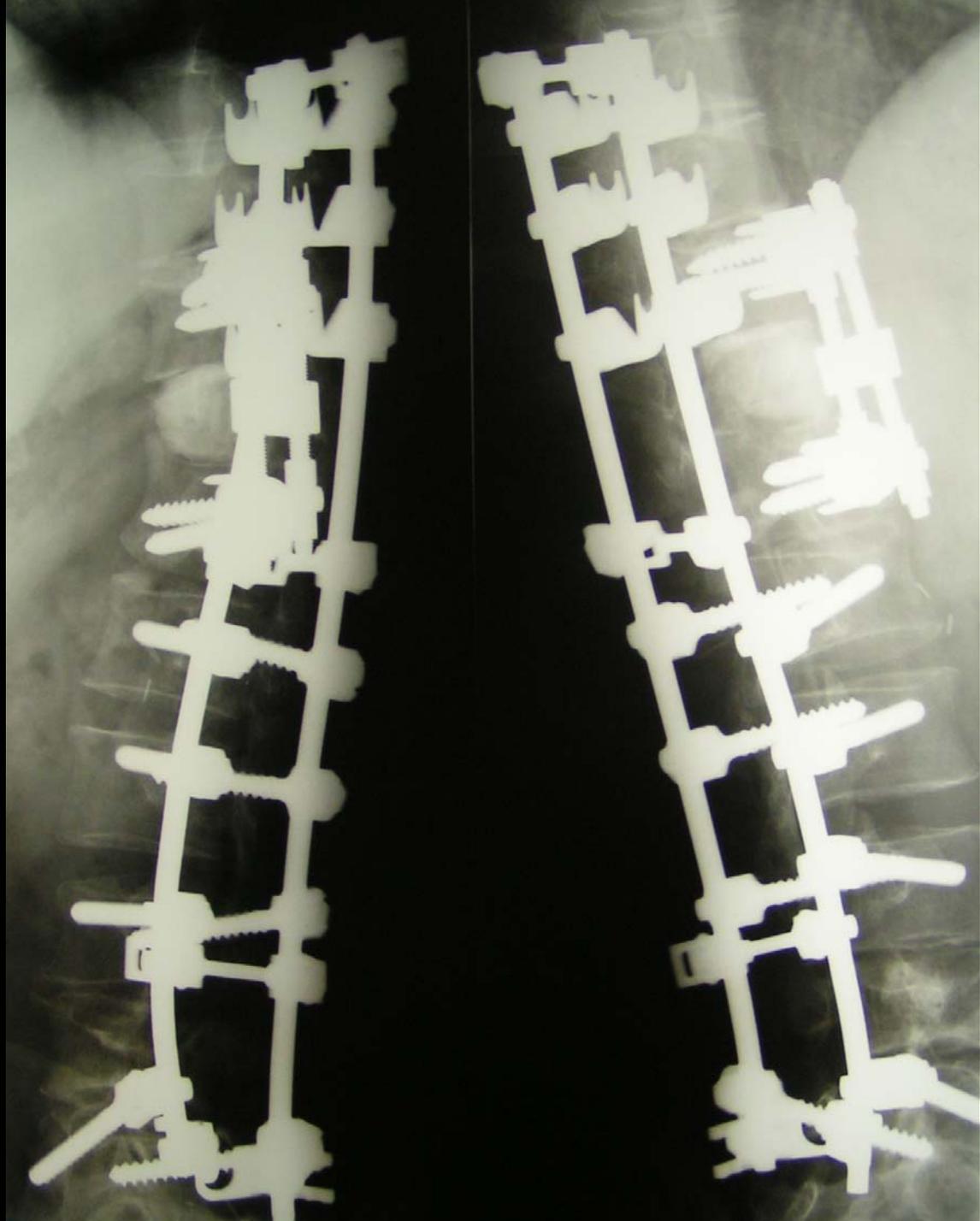


LA FE 13/ 2/92 12:55
DE MEDICINA NUCLEAR
G 8 200 090
20.00.TC99M .MDP 13/ 2/92 12:51







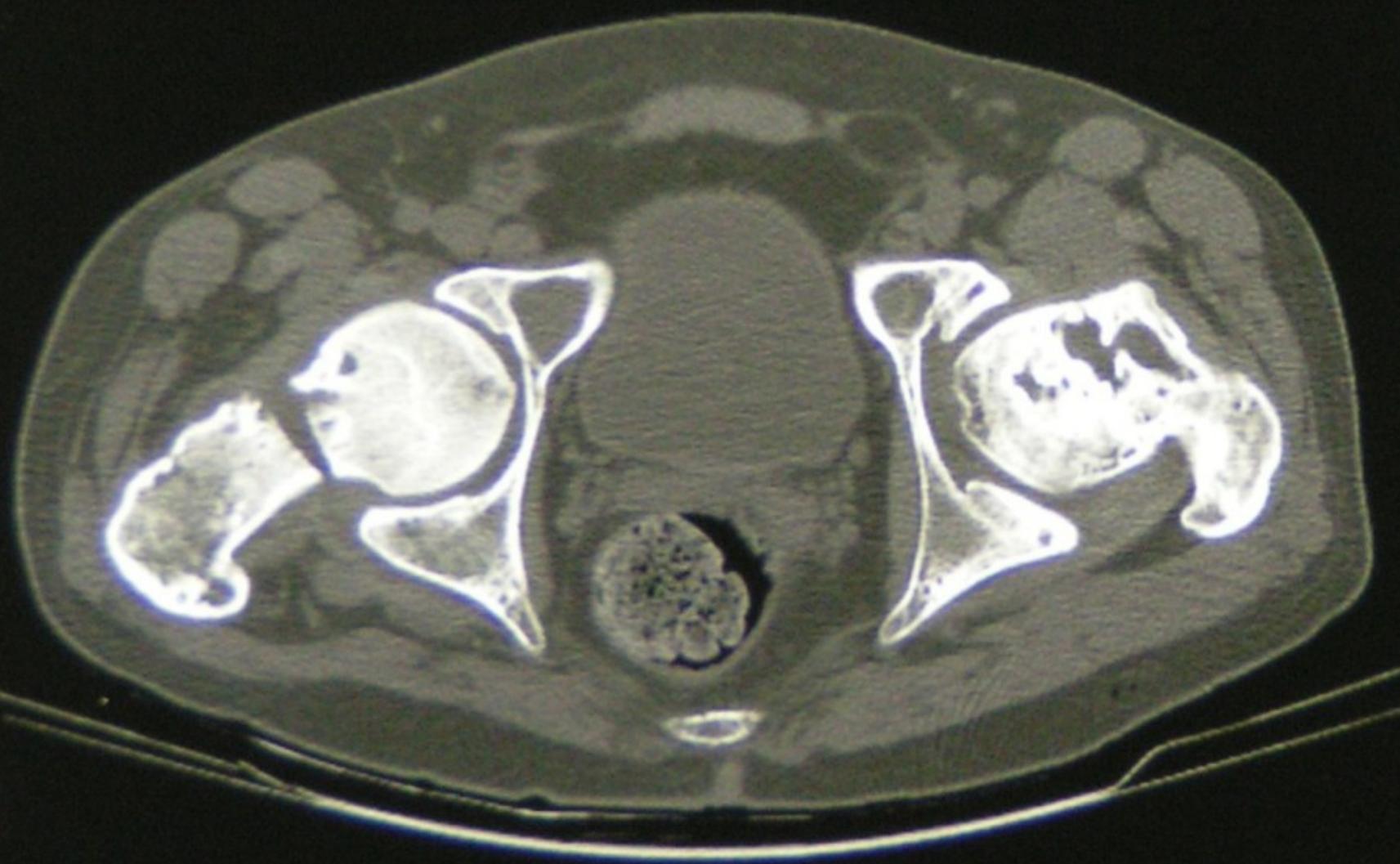






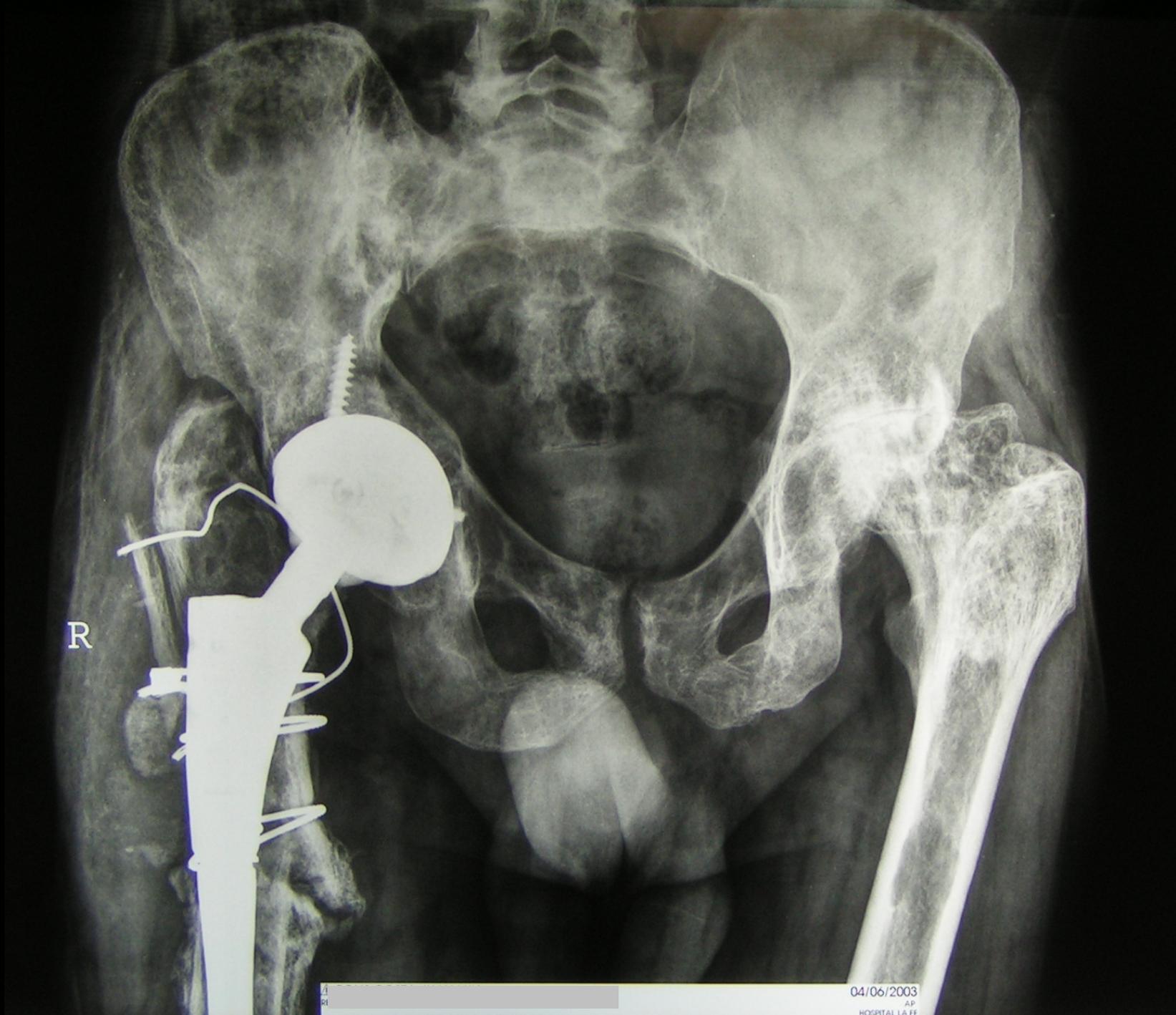


Y 00
BONE



R

L

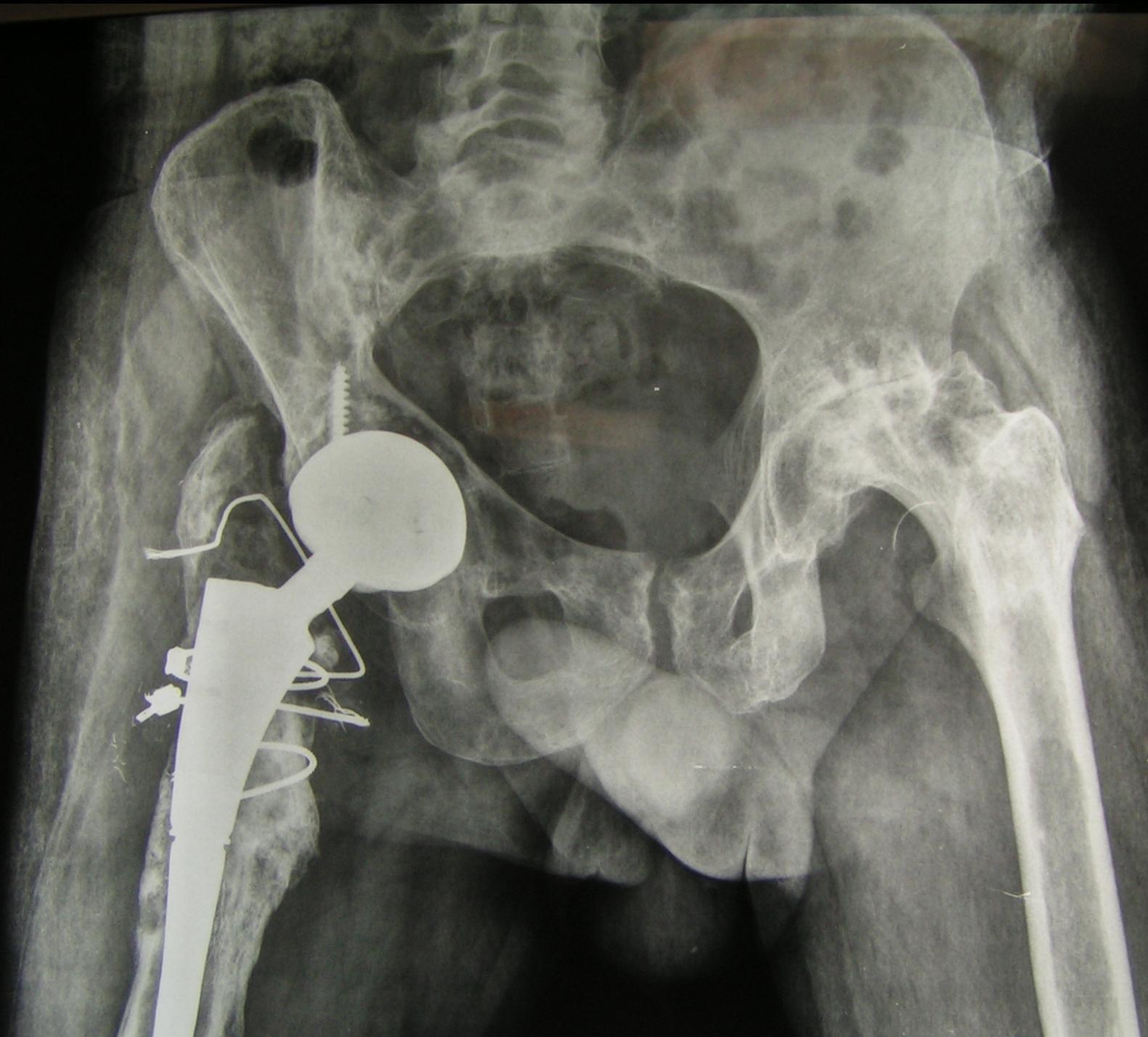


R

04/06/2003

AP

HOSPITAL L.A. FF









R

Conclusiones

Mi perspectiva histórica del tratamiento del Gaucher:

1. La terapéutica sustitutiva y de inhibición de sustratos es efectiva y bien tolerada
2. Es importante la precocidad en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad
3. Hay que seguir de cerca la evolución de estos pacientes sobre todo de sus manifestaciones óseas
4. El progreso de la medicina aporta mucha paz y confianza a los médicos (1972-2008) 36 años
5. Nosotros sufrimos mucho con estos pacientes

URGENCIA

648-14
P.H.

ORDEN DE INGRESO

Número { Documento
Historia Clínica 71764
Rgt.º Movt.º Enfermos 15298

Nombre y apellidos



Asegurado

Diagnóstico provisional

Tumoración abdominal

Beneficiario

Facultativo que ordenó el ingreso

Dr. Ripollé

Planta

3ª 1ª

Habitación

310-B

Cama n.º

I N G R E S O

Día 17 de IX de 1977, hora 17:10

Motivo

el fin de

El Médico de Guardia,

A L T A

Día 20 de IX de 1977, hora

Causa

Salud Medica

El Jefe de la Clínica,

[Signature]

CIUDAD SANITARIA
DE LA SEGURIDAD SOCIAL «LA FE»

Valencia, 20-III-72

Departamento de Medicina Interna

Prof. Jos6 B6guena Candela

INFORME CLINICO

Paciente de 15 a6os de edad que como antecedentes refiere dolores articulares de tipo err6ticos sin signos inflamatorios y que se diagnosticaron de reuma, cediendo con analg6sicos. Dolores musculares de etiolog6a poco clara y que siempre cursan durante 5-6 dias. A las cuarenta y ocho horas del parto refiere su madre, episodio de ictericia que dur6 3-4 dias. Con frecuencia ha sido etiquetado de enfermo p6tico sin que por la sintomatolog6a que nos refiere el paciente podamos orientar que tipo de afecci6n es de la que se trata.

Como sintomatolog6a actual no presenta molestia alguna y el motivo de acudir a este Centro fue por la existencia de dos hermanos con enfermedad de Gaucher.

A la exploraci6n, encontramos pingu6cula en ambos ojos como una hepatomegalia de 3 traveses de dedo, bazo apenas palpable. Auscultaci6n de t6rax y pulm6n normal. Resto de exploraci6n anodina.

Analfticamente 7.200 leucocitos con E/1; G/4; S/43; L/49; M/3, hematocrito 44%. Hb 14,7 gr/100 V.S. 5 mm. Coomb directo, negativo. Cifras normales de colesterol, calcio, fosforo inorg6nico, GOT, 6cido 6rico, nit6geno ur6ico, urea, glucosa etc. Fosfatasas alcalinas aumentadas, 66 nU/ml. Orina normal. Proteinograma con 6,28 de totales, Alfa-1 3,6%. Alfa-2 12%. Beta 15%. Gamma 17,4%. Lipidograma: l6pidos totales 460 mgr. Lip6albumina 1,3%. Alfa-lipo , 17,5%. Prebetalipo 34,2%. Betalipo: 47%. Cociente 4,2.

Se le practica Gammagraf6a hep6tica que muestra una intensa hepatomegalia difusa sin alteraciones morfol6gicas.

E.E.G. habia una disfunci6n subcortical de grado discreto.

Estudio radiol6gico muestra en extremidad inf. de ambos f6mures, discreto ensanchamiento con im6genes sugestivas de matraz de Hezion Meiler, no observ6ndose im6genes lacunares.

El diagnostico de confirmaci6n nos lo ha dado la punci6n esternal, en la que se ven abundantes c6lulas de las descritas en la enfermedad de Gaucher, lo que confirma la existencia de esta enfermedad. Como tratamiento sugerimos:

-MICEBRINA 1 comp. en la comida y cena

Fdo. Dr. J.R. Calabuig
M6d. Adjunto. Secci6n M. Interna.

Caso n° 3 (1973)

Mujer de 19 años

Anemia y esplenomegalia moderada

Gran astenia

1975 Esplenectomía

Buena evolución clínica y hematológica

Poca afectación ósea

1996 Fractura de cadera

Algún dolor y persiste anemia

1996 Cambia de comunidad

1 hijo sano

Mutación L444/P

Caso nº 4 (1977)

Paciente 14 años

Ingresa en cirugía por tumoración abdominal

Gran hepatoesplenomegalia

Anemia y trombopenia

Esplenectomía

Buena evolución clínica y hematológica

Una hermana sana

Mutación 340/S

Caso nº 5 (1997)

Paciente 18 años

Gran hepatoesplenomegalia

Anemia y trombopenia importantes

Dolores óseos intensos y frecuentes en tibia

Hermana sana

Mutación 340/S

Espectacular respuesta a terapia sustitutiva en
Barcelona



1.5T GEMSO

S 106

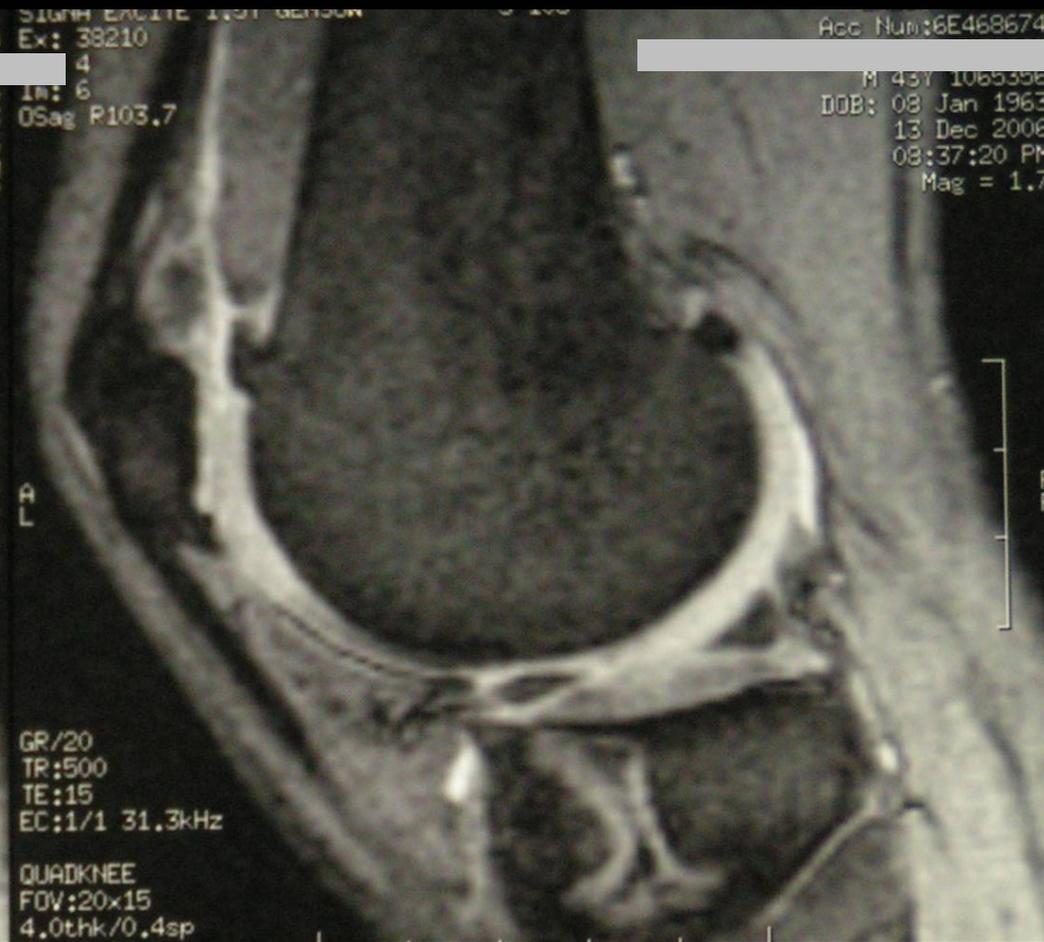
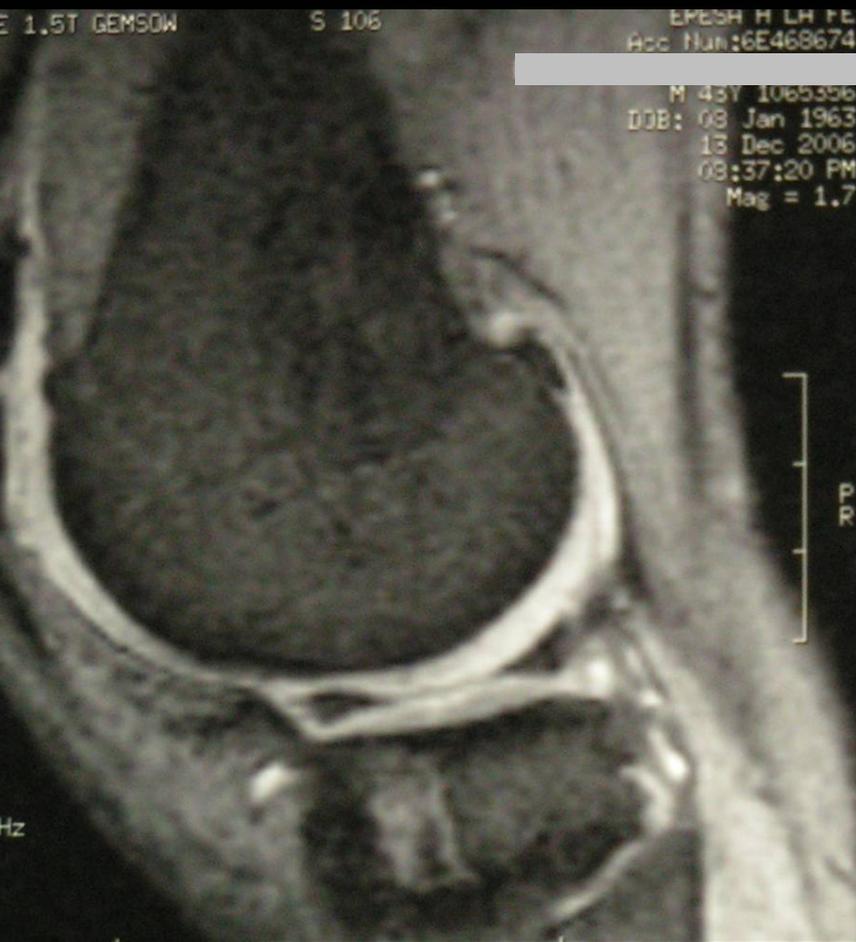
EPESH H LH FE SIGNH ERGITE 1.5T GEMSO

Acc Num:6E468674 Ex: 39210

Acc Num:6E468674

M 43Y 1065356 Im: 6
DOB: 08 Jan 1963 OSag R103.7
13 Dec 2006
08:37:20 PM
Mag = 1.7

M 43Y 1065356
DOB: 08 Jan 1963
13 Dec 2006
08:37:20 PM
Mag = 1.7



P
R
A
L

GR/20
TR:500
TE:15
EC:1/1 31.3kHz

QUADKNEE
FOV:20x15
4.0thk/0.4sp

