

Debate: Opciones
terapéuticas actuales
en la Enfermedad
de Gaucher.

Moderadores:

Dra. Pilar Román Sánchez
*Presidenta SMICV.
Jefa Servicio. Medicina Interna.
Hospital de Requena (Valencia).*

Dr. Luís Estañ Yago
*Departamento de Farmacología.
Universitat de València.*

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.

**Terapia Enzimática Sustitutiva
(TES): Cerezyme®.**

Dr. Juan Ignacio Pérez-Calvo.

Medicina Interna.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Zaragoza.

**Terapia de Reducción de Sustrato
(TRS): Zavesca®.**

Dra. Pilar Giraldo Castellano.

Jefa de Sección. Hematología.

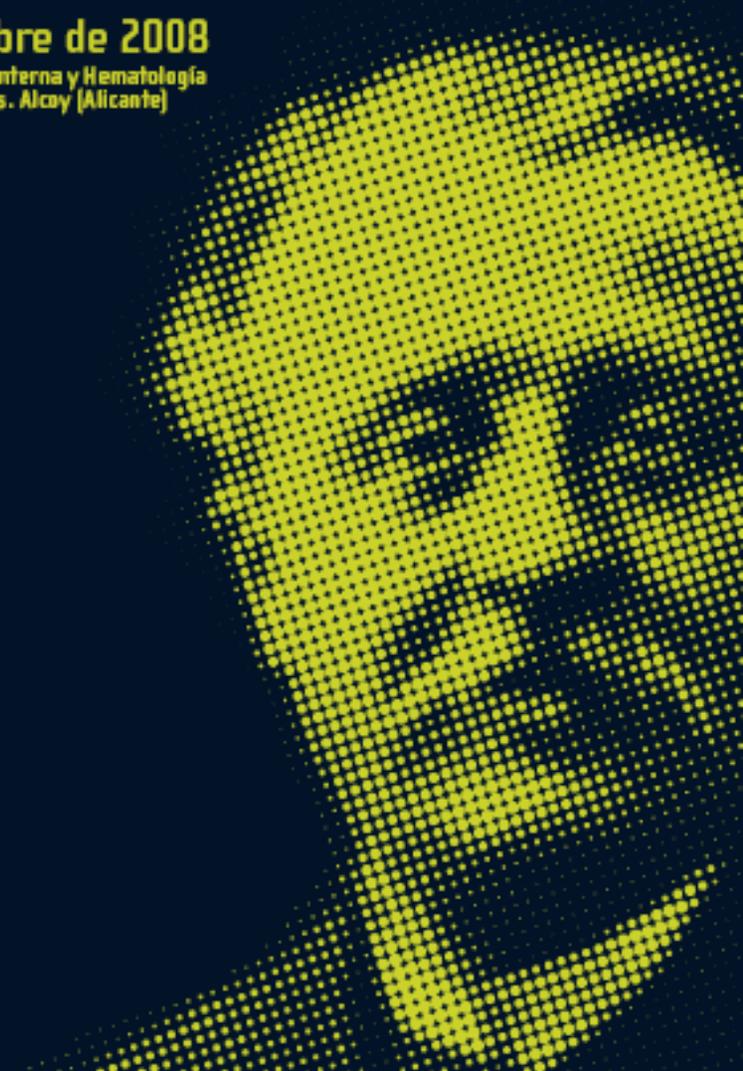
Hospital Universitario Miguel Servet.

Zaragoza.

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)





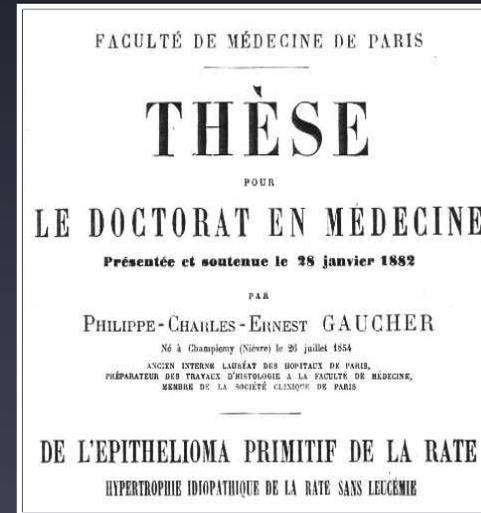
Tratamiento actual de la enfermedad de Gaucher



Juan I. Pérez Calvo
Servicio de Medicina Interna

Hospital Clínico Universitario
"Lozano Blesa" de Zaragoza

Comienzo de la historia

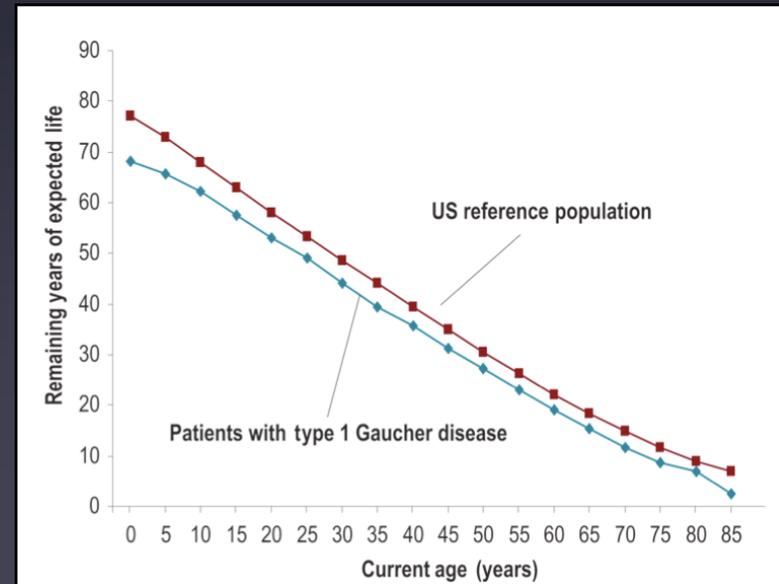




Hablamos de ...

¿Hace falta tratamiento en la EdG?

- Sintomática
- Acorta la esperanza de vida
- Imprevisible



1. vom Dahl S, et al. Eur Soc Hum Genet. Meeting, Amsterdam, May 2006.

2. Weinreb N, et al. Am J Med 2002; 113: 112-119.

3. Pérez Cavo JI, et al. QJM 2005; 98: 916-918.

¿Qué le pedimos a cualquier tratamiento?

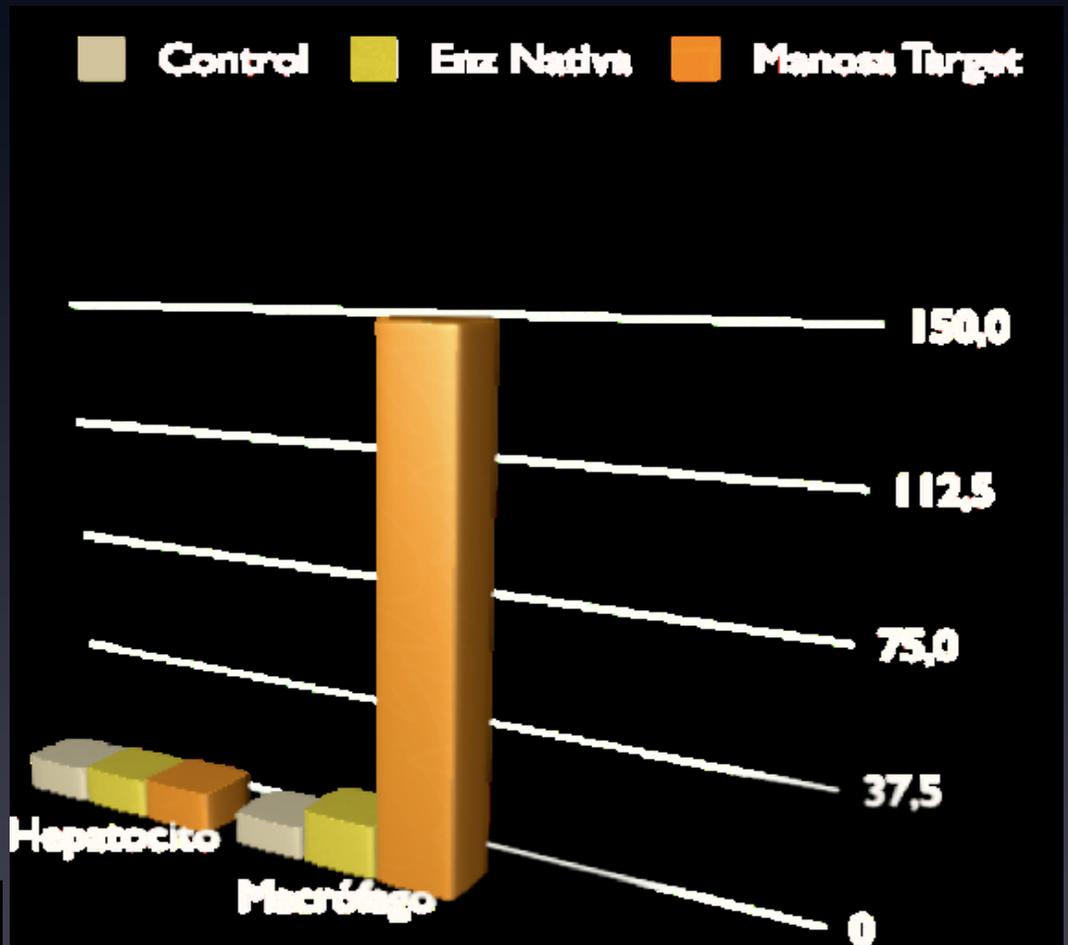
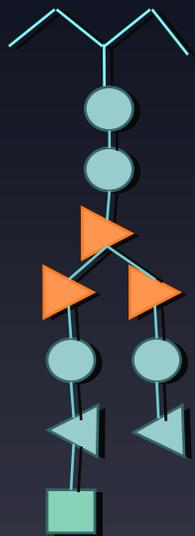
- Eficaz
- Seguro
- Bien tolerado
- Efectos predecibles
- Efectos mensurables
- Cómodo de administrar
- Accesible
- Barato



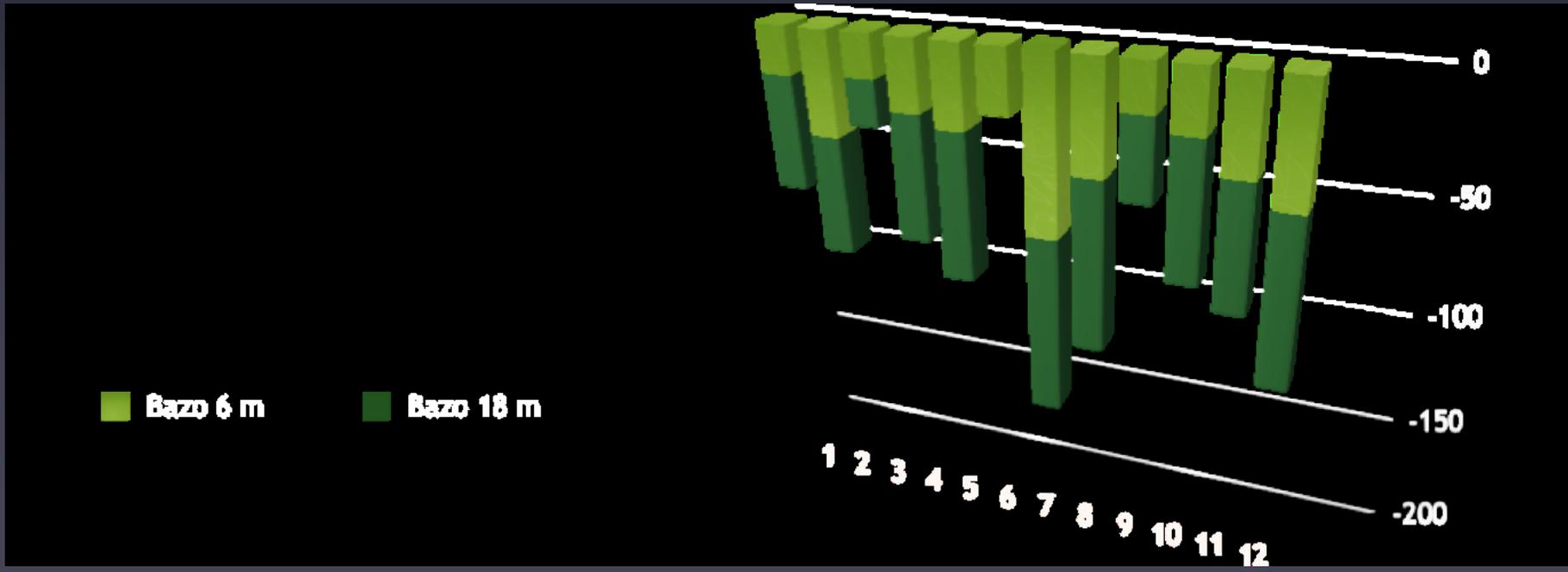
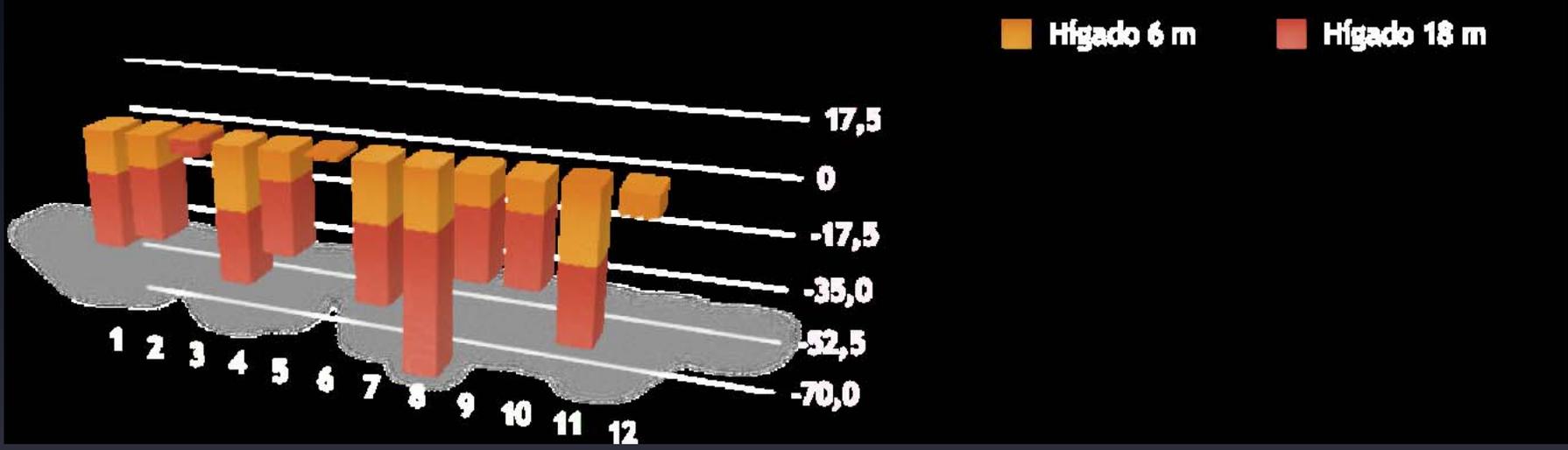


Opciones





R Brady , et al. N Engl J Med 1974; 291: 989-993
 PD Stahl, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1978; 75: 1399-1403
 TW Doebber, et al. J Biol Chem 1982; 257: 2193-2199
 NW Barton, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 1913-1916



Objetivos terapéuticos

SERIE ROJA

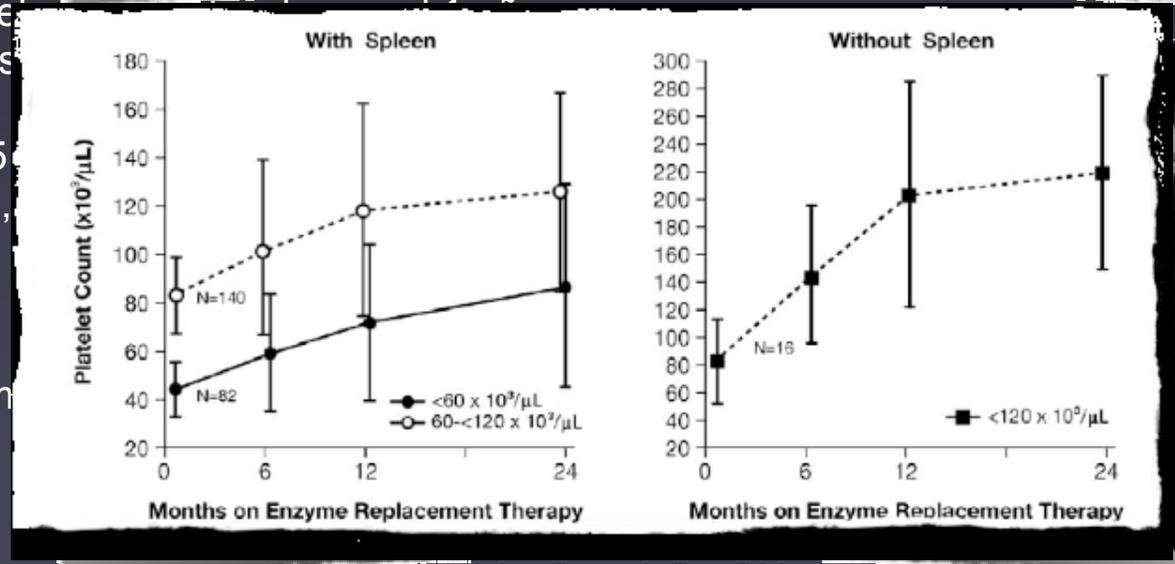
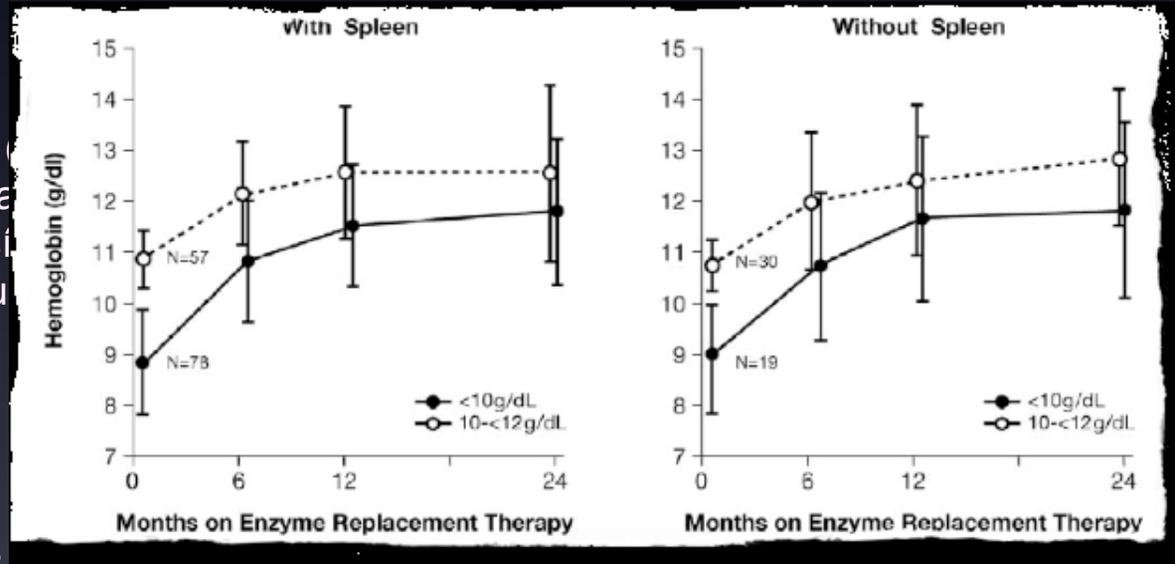
Incremento de la Hb > 11 g/dl
 Eliminar la dependencia transfusional
 Reducir los síntomas del síndrome de congestión esplénica
 Mantener la mejoría después de 24 meses

PLAQUETAS

Aumento suficiente de los plaquetas
 Los esplenectomizados de 60 a >120 x 10⁹/μL
 Los no esplenectomizados de 60 a >120 x 10⁹/μL

- a) Casos leves: x 1,5
 - b) Casos graves: x 1,5
- obtenerse

Evitar la esplenectomía
 Mantener estable el incremento de plaquetas



Objetivos terapéuticos

HEPATOMEGALIA

Reducir y mantener el volumen visceral entre 1-1,5

Reducir el volumen el 20-30% antes de 2 años y entre el 30-50% antes de 5

ESPLENOMEGALIA

Reducir y mantener el volumen visceral entre 2-8

Reducir el volumen el 30-50% antes de 1 año y entre el 50-60% antes de 5

Aliviar los síntomas por ocupación de espacio o infarto

Evitar el hiperesplenismo

ENFERMEDAD ÓSEA

Reducir o eliminar el dolor

Evitar las crisis óseas y la osteonecrosis

Mejorar la mineralización ósea

Comparación...

TABLE I. Changes in Clinical Parameters in Response to Miglustat Treatment in Study OGT918-001 and Extension Study OGT918-001X*

	Months of therapy			
	Initial study		Extension study	
	6	12	24	36
Number of subjects	23 ^a	22 ^b	14 ^b	13
Liver volume (%)	-7	-12	-14.5	-17.5
Spleen volume (%) ^c	-15	-19	-26.4	-29.6
Hemoglobin (g/dL)	+0.03	+0.26	+0.09	+0.095
Platelets ($\times 10^9/L$)	+3.7	+8.3	+13.6	+22.2
Chitotriosidase (%)	-0.9	+16.4	-21.9	
Leukocyte GM1 (%)		+38.5		

N Weinreb, et al. Am J Hematol 2005; 80: 223-229

	Cox et al 2000 Elstein et al 2004		Heitner et al 2002		Elstein et al 2002 ^a			Pastores et al 2005	Giraldo et al ^b
	Initial study 12 mo	Extension study 36 mo	Initial study 6 mo	Extension study 12 mo	Initial study 6 mo			24	Treatment naïve group 6 mo
					Miglustat	ERT	Combination	7	10
Number of subjects	22	14	17	16					
Liver volume %	-12	-17.5	-5.9	-6.2	-2.9	3.6	-4.9	-5.6	-0.22 cm
Spleen volume %	-19	-29.6	-4.9	-10.1	-4.8	-2.1	-6.5	-15.4	-9.2 cm
Hemoglobin %	+0.26	+12.9	-1.3	+1.2	-0.31 g DL ⁻¹	-0.15 g DL ⁻¹	-0.10 g DL ⁻¹	-1.6	0.77 g DL ⁻¹
Platelets %	+8.3	+34.3	+2.0	+14.7	$-21.6 \times 10^9 l^{-1}$	$15.3 \times 10^9 l^{-1}$	$2.7 \times 10^9 l^{-1}$	+23	$41.5 \times 10^9 l^{-1}$
Chitotriosidase %	-16.4	-21.9 (24 mo)	-4.6	-15.3	33	-0.03	-3.9	-25.3	-38.2

^aHemoglobin and platelets values are in g DL⁻¹ and $\times 10^9 l^{-1}$.

^bLiver and spleen volumes are in cm; hemoglobin and platelets values are in g DL⁻¹ and $\times 10^9 l^{-1}$.

Comparación...

HEMOGLOBINA

5,00

3,75

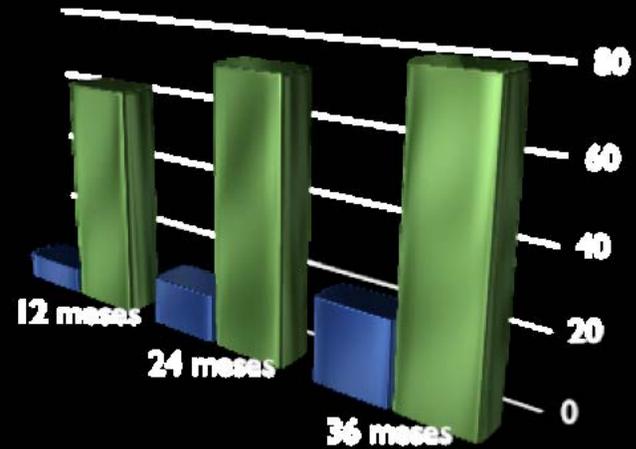
■ SRT

■ ERT

TABLE II. Comparison of SRT and ERT to Miglustat at 36 Months*

Liver volume
Spleen volume
Hemoglobin
Platelets ($\times 10^9$)

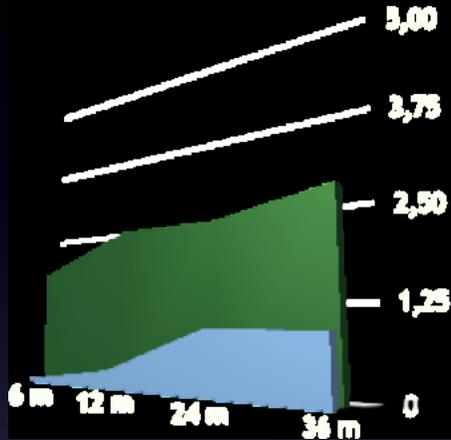
PLAQUETAS



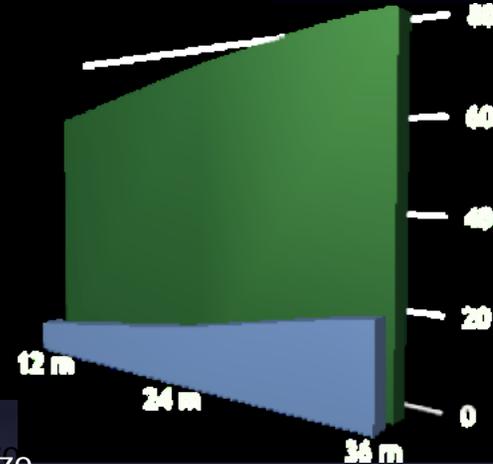
Comparación...

■ Miglustat ■ Imiglucerasa

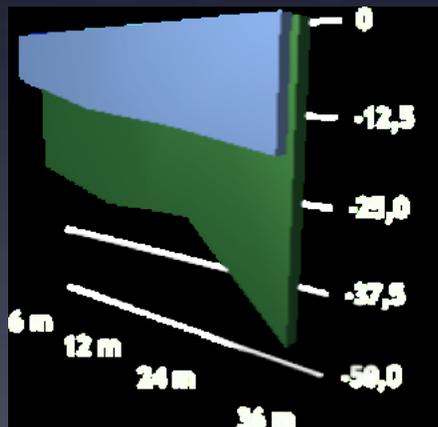
Hemoglobina



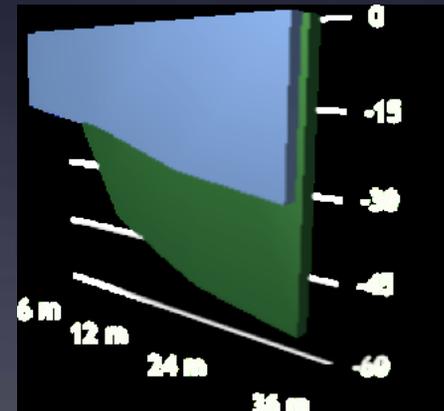
Plaquetas



Hígado



Bazo



1 N (Miglustat) 28 pacientes, 18 extensión, 14 concluyeron
N (Imiglucerasa) hasta 1800 pacientes. Hasta 500 a 10 años

NJ Weinreb. Am J Med 2002; 113:112-119
NJ Weinreb. Am J Hematol 2005; 80: 223-229 ICGG
Annual Report 2006



Objetivos terapéuticos

HEMOGLOBINA

PLAQUETAS

HÍGADO

BAZO

DOLOR ÓSEO

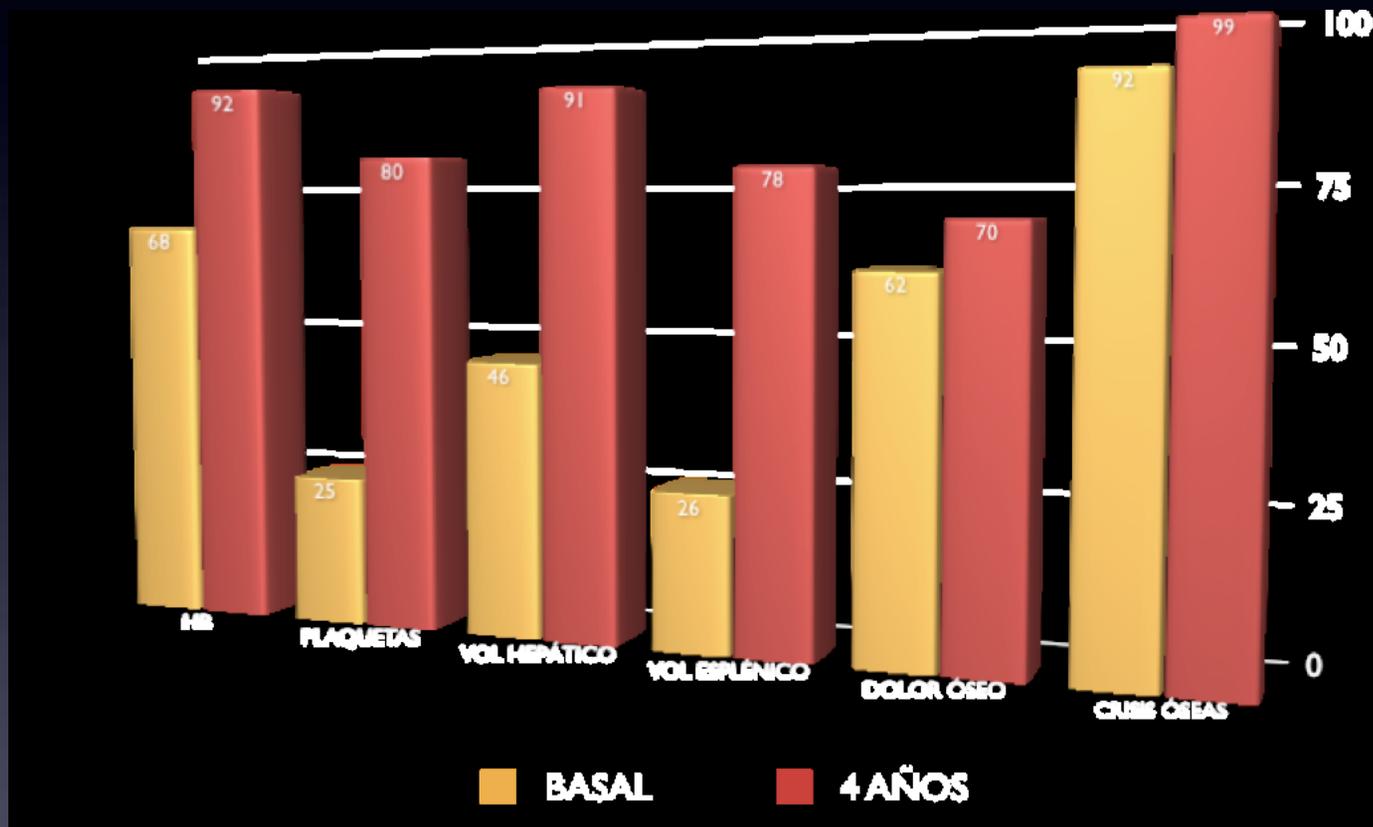
CRISIS ÓSEAS

Objetivos terapéuticos

	Analysis population	Remainder of treated type 1 patients
Number of Patients, <i>n</i>	195	995
Sex, <i>n</i> (%)	<i>n</i> = 195	<i>n</i> = 995
Males	97 (49.7%)	472 (47.4%)
Females	98 (50.3%)	523 (52.6%)
Age at Diagnosis ^a (y)	<i>n</i> = 192	<i>n</i> = 973
Median (25th, 75th)	12 (5.0, 35.0)	12 (5.0, 29.0)
Mean (SD)	20.7 (19.1)	18.4 (17.3)
Age at First Infusion (y)	<i>n</i> = 195	<i>n</i> = 995
Median (25th, 75th)	22 (7.0, 48.0)	20 (8.0, 40.0)
Mean (SD)	27.7 (21.9)	25.3 (19.5)
Genotype, <i>n</i> (%)	<i>n</i> = 195	<i>n</i> = 995
N370S/N370S	61 (31.3%)	218 (21.9%)
N370S/Other	100 (51.3%)	499 (50.2%)
Other/Other	18 (9.2%)	97 (9.7%)
Unknown	16 (8.2%)	181 (18.2%)
Average 4-year Dose (U/kg/4 wks)	<i>n</i> = 195	<i>n</i> = 872
Median (25th, 75th)	60 (44.1, 97.3)	62 (45.6, 95.0)
Mean (SD)	67.5 (31.7)	69.4 (32.1)

Objetivos terapéuticos

Porcentaje de pacientes que alcanzan objetivos por parámetros clínicos



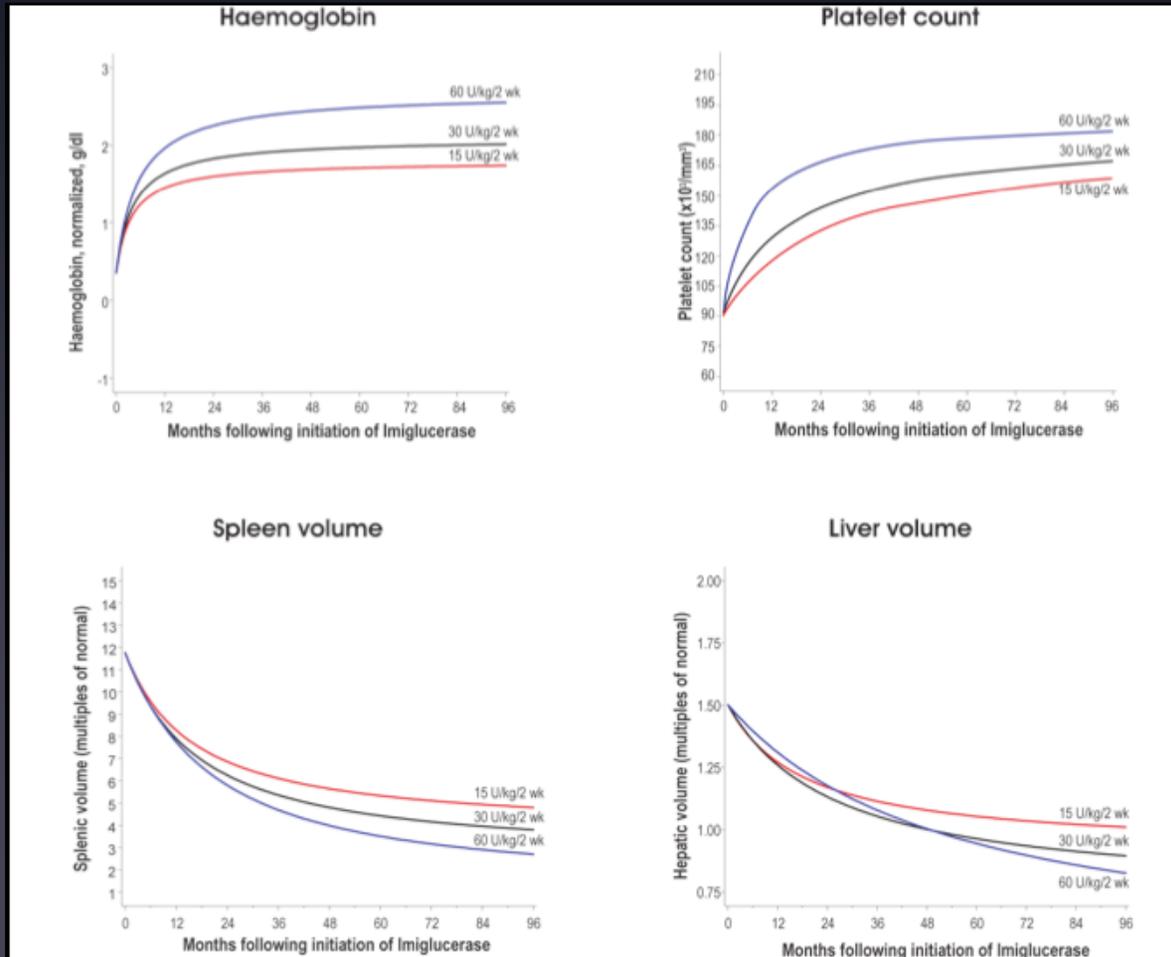
Objetivos terapéuticos

Relación entre objetivos alcanzados y dosis de Imiglucerasa

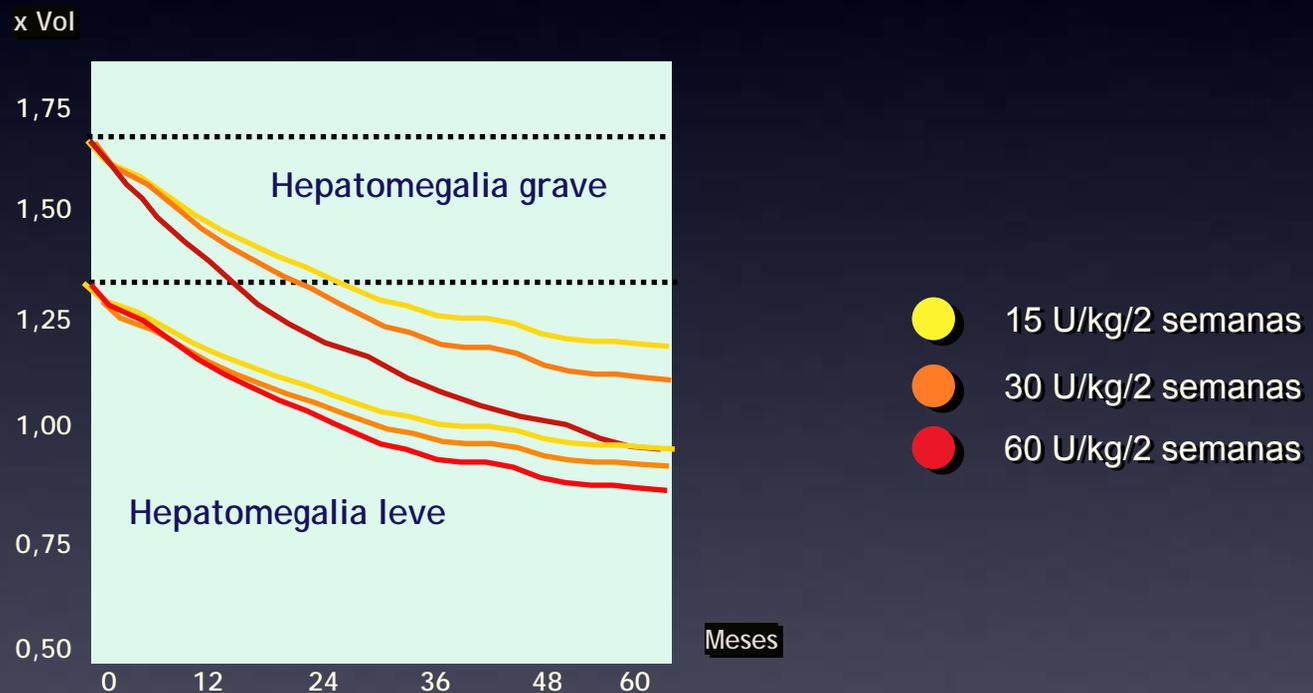
Number of therapeutic goals achieved	Mean dose \pm SD	Median (25th, 75th)	Patients, <i>n</i> (%)
≤ 3 out of 6	37.6 \pm 21.2	30 (27.0, 41.0)	14 (7.2%)
4 out of 6	56.9 \pm 30.1	54 (32.6, 72.6)	31 (15.9%)
5 out of 6	70.7 \pm 31.8	60 (49.0, 103.2)	69 (35.4%)
6 out of 6	74.2 \pm 30.2	66 (49.4, 101.1)	81 (41.5%)
Total	67.5 \pm 31.7	60 (44.1, 97.3)	195 (100.0%)

TSE y objetivos alcanzados

Dose-dependent treatment responses to imiglucerase

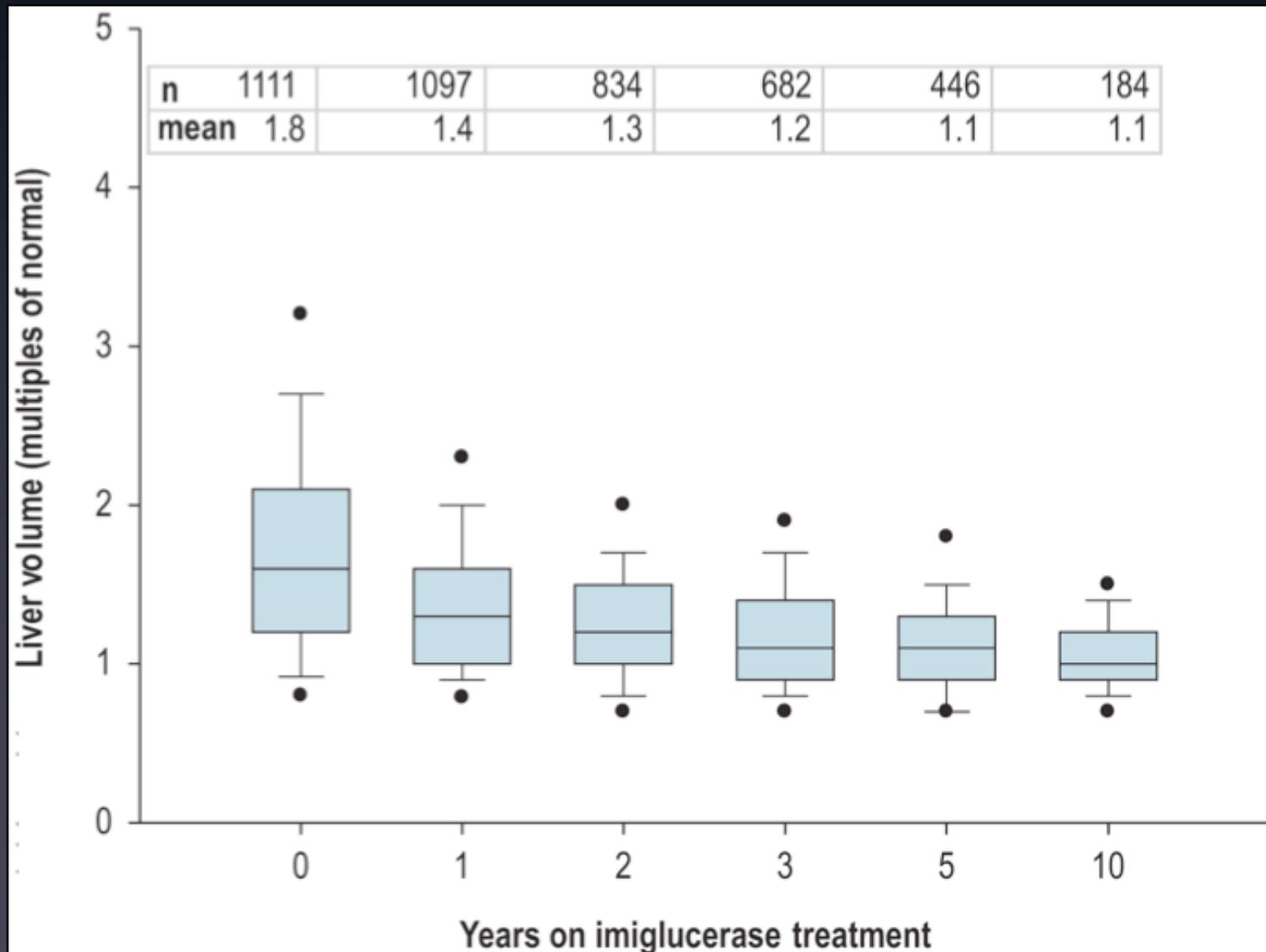


- 1) 4434 pacientes escrutados en el ICGG
- 2) Bazo intacto + TSE + seguimiento > 4 años + inclusión > 1991 = 1234
- 3) Datos completos de los 4 parámetros (Hb, plaq, hígado y bazo) = 648
- 4) Distribuidos en 3 grupos de 122 pacientes comparables al inicio

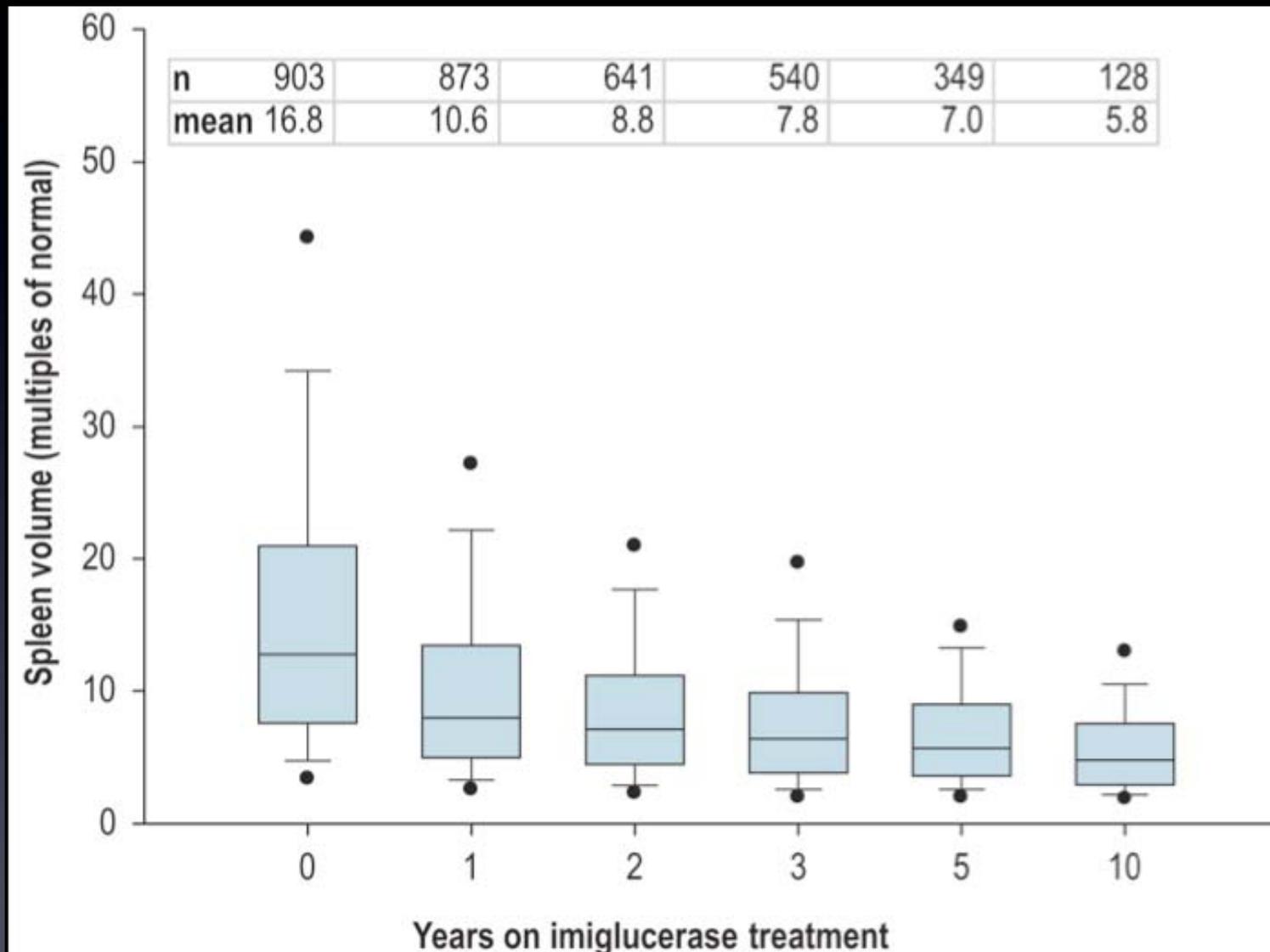


S vom Dahl. Novel Management Aspects on GD. Köln, Germany.
January 2008 (Grabowsky, et al. Submitted 2007)

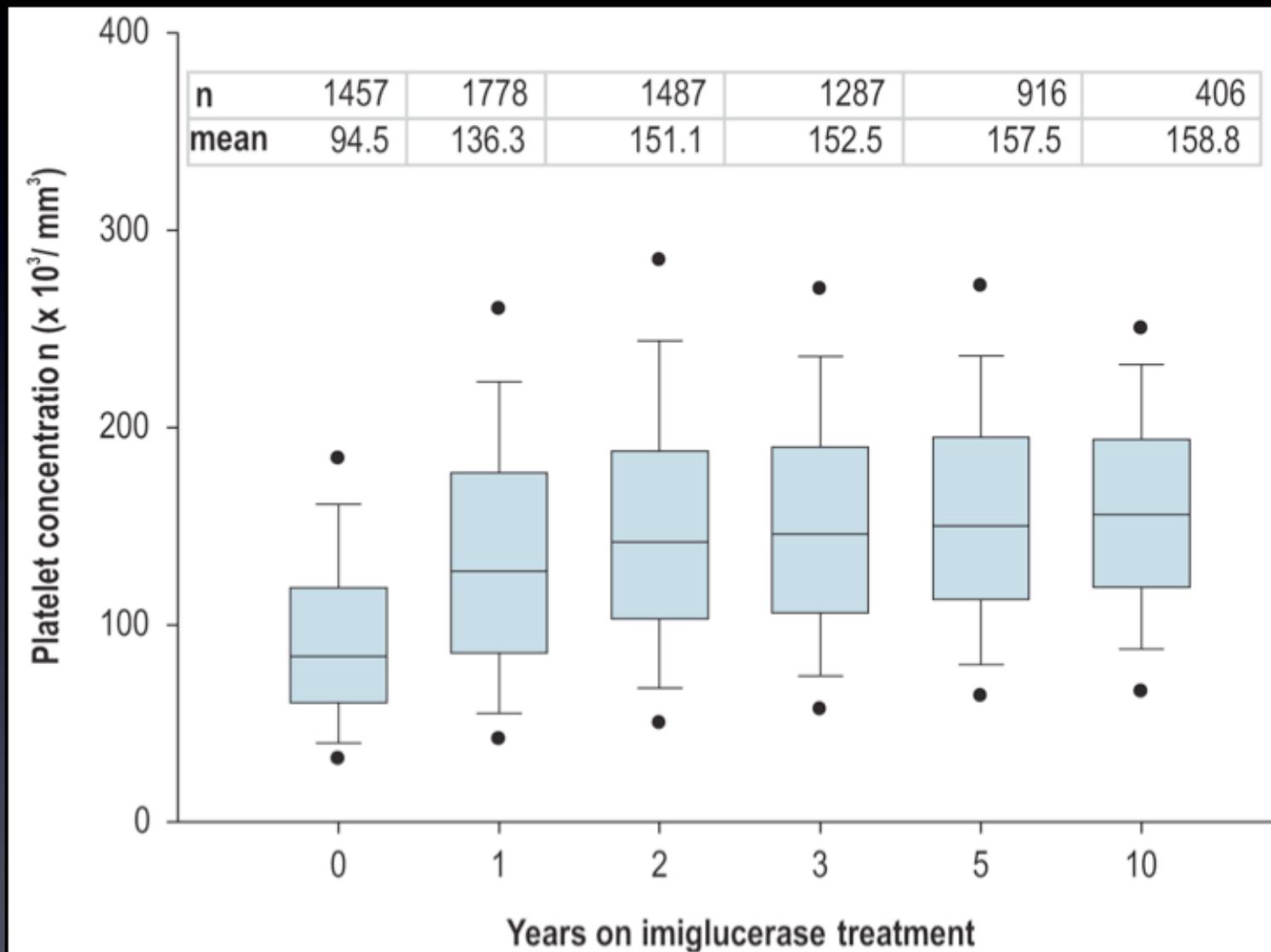
TSE y objetivos alcanzados



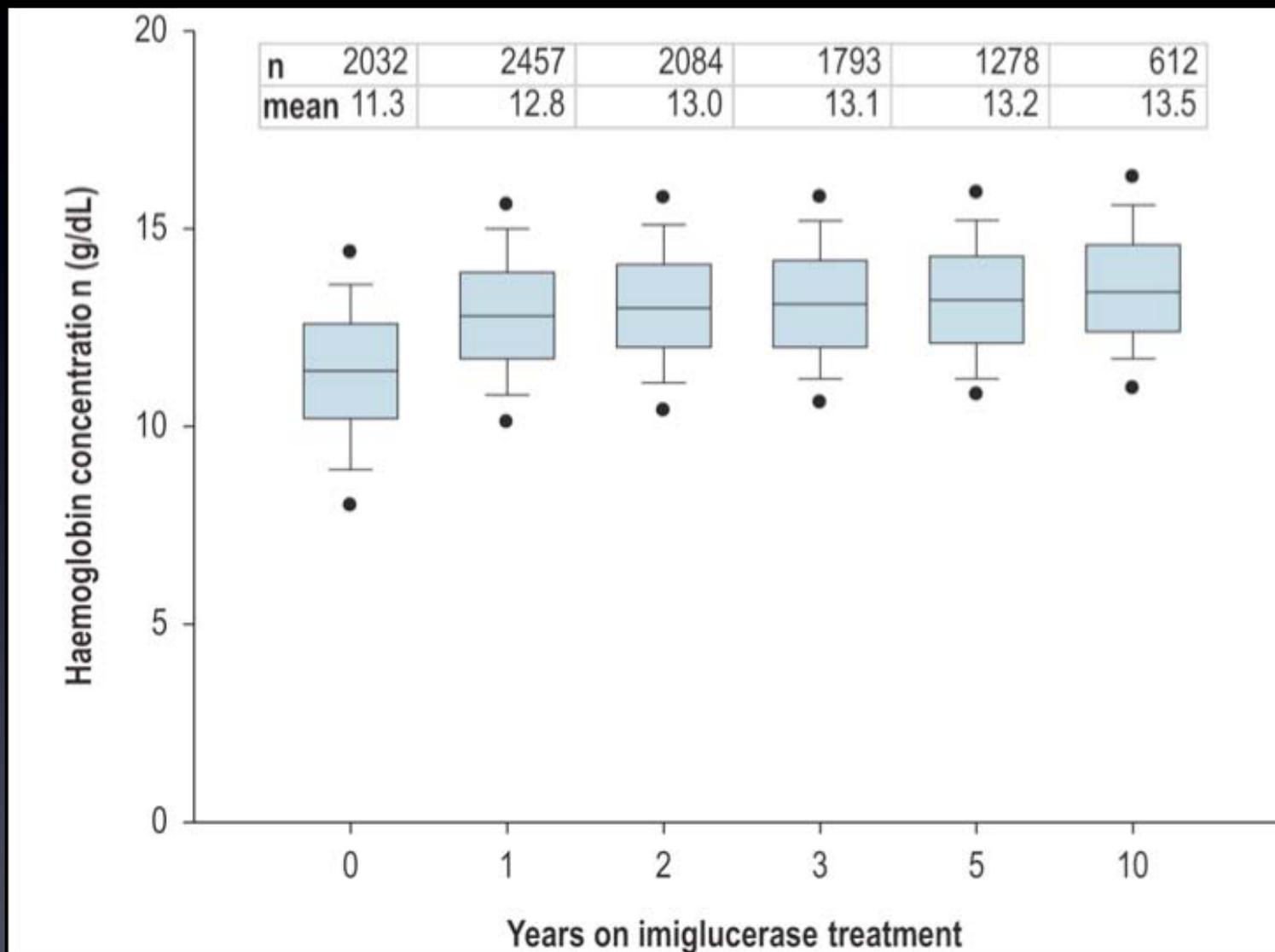
TSE y objetivos alcanzados



TSE y objetivos alcanzados



TSE y objetivos alcanzados



TSE y esqueleto



Patients enrolled	N=4936	
Bone pain, n (%)	n=1468	
Absent	975 (66)	
Present	493 (34)	
Very mild	58 (12)	
Mild	127 (26)	
Moderate	95 (19)	
Severe/extreme	47 (10)	
Not specified	166 (34)	
Prior bone crisis, n (%)	n=1417	
Absent	1311 (93)	
Present	106 (7)	
Radiologic bone disease, n (%) evidence of any Bone disease	n=973	
Absent	168 (17)	
Present	805 (83)	
Type of Bone Disease Reported	Any data available, n	Abnormally present, n(%)
Avascular Necrosis	518	82 (16)
Erlenmeyer Flask Deformity	637	378 (59)
Fractures	436	30 (7)
Infarction	506	119 (24)
Lytic Lesions	432	77 (18)
Marrow Infiltration	560	456 (81)
Osteopenia	503	248 (49)
Decreased Bone Mineral Density (lumbar spine DXA z-score ^a), n (%)	n=221	
Mild or None (> -1)	125 (57)	
Moderate (> -2.5 to ≤ -1)	81 (37)	
Severe (≤ -2.5)	15 (7)	
Paediatric growth retardation, ^b n (%)	n=924	
Observed	343 (37)	
Expected	46 (5)	

Limitaciones de la TES en la enfermedad ósea

5% de los pacientes pueden seguir teniendo “Crisis óseas”.

30% de los pacientes pueden seguir teniendo “Dolor”.

Charrow et al. Clin Genet 2007

A pesar del TES existen casos aislados de:

- Osteonecrosis (Level E et al. Isr Med Assoc J 2003).
- Necrosis avascular cadera (Migita M et al. Nippon Ika Daigaku 1994).
- Infartos óseos (Poll LW et al. Skeletal Radiol 2001).
- Fracturas patológicas (Sidransky E et al. Am J Hematol 1994)

TES y objetivos alcanzados

Clinical parameter	Total number of Registry patients, N=4207		
	Proportion of all type 1 patients achieving therapeutic goal, n (%)	Proportion of all type 1 patients not achieving therapeutic goal, n (%)	Proportion of all type 1 patients with no data available, n (%)
Haemoglobin	3548 (84)	424 (10)	235 (6)
Platelets	2956 (70)	1011 (24)	240 (6)
Liver	1940 (46)	390 (9)	1877 (45)
Spleen	1270 (30)	675 (16)	2262 (54)
Bone pain	2293 (55)	1206 (29)	708 (17)
Bone crisis	3235 (77)	123 (3)	849 (20)

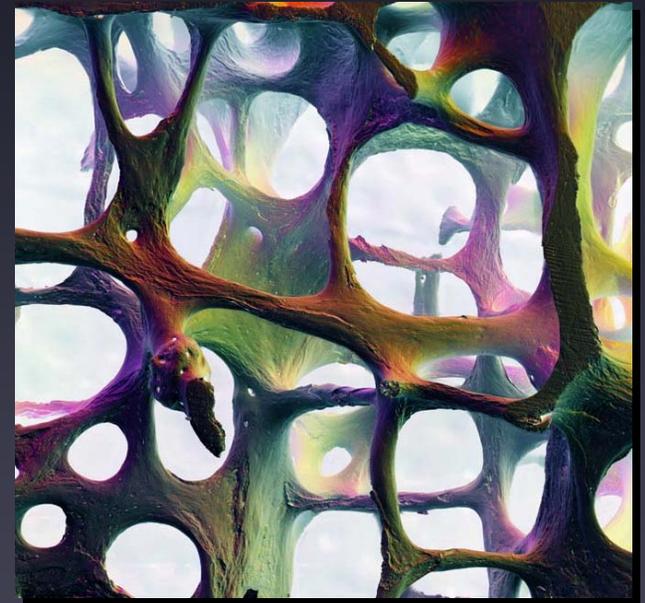
* All type 1 patients with any follow-up data available for each parameter (haemoglobin, platelet count, liver volume, spleen volume, bone pain, and bone crisis) were included. Patients were excluded if they were deceased, discontinued imiglucerase, reported imiglucerase status as unknown, or had missing date of first infusion when treated with imiglucerase.

† The most recent data point was used to determine therapeutic goal achievement for each parameter.

Peculiaridades del hueso

La médula ósea responde más rápidamente que el componente óseo (M. ósea con respuestas a los 6 meses de tratamiento).

En el esqueleto maduro el hueso trabecular es metabólicamente más activo que el hueso cortical (reciclaje más lento).



Peculiaridades del hueso

FARMACODINAMIA:

CAPTACIÓN FÁRMACO:

Enzima es rápidamente captada de la sangre (4-7 min).

30% hígado.

15% bazo.

50% M. ÓSEA.

ACLARAMIENTO:

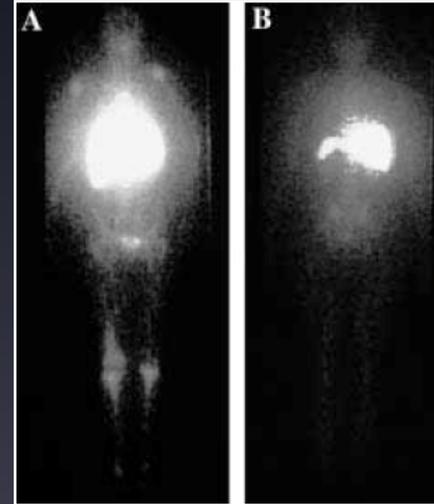
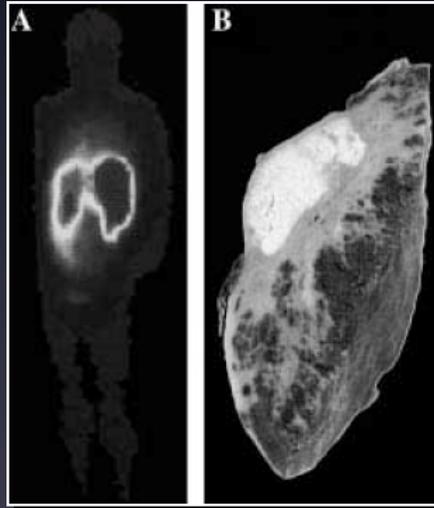
40-55% es aclarado rápidamente de las vísceras (vida media: 1-2 h)

45-60% es aclarado de las vísceras lentamente (34-42 h).

VIDA MEDIA EN LA MÉDULA ÓSEA: 14 h.



Peculiaridades del hueso

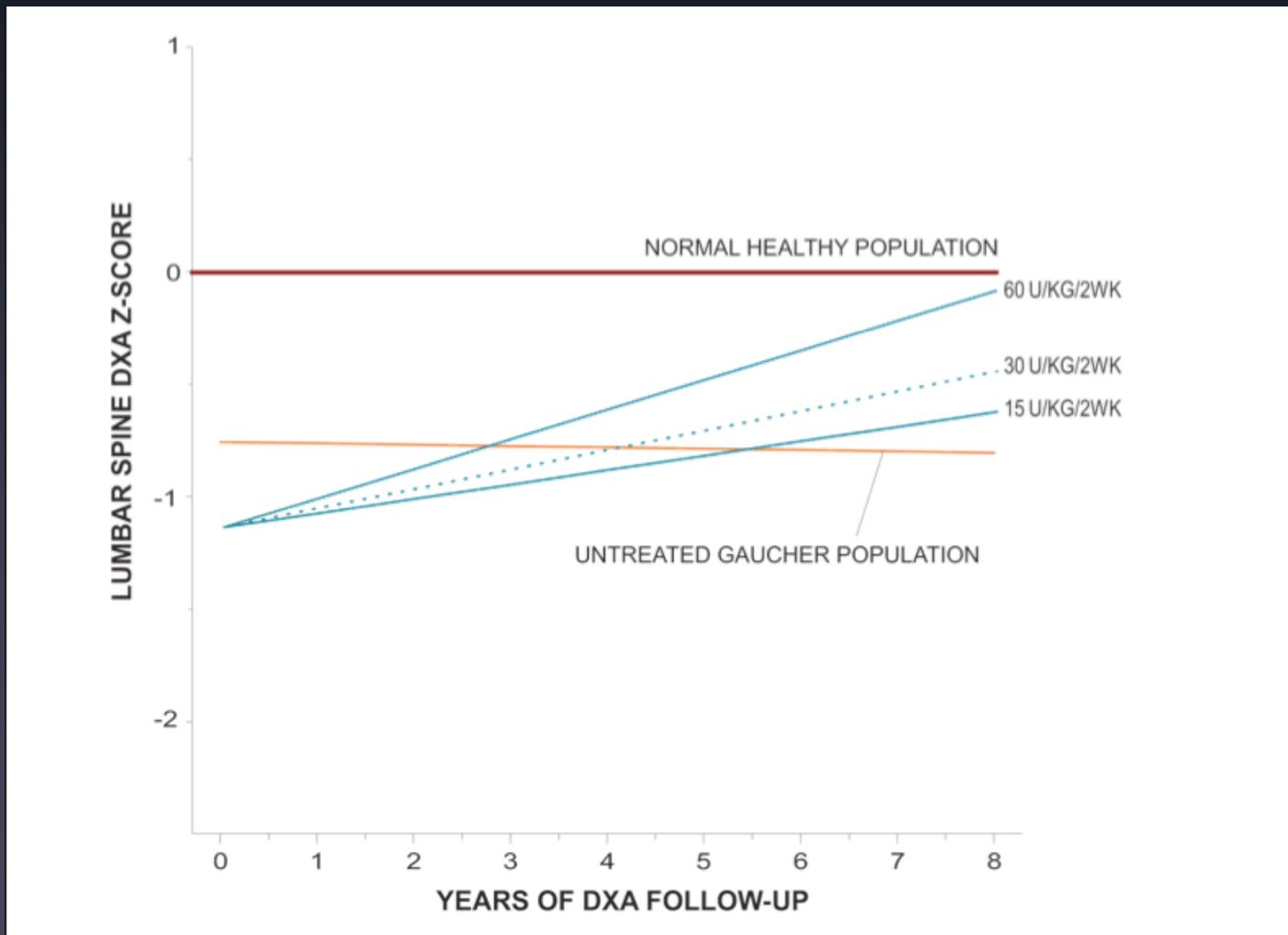


Interpretation Avid and saturable uptake of modified glucocerebrosidase was found, which indicates high-affinity targeting to the macrophage system in vivo. The rate of enzyme turnover suggests a rational basis for use of this therapy in treatment of Gaucher's disease.

Lancet 1996; **348**: 1555-59

TES y objetivos alcanzados

DXA Z-score in patients treated with different doses of imiglucerase



TES en la enfermedad ósea

EFEECTO	REFERENCIA
Disminuye el dolor y previene las crisis óseas	<i>Charrow et al. Clin Genet 2007</i>
Disminuye la probabilidad de nuevas fracturas	<i>Belmatoug N et al. Sem Hem 1995</i>
Mejora la densidad mineral ósea	<i>Wenstrup RJ et al. J Bone Min Res 2007</i>
Incrementa el tamaño cortical y mejora las deformaciones	<i>Hill SC et al. J Comput Assist Tomogr 1993</i> <i>Pastores GM et al. Pediatr Radiol 1995</i>
Normaliza el crecimiento	<i>Kaplan P et al. J Pediatr 1996</i>
Mejora la calidad de vida	<i>Weinreb N et al. Clin Genet 2007</i>
Disminuye la afectación de la Médula Ósea y la RM	<i>Poll LW et al. Skeletal 2001 Radiol</i>
Mejora los resultados de la Cirugía ortopédica	<i>George MD et al. J Arthr 2002</i>

El tratamiento de elección para los pacientes con EdG es el tratamiento enzimático substitutivo (**TES**).

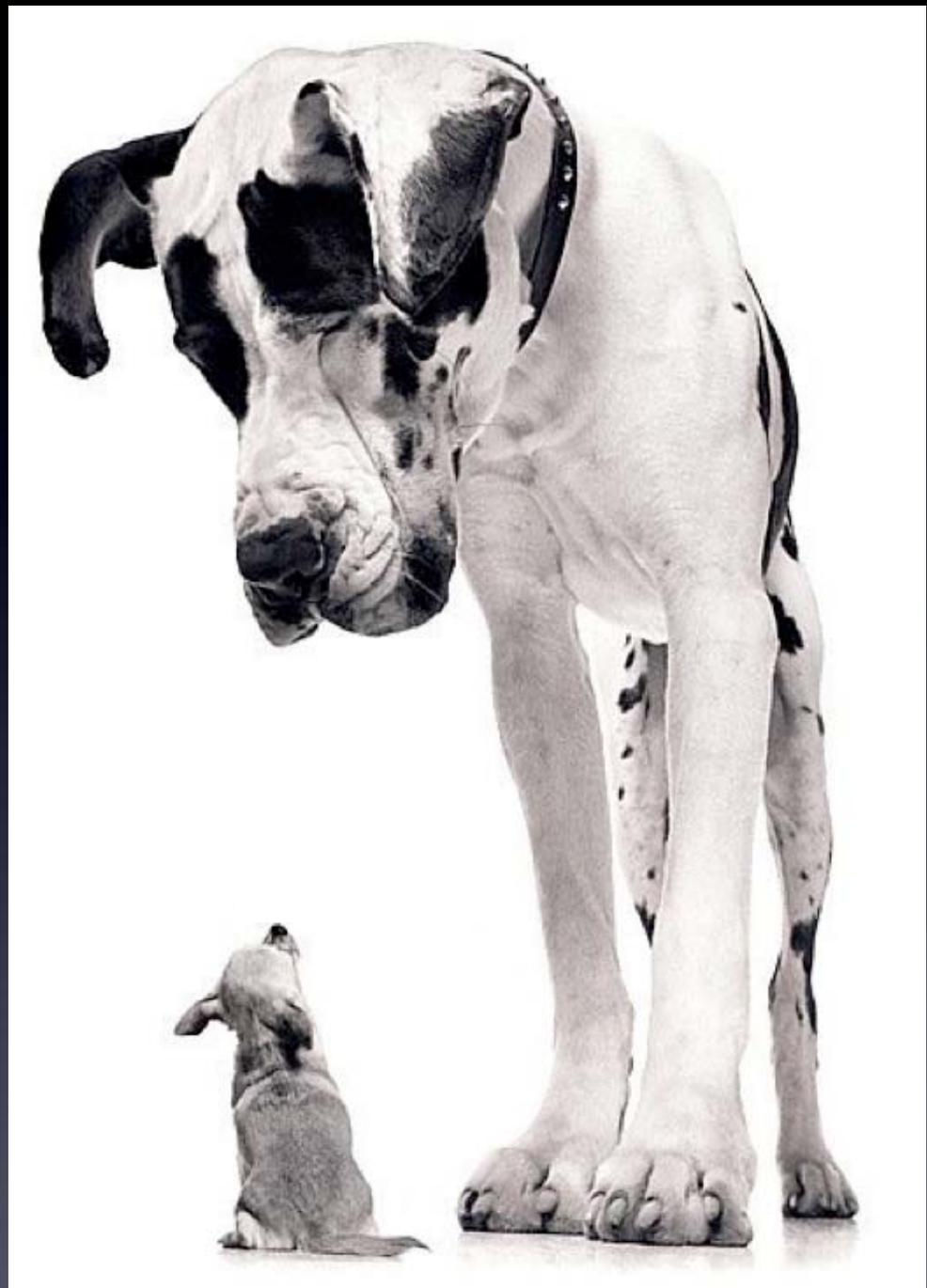
En algunos pacientes con EG leve o moderada en los que no se pueda o no acepten la **TES** puede ser adecuado la administración de miglustat. El tratamiento debe ser supervisada por médicos con experiencia en la EdG.



Advisory Council EWGGD. J Inherited Metab Dis. 2003

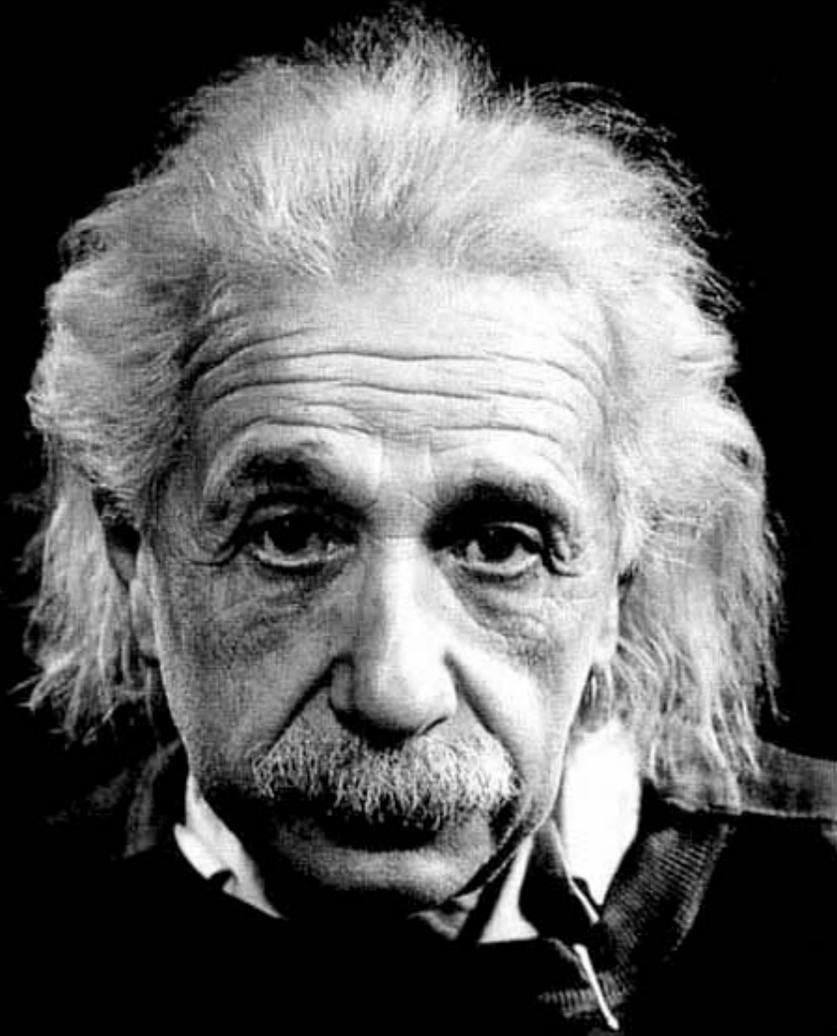
Pacientes en **TES** a dosis máximas que no alcancen una respuesta adecuada, puede administrarse una combinación de ambos tratamientos con monitorización estrecha de la respuesta.

Advisory Council EWGGD. J Inherited Metab Dis. 2003



“Everything should be made
as simple as possible,
but not simpler.”

Albert Einstein





Inhibidores de sustrato.

Dra. Pilar Giraldo Castellano



*S^o Hematología
Hospital Universitario Miguel Servet.
Zaragoza
Investigador Asociado I+CS. CIBERER*



giraldo.p@gmail.com

Conflictos de interés

Dra. Pilar Giraldo Castellano

Consultora Ensayos Clínicos:

- **Actelion**
- **Novartis**
- **Protalix**
- **Shire**

Primer Foro Levantino sobre la Enfermedad de Gaucher.
Hospital Verge dels Lliris. Alcoy (Alicante).
7 de Noviembre de 2008.

Hace 15 años...





Quienes somos?

Multidisciplinary Group...



Basic researcher

Radiologist

Study coordinator

Hematologist

Neurophysiologist

Biochemistry

Neurologist

Fellow

Primary care

ORL

Nurse

Data manager

Basic researcher

Grupo Español de Enfermedad de Gaucher



- Multidisciplinar (clínica + básica)
 - Partidarios de la investigación **TRASLACIONAL** para que la suma de esfuerzos se traslade al paciente. Buscamos respuestas científicas a las preguntas nacidas de la interacción entre médicos y enfermos
- Responsable del Registro Español de Enfermedad de Gaucher desde 1993.
- Internacionalmente reconocido como innovador, importante e independiente de la industria farmacéutica.

Grupo Español de Enfermedad de Gaucher



Coordina:

- diagnóstico
- análisis familiar
- evaluación integral de los pacientes
- estudio de biomarcadores de seguimiento
- ensayos clínicos
- tratamiento



ISO-9001-2000

Constituidos en un punto de referencia para los pacientes que, de forma directa, pueden obtener respuestas coordinadas y centralizadas



Grupo Español de Enfermedad de Gaucher

**Investigar en
enfermedades raras**

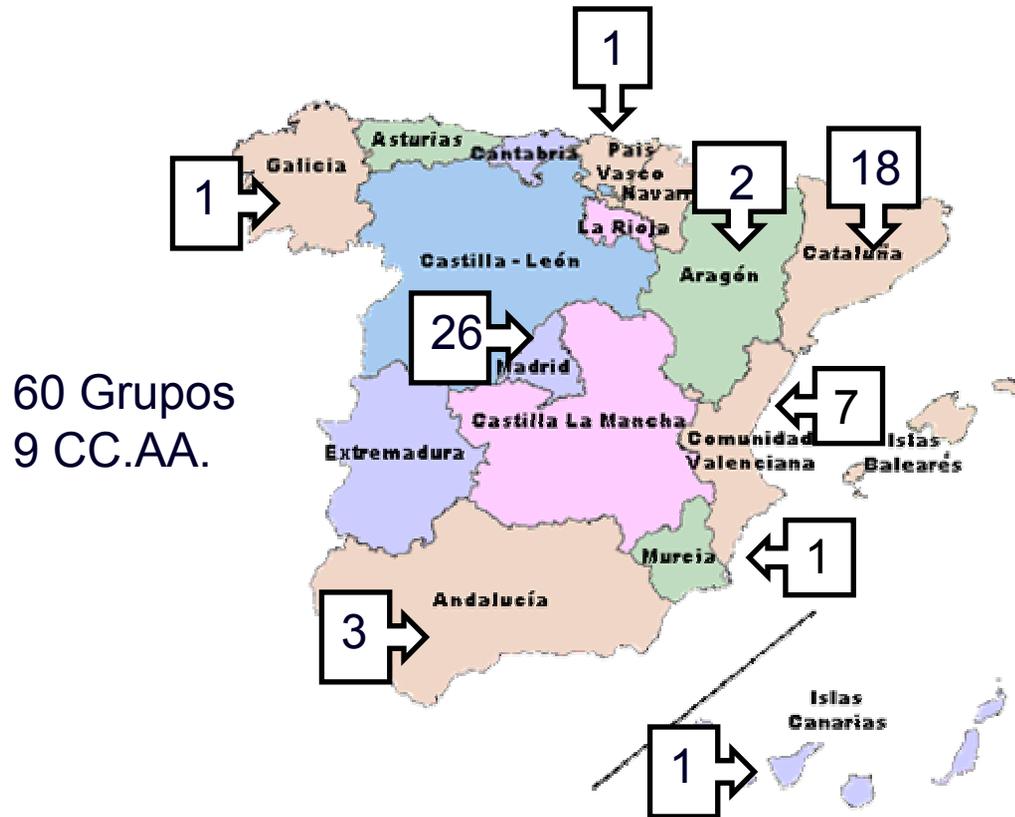


Grupo Español de Enfermedad de Gaucher

- Desde 1993: **15 proyectos de investigación**
 - FIS. Instituto Investigación Carlos III
 - Gobierno de Aragón
 - UE
 - Fondos privados
- Integrado en: **Centro de Investigación Biomédica en Red: CIBERER. U-752**

Grupos de Investigación de excelencia: 60 (uno asociado):

Financiación directa del Estado Español



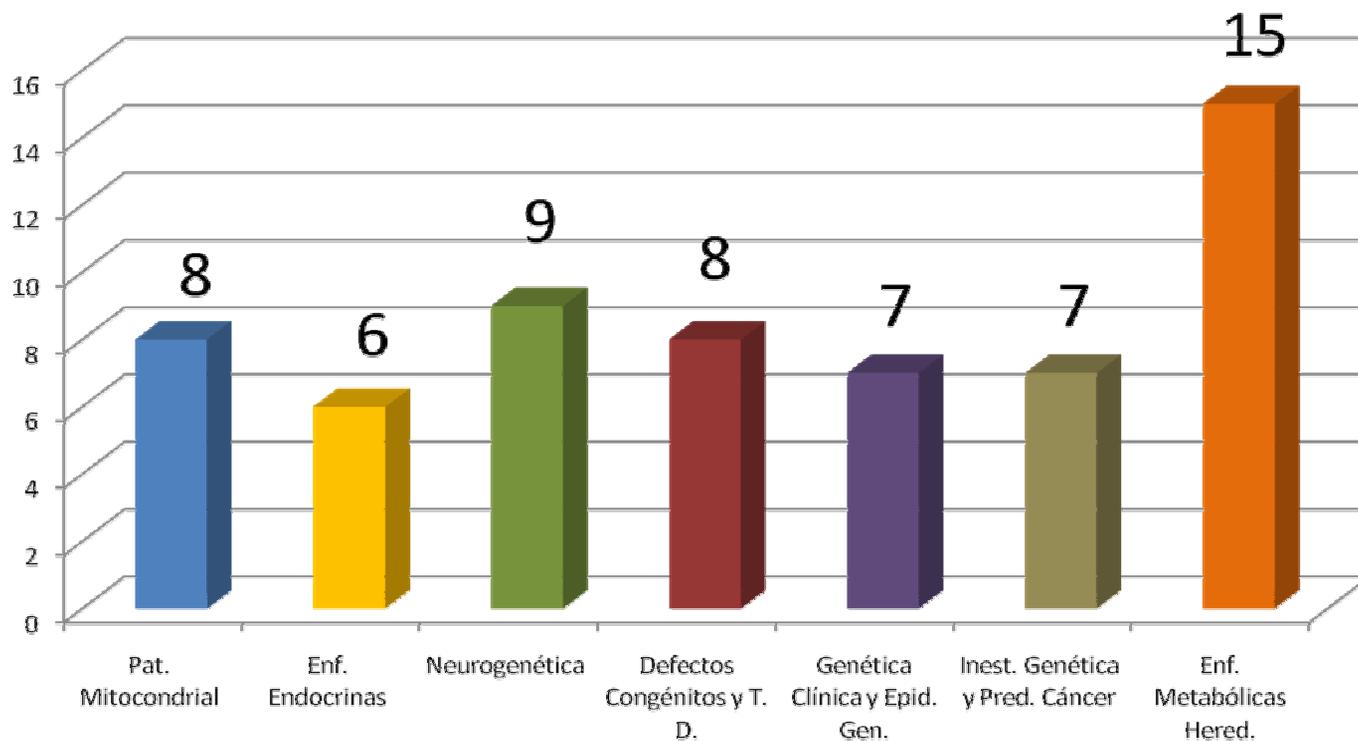
ciberer

CENTRO DE INVESTIGACION BIOMEDICA EN RED
DE ENFERMEADES RARAS

Áreas Científicas: 7



Distribución de Grupos en Áreas Científicas



ciberer

CENTRO DE INVESTIGACION BIOMEDICA EN RED
DE ENFERMEADES RARAS



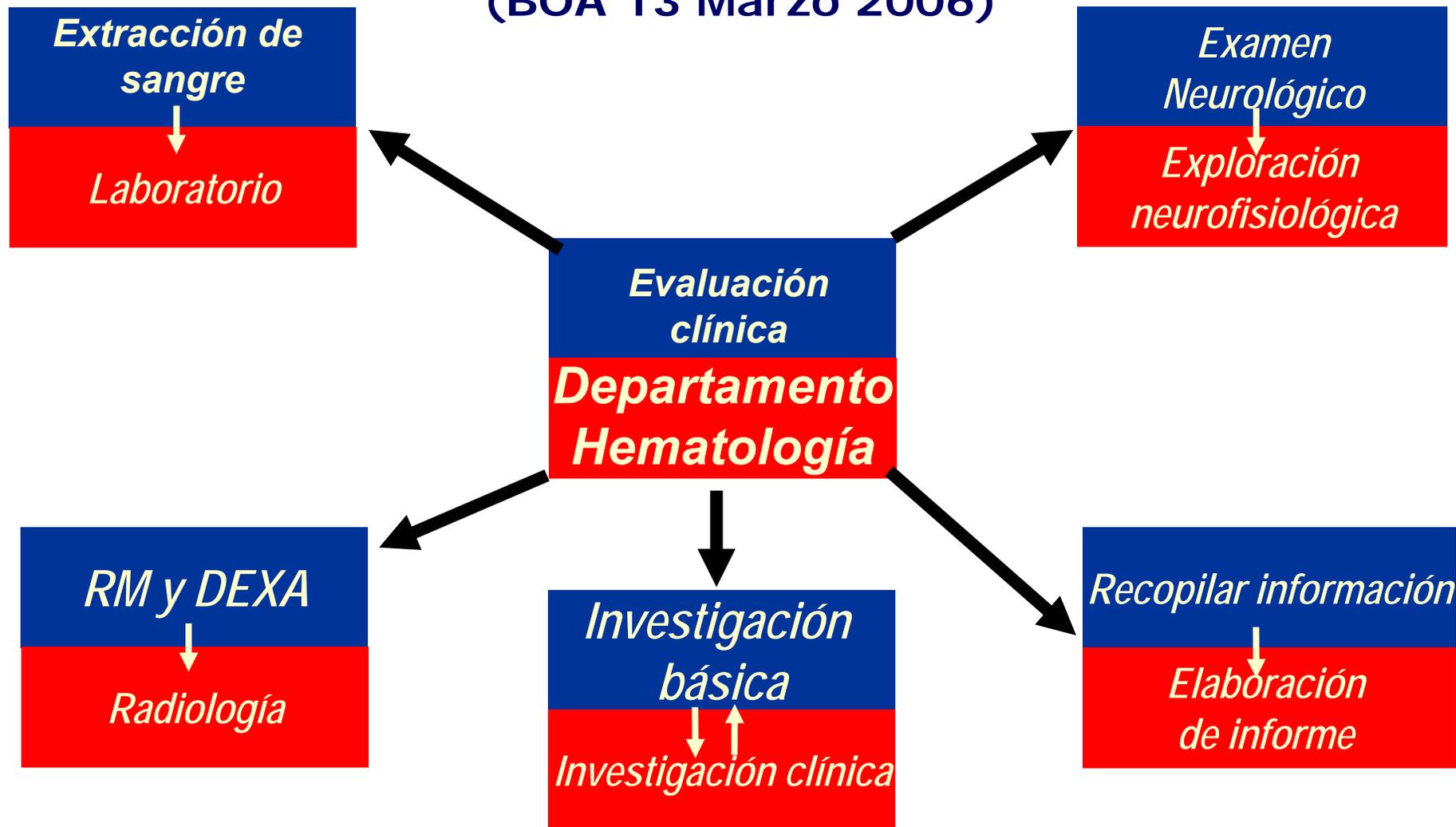
Cuál es nuestro trabajo?



Unidad de referencia para estudio y tratamiento de Enfermedad de Gaucher



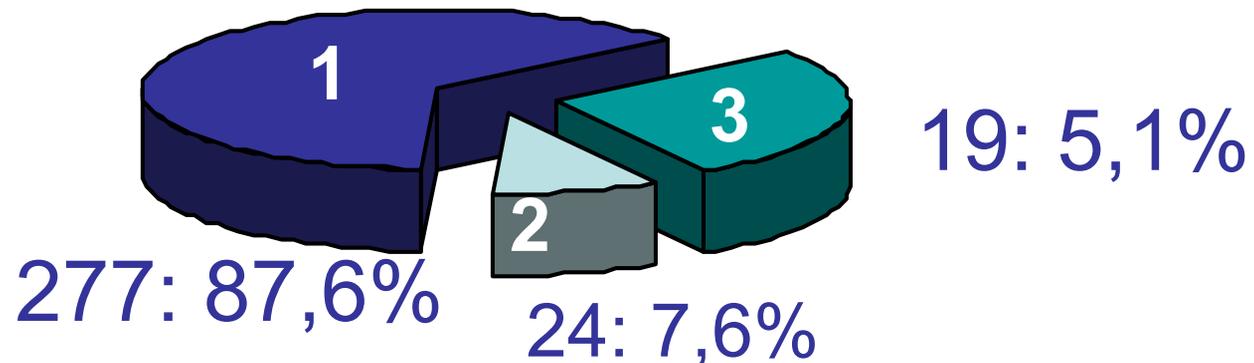
Departamento de Salud del Gobierno de Aragón
(BOA 13 Marzo 2006)



Enfermedad de Gaucher

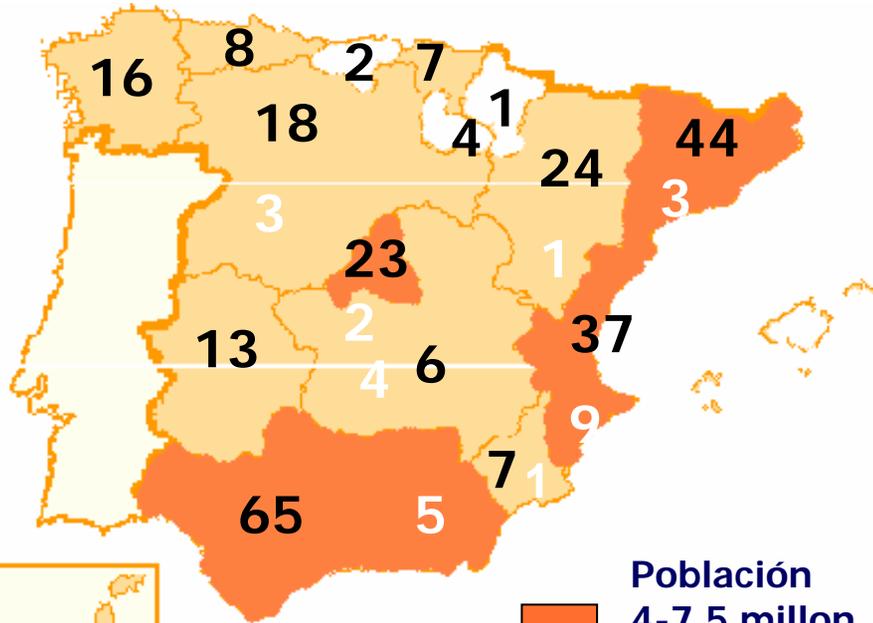
- Registro Español de EG:
 - De los 320 casos registrados desde 1993

Tipos

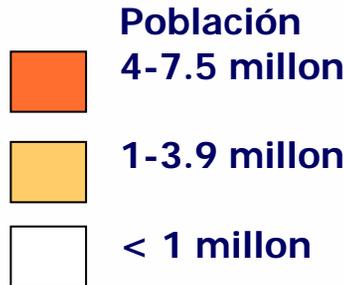


** 243 familias y 588 portadores identificados*

Enfermedad de Gaucher



Comunidad Autónoma	Nº	TI x10 ⁵	Población
Andalucía	70	0,9	7.236.459
Cataluña	47	0,7	6.147.610
Madrid	25	0,4	5.091.336
Valencia	46	1,0	4.023.441
Galicia	16	0,4	2.724.544
Castilla-León	21	0,7	2.484.603
País Vasco	7	0,3	2.098.628
Castilla-La Mancha	10	0,4	1.716.152
Canarias	8	0,3	1.630.015
Aragón	25	1,4	1.183.234
Murcia	8	0,4	1.115.068
Asturias	8	0,6	1.081.834
Extremadura	13	1,0	1.069.419
Baleares	0	0	796.483
Navarra	1	0,4	530.819
Cantabria	2	0,4	527.137
La Rioja	4	1,5	263.644



Familias	243
Pacientes	320
Portadores	588

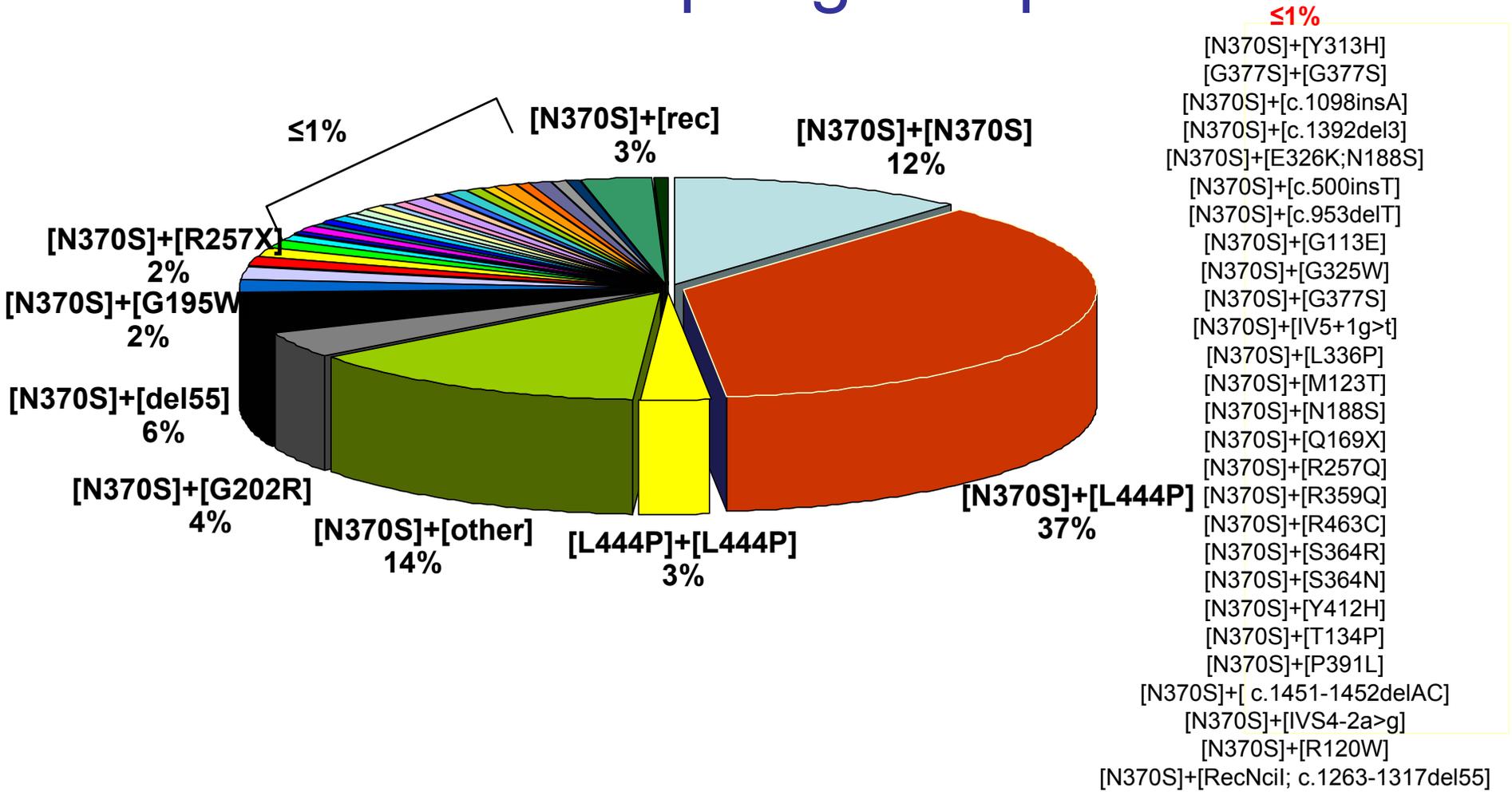
30-11-04

Biobanco

- Custodia muestras (leucocitos, DNA, suero, plasma y orina):
 - Al diagnóstico: 274 pacientes.
 - Pacientes en seguimiento con o sin tratamiento: n=1890.
 - Familiares portadores y no portadores: n= 820.
- Todos los pacientes han firmado el consentimiento informado de acuerdo al protocolo aprobado por el Comité ético CEICA.
- Los ultracongeladores y los procedimientos de almacenaje y procesamiento de las muestras cumplen la normativa legal y están garantizados de acuerdo a (ISO-9001-2000).



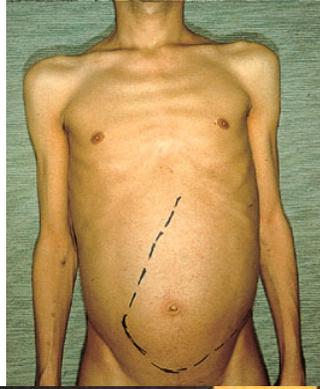
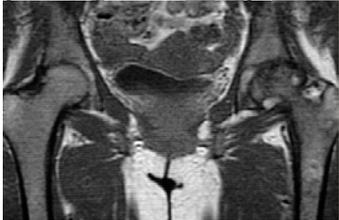
Distribución por genotipos



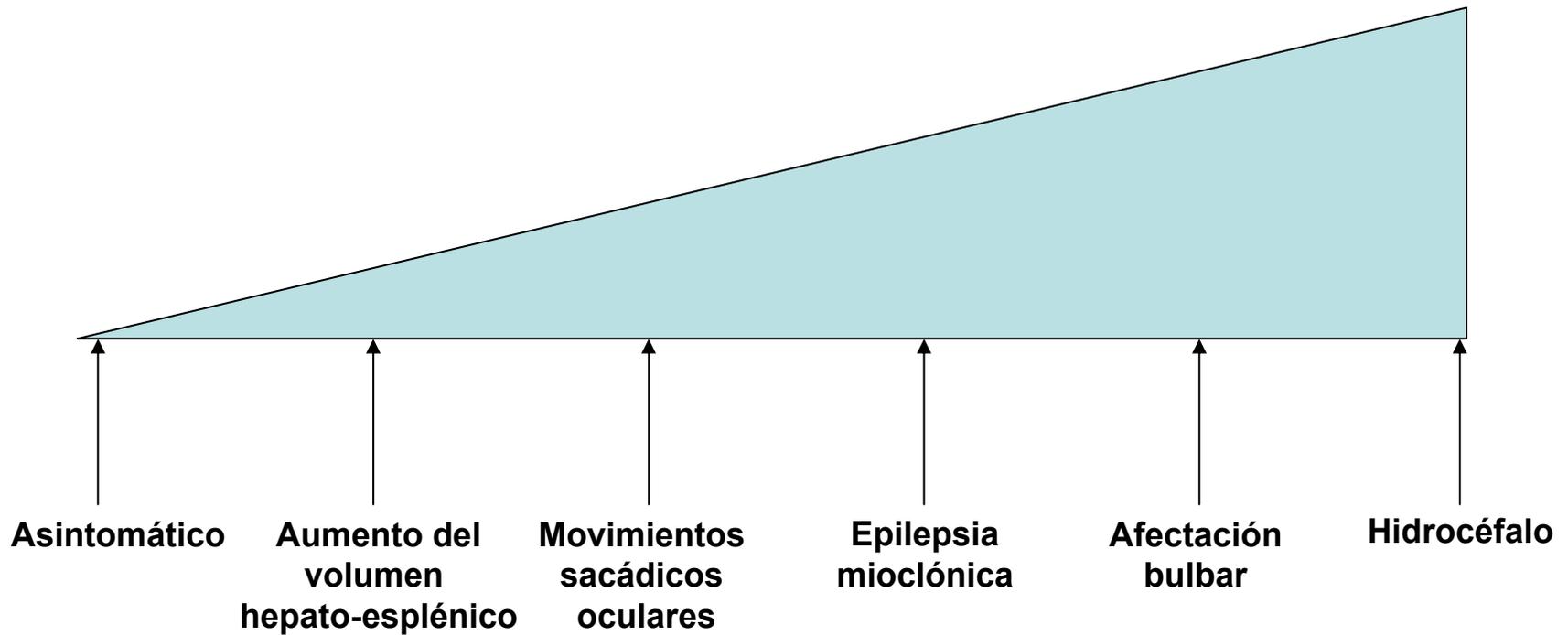
Alfonso P et al J Human Genet 2007

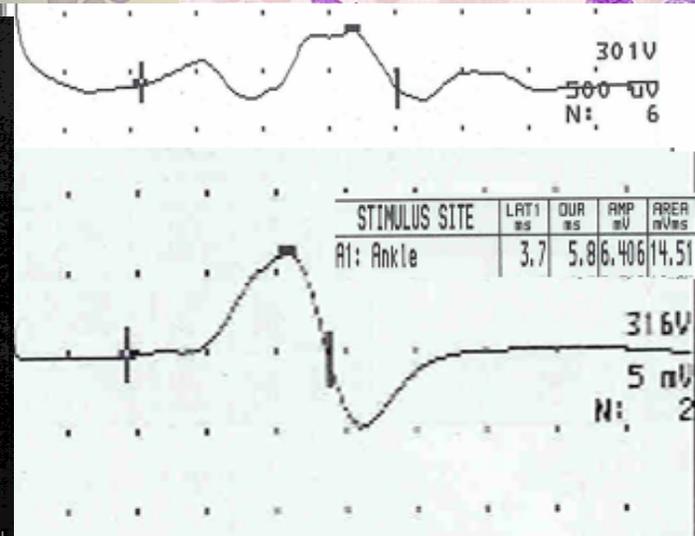
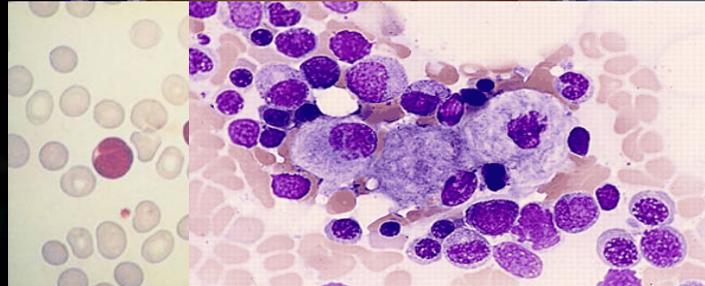
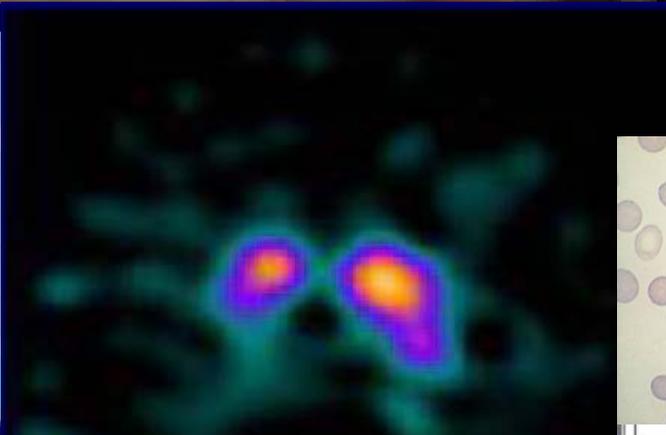
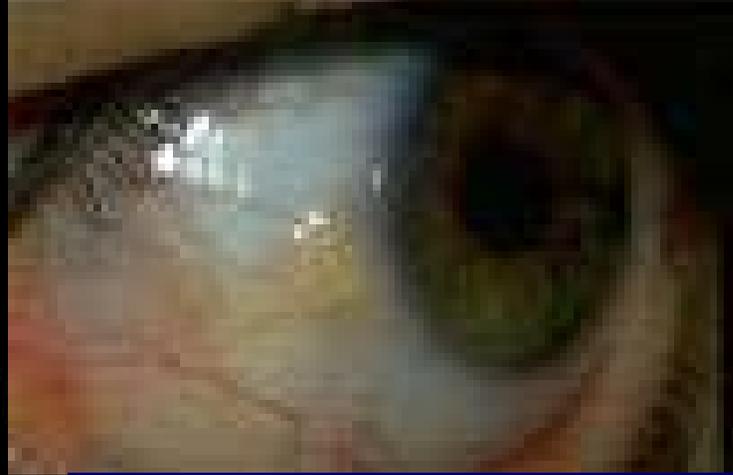
Enfermedad de Gaucher.

Todos iguales, pero distintos!



Acúmulo continuo de sustrato





Enfermedad de Gaucher en España

277 tipo 1

Edad al diagnóstico	3 ^a década
Mutación N370S	84.3 %
Visceromegalias	95.6 %
Enfermedad ósea	70.4 %
Enfermedad de Parkinson	8.1 %
Neuropatía periférica	10.9 %
Gammapatia mono/policlonal	65.0 %
Déficit de B12	6.0 %
Esplenectomía	28.1 %
Cirugía ortopédica	27.5 %
Sin tratamiento	20.1 %

Características clínicas de acuerdo al genotipo en EG tipo 1

Genotipo	N° (%)	Mujeres (%)	Edad Dx	SSI	S-MRI	Esplenect (%)	Citopenia (%)	Trat (%)
N370S/N370S	39 (12.7)	58.9	42.2 2-82	5.3 1-13	3.3 0-8	10.7	3.5	41.0
N370S/otra	217 (71.1)	50.7	25.7 0.5-87	7.3 1-22	8.7 0-21	27.3	21.2	87.5
Otra/otra	49 (16.0)	38.7*	16.5 0-60	9.7 2-30	7.6 0-14	26.9	23.5	95.9

•p=.001

Dogmas en la enfermedad de Gaucher

- Enfermedad heterogénea.
- No hay correlación uniforme genotipo-fenotipo.
- Diferente gravedad del defecto genético.
- Incurable por procedimientos médicos.
- TES: fue una revolución,

minimizó los síntomas

mejoró la calidad de vida,

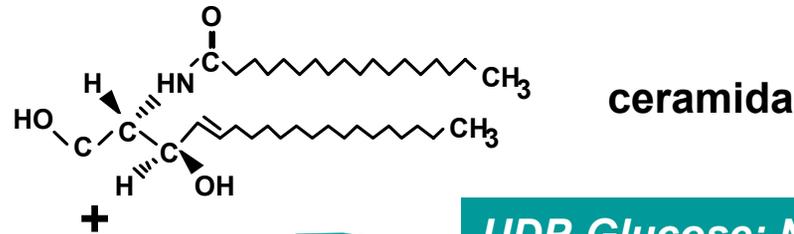
Pero.....no es capaz de resolver todas las manifestaciones de la enfermedad y sus complicaciones.



Si buscas resultados distintos, no
hagas siempre lo mismo...

Albert Einstein 1879-1955

SINTESIS Y DEGRADACIÓN DE GLUCOSILCERAMIDA

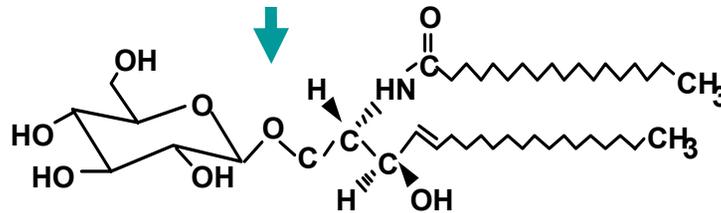


UDP-Glucosa

UDP-Glucose: N-acilesfingosina glucosiltransferasa (GCS)

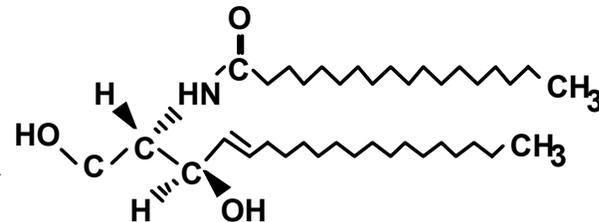
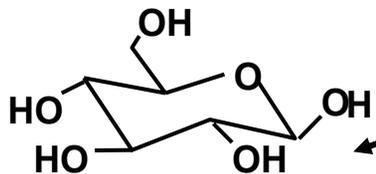
TRS

UDP



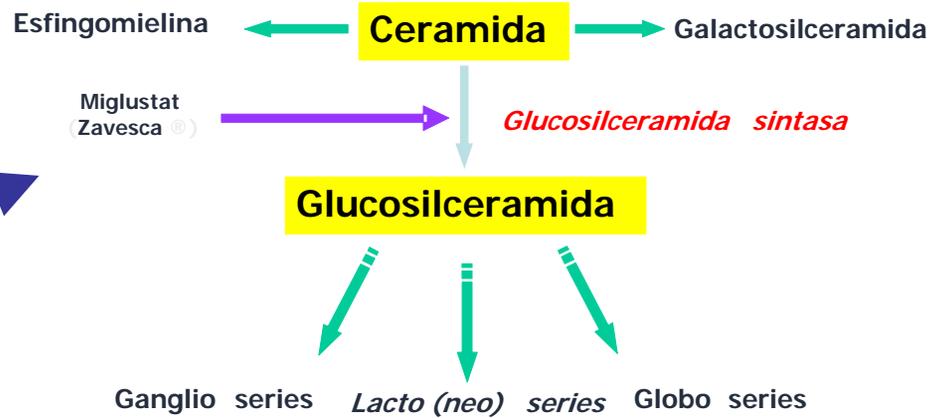
TES

Glucocerebrosidasa (GBA, β -Glu)

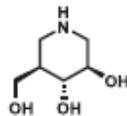
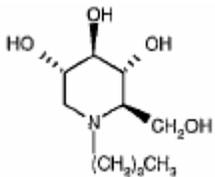


TPE

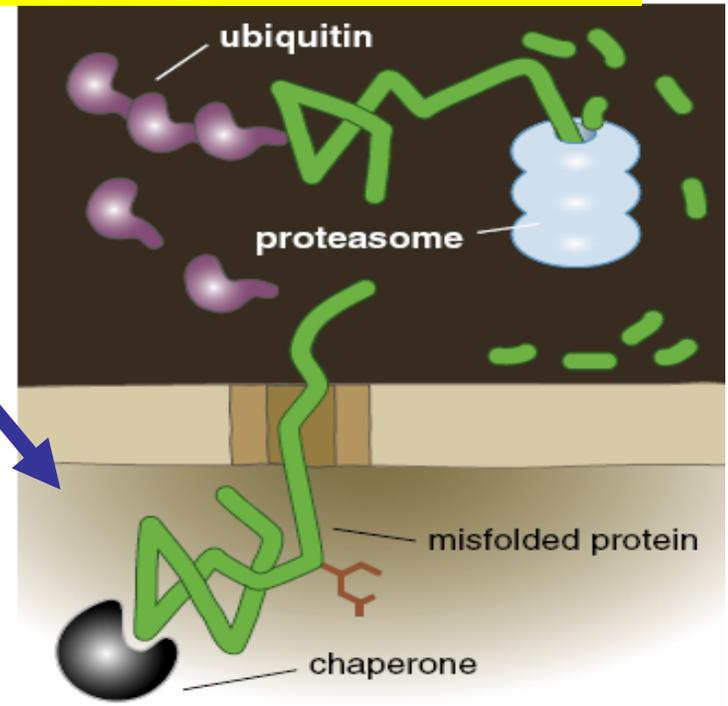
Otras aproximaciones al tratamiento



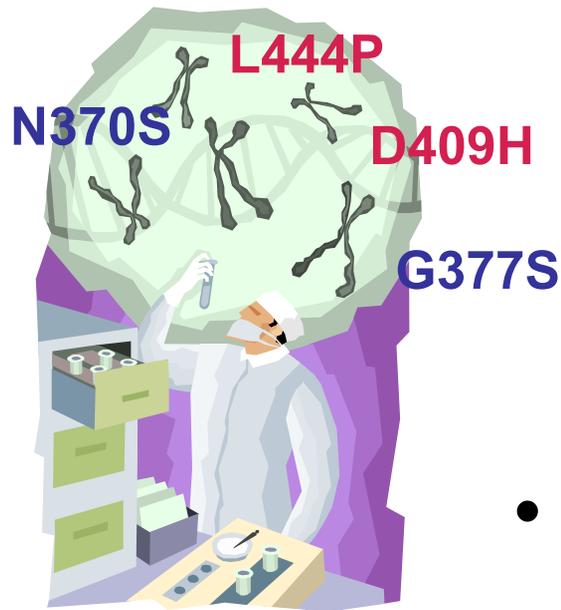
iminosugar obtained from leaves of *Morus alba*



Pharmacological Chaperones



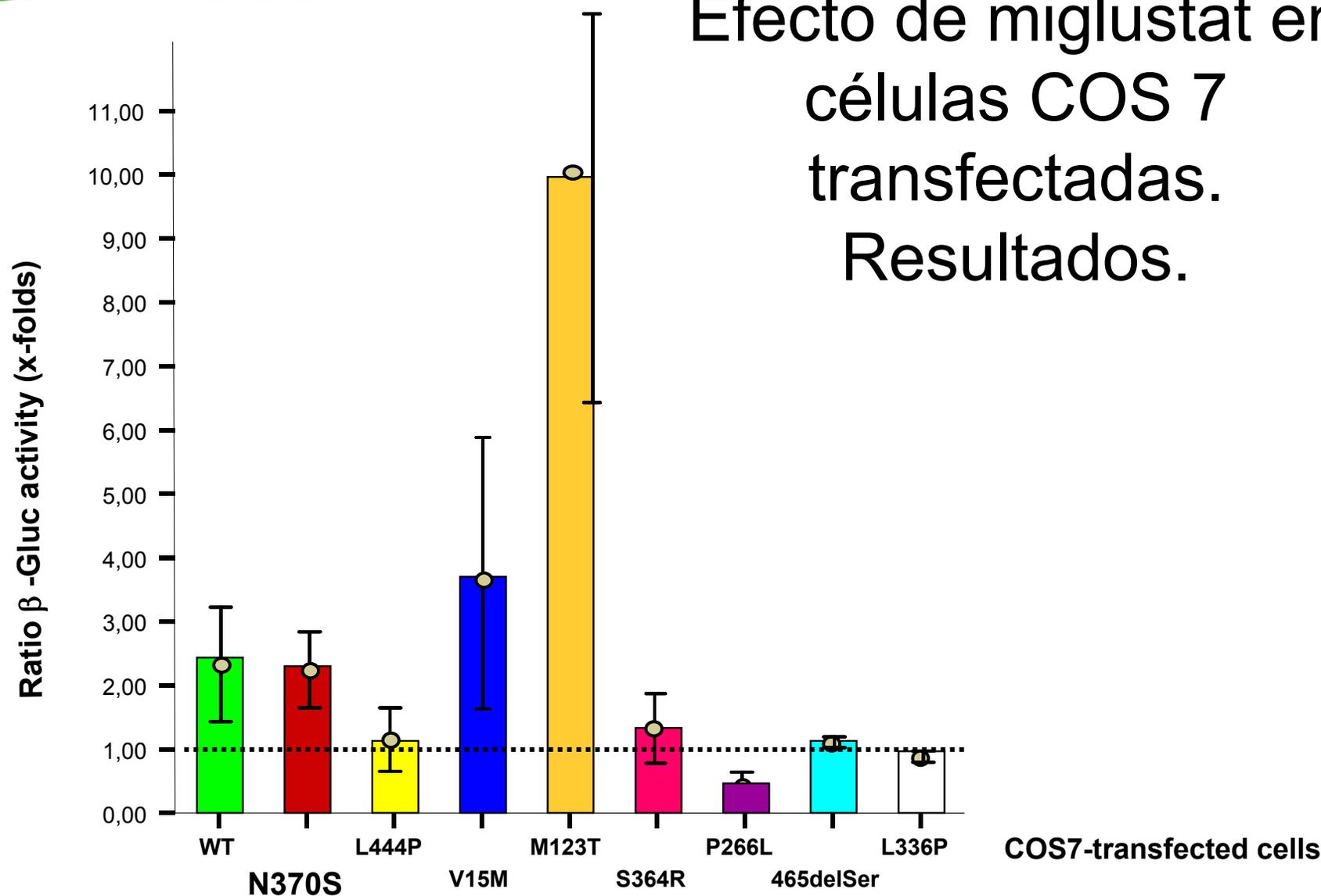
Actividad enzimática residual



Genotipo

- La actividad enzimática residual es diferente según la mutación y otros defectos genéticos.
- La velocidad de acumulación del sustrato es variable.

Efecto de miglustat en células COS 7 transfectadas. Resultados.



Structure of Acid β -Glucosidase Bound to Imino Sugar

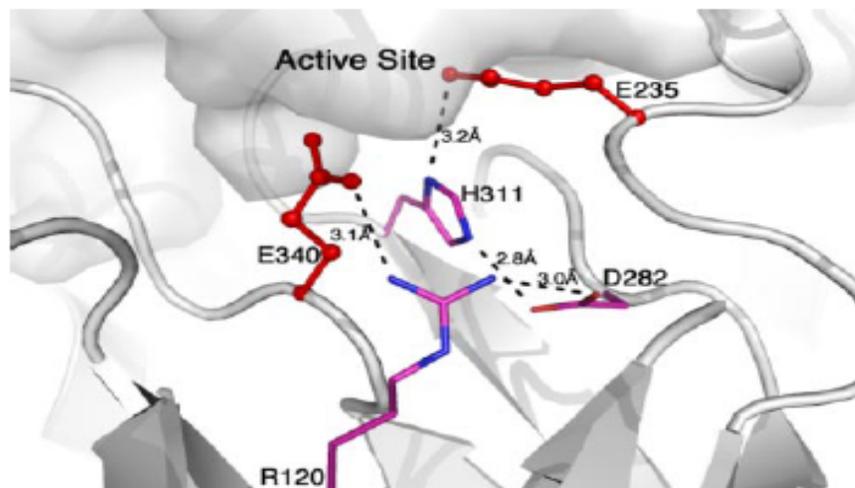


FIGURE 7. A hydrogen bond network around His-311 and Glu-235. Residues Arg-120, Asp-282, His-311, and Glu-340 are presumably charged. The presence of the charged imidazole moiety of His-311 is likely to lower the pK_a of Glu-235.

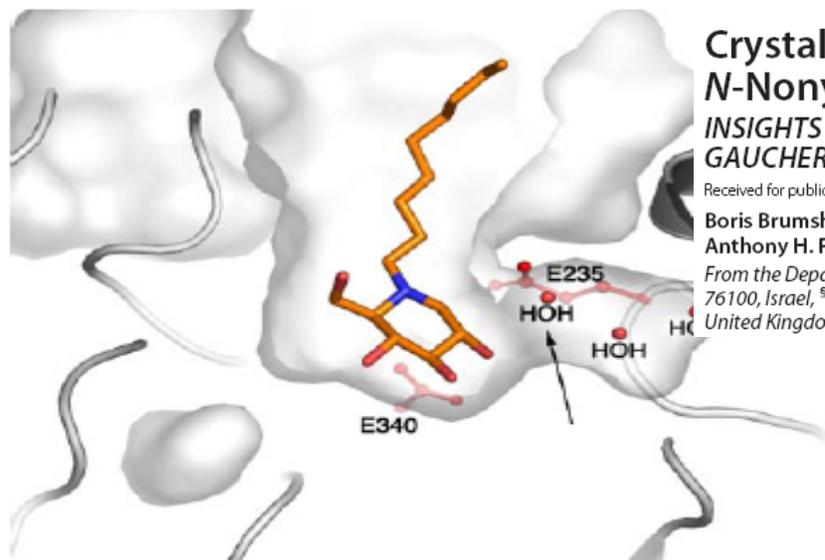


FIGURE 8. A solvent pocket adjacent to catalytic Glu-235. The water molecule common to other glycosidase structures is identified by an arrow.

Crystal Structures of Complexes of *N*-Butyl- and *N*-Nonyl-Deoxynojirimycin Bound to Acid β -Glucosidase INSIGHTS INTO THE MECHANISM OF CHEMICAL CHAPERONE ACTION IN GAUCHER DISEASE*

Received for publication, June 18, 2007, and in revised form, July 30, 2007. Published, JBC Papers in Press, July 31, 2007, DOI 10.1074/jbc.M705005200

Boris Brumshtein[‡], Harry M. Greenblatt[‡], Terry D. Butters[§], Yoseph Shaaltiel[¶], David Aviezer[¶], Israel Silman^{||}, Anthony H. Futerman^{**1}, and Joel L. Sussman^{‡2}

From the Departments of [‡]Structural Biology, ^{||}Neurobiology, and ^{**}Biological Chemistry, Weizmann Institute of Science, Rehovot 76100, Israel, [§]Glycobiology Institute, Department of Biochemistry, University of Oxford, South Parks Road, Oxford OX1 3QU, United Kingdom, and [¶]Protalix Biotherapeutics, 2 Snunit Street, Science Park, Carmiel 20100, Israel

Proyecto ZAGAL

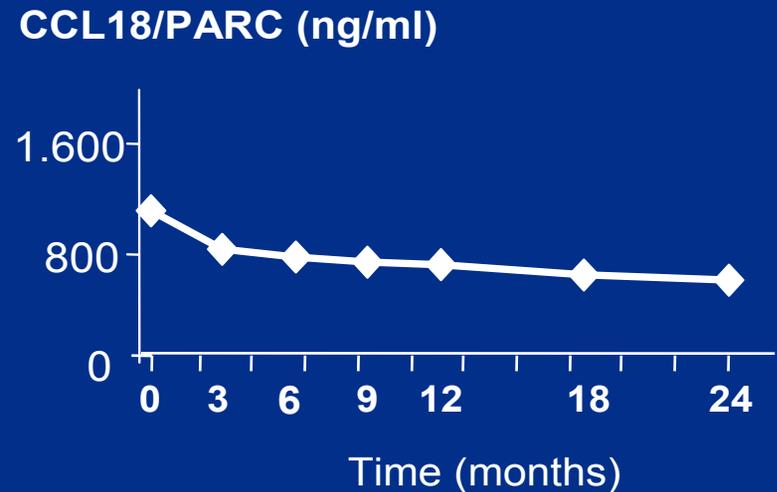
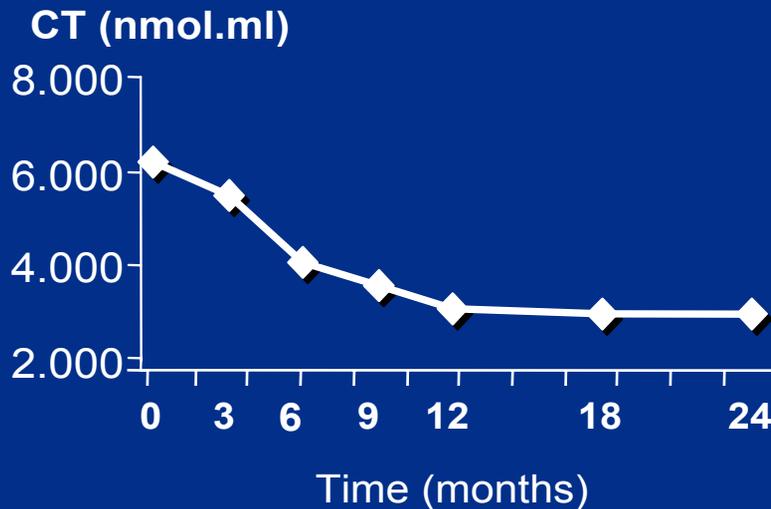
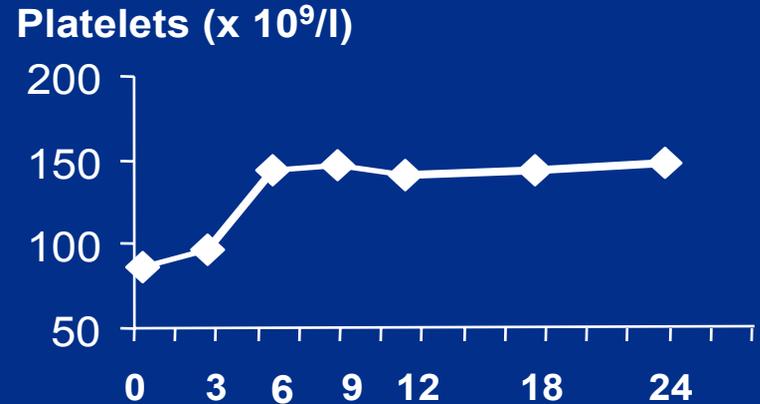
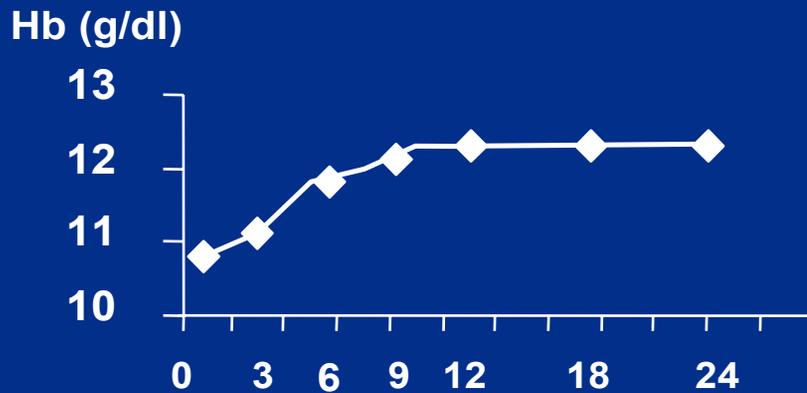
- ZAGAL (Zavesca en Gaucher Leve) diseño:
 - Set de recomendaciones.
 - Protocolo estructurado para recoger datos de seguridad, eficacia y calidad de vida en los pacientes tratados con miglustat.
 - Indicaciones de acuerdo al documento de consenso elaborado por el EWGGD.
 - Garantizar la seguridad y el uso apropiado de Zavesca en la práctica clínica habitual.

Características Basales

Characteristic	Naïve (n=11)	Switched from ERT (n=37)
Male, n (%)	4 (30)	15 (41)
Female, n (%)	7 (70)	22 (59)
Age, mean years \pm SD	46.4 \pm 16.9	39.2 \pm 12.5
Age at diagnosis, mean years \pm SD	37.4 \pm 17.7	31.4 \pm 15.2
Severity score index, mean (range)	5.8 (1-9)	5.4 (1-10)
ERT		
Dose (U/kg/2w), mean dose	-	37.2 \pm 10.1
Duration, median (range) years	-	4.0 (1-12)

Type 1 GD patients on miglustat Follow-up to 24 months

($n = 24$, naïve $n=8$, switched $n=16$)



Comparison data for naïve SRT and ERT patients (6 mo)

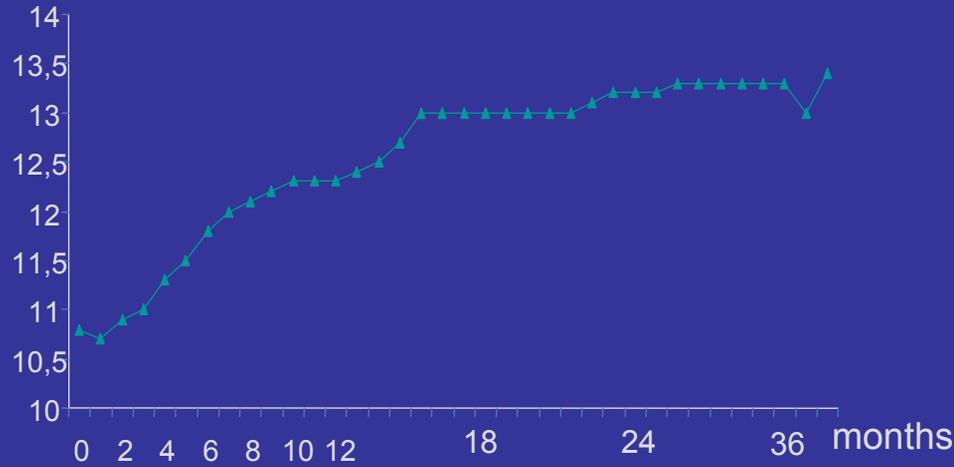
	Naïve SRT (n=10)	Naïve ERT* (n=40)	P
Patient characteristics			
Age (y)	46.7 (21-74)	37.4 (17-52)	0.021
Gender M/F	3/7	19/21	-
SSI	6.33 (4-9)	6.80 (1-10)	0.683
Genotype N370S or G377S (%)	100	100	-
Prior spleen removal	2	0	-
Disease markers			
Spleen, mean ↓ (cm ³)	9.2 (1.5-18)	4.2 (0-8.0)	0.308
Liver, mean ↓ (cm ³)	0.2 (0-10)	4.3 (1.6-5.7)	0.014
Hb, mean ↑ (g/dL)	0.77 (0.2-1.8)	0.81 (0-4.0)	0.856
Platelets, mean ↑ (x 10 ⁹ /L)	41.5 (10-116)	32.7 (0-95)	0.324
CT activity , mean ↓ (%)	38.2 (20.6-42.8)	42.8 (0-80.2)	0.136

GD1 patients on miglustat. Follow-up to 36 months

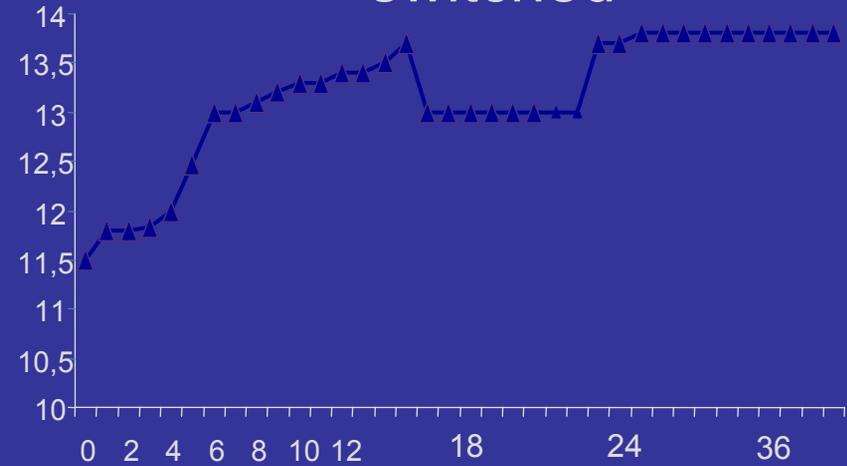
N=23; naïve, n=8; switched, n=15)

Hb (g/dL)

naïve

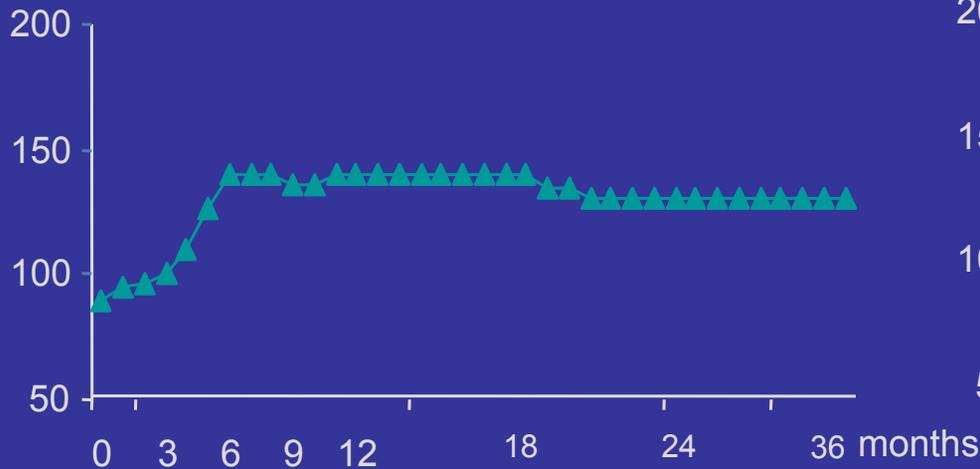


switched

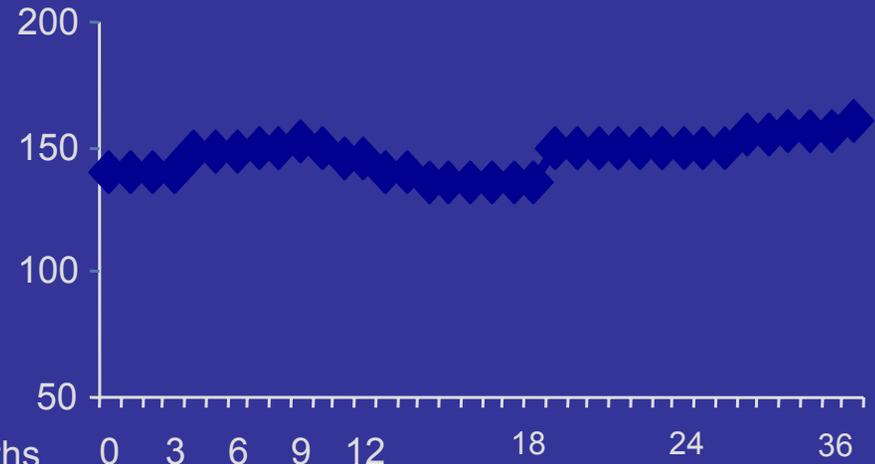


Platelets ($\times 10^9/L$)

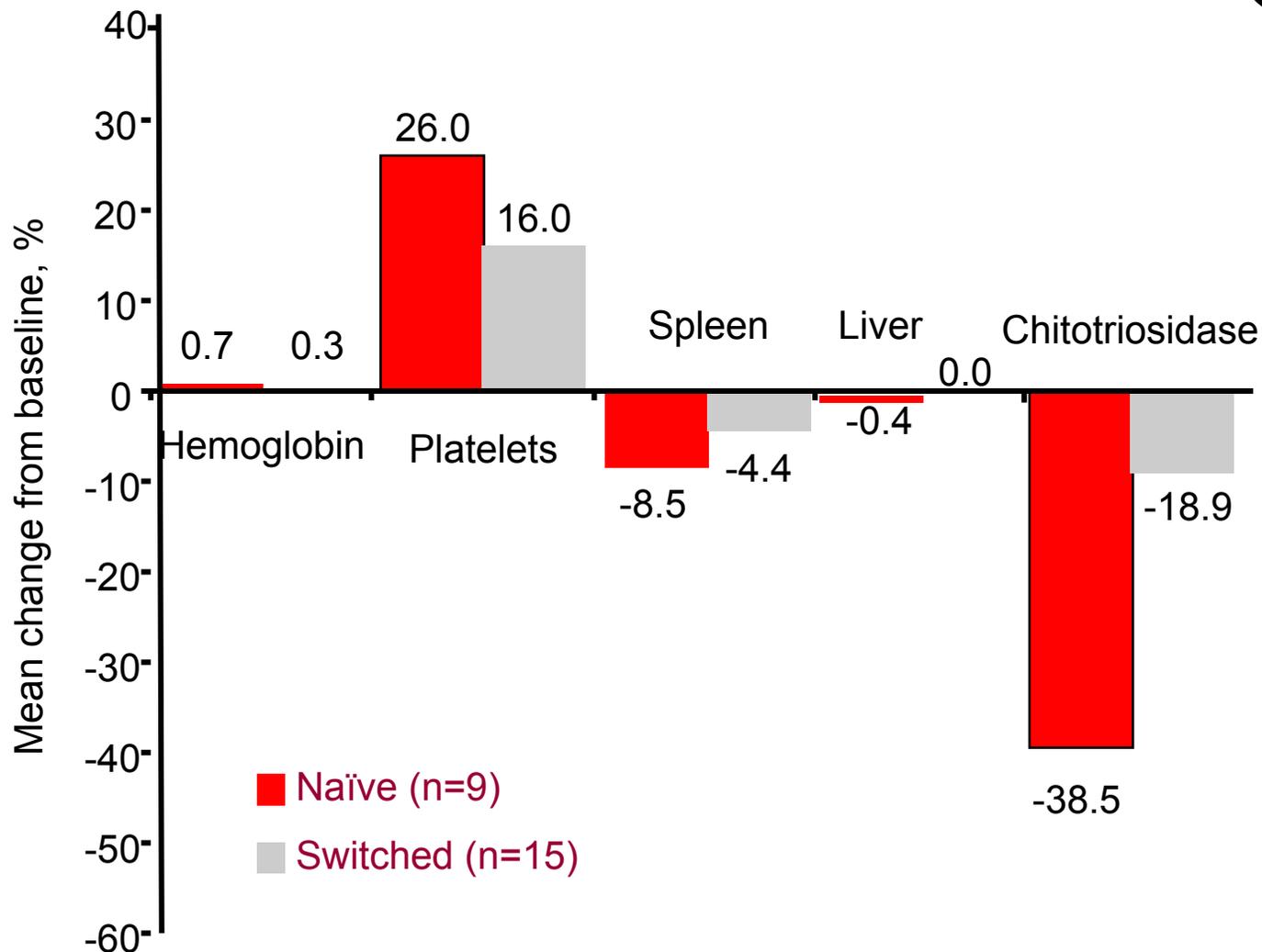
naïve



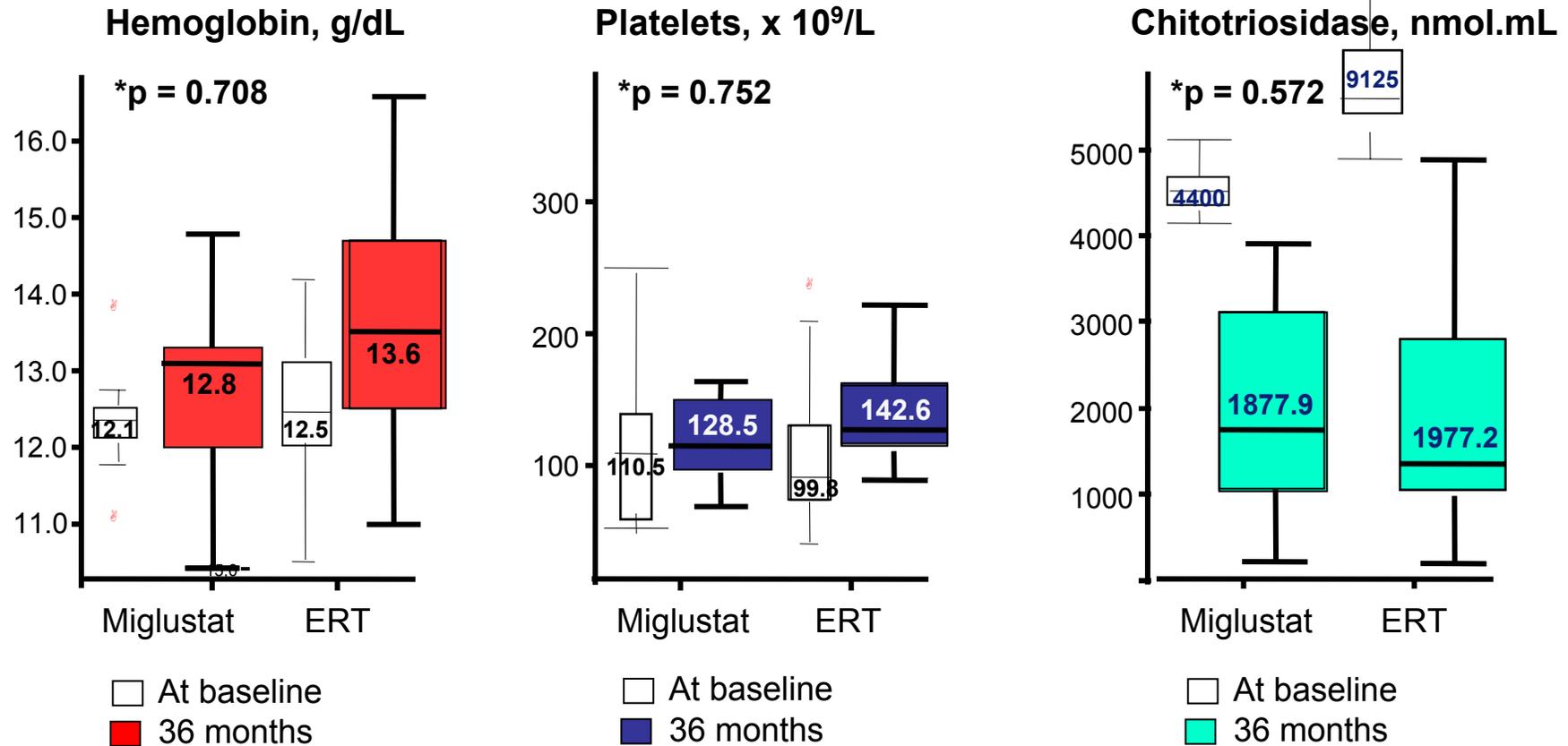
switched



Mean % change from baseline in standard disease parameters at 36 months.

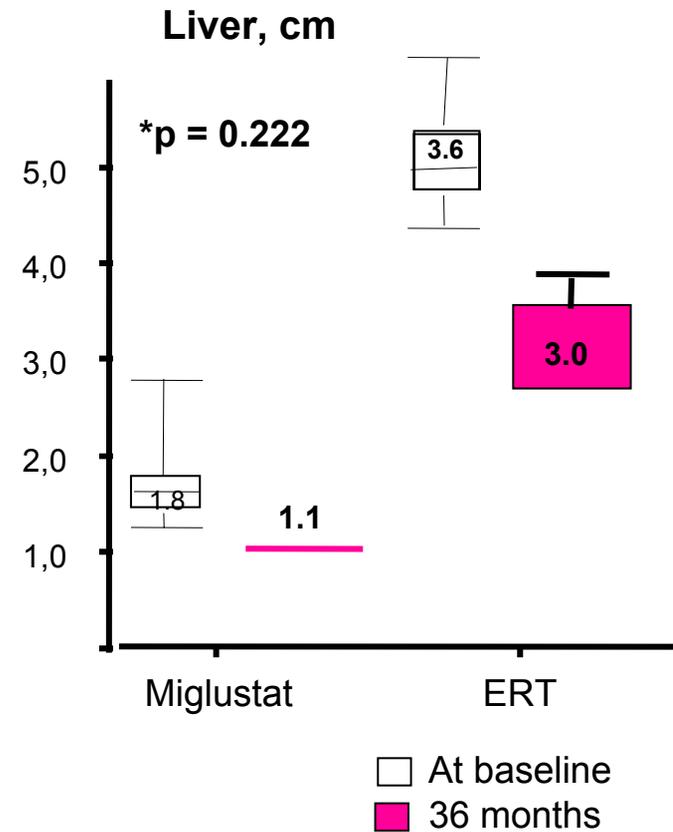
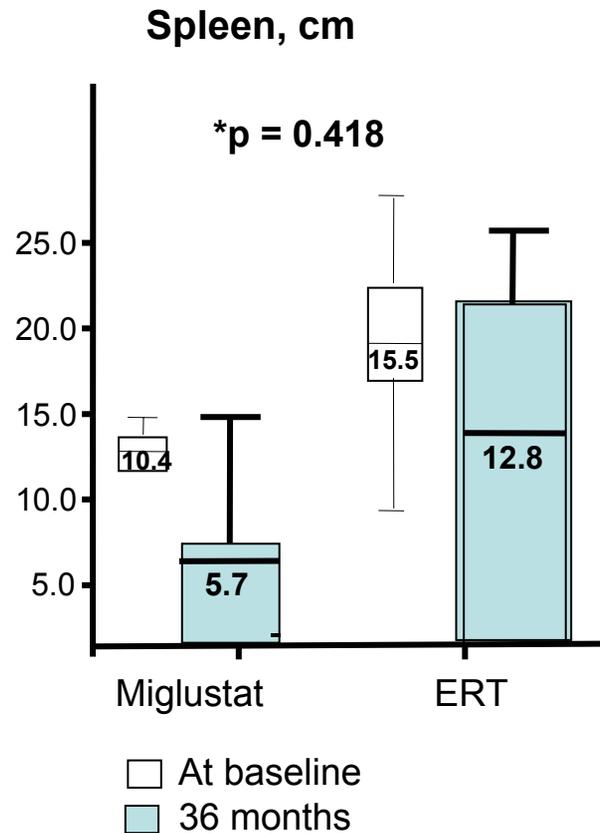


Data from naïve patients (N=10) treated with miglustat or ERT* (N=29) during 36 months.



**same historical ERT group as for the 6 month data*

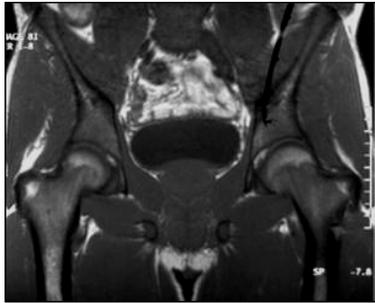
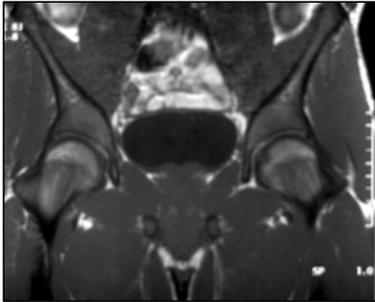
Data from naïve patients (N=10) treated with miglustat or ERT* (N=29) during 36 months.



**same historical ERT group as for the 6 month data*

Bone marrow changes after 2 years of miglustat.

A. Baseline



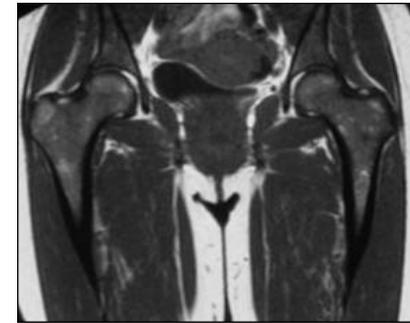
B. 2 years



SE T1 at baseline

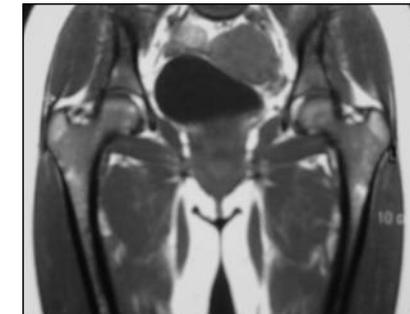
Non-homogeneous diffuse pattern

Involvement of left trochanter



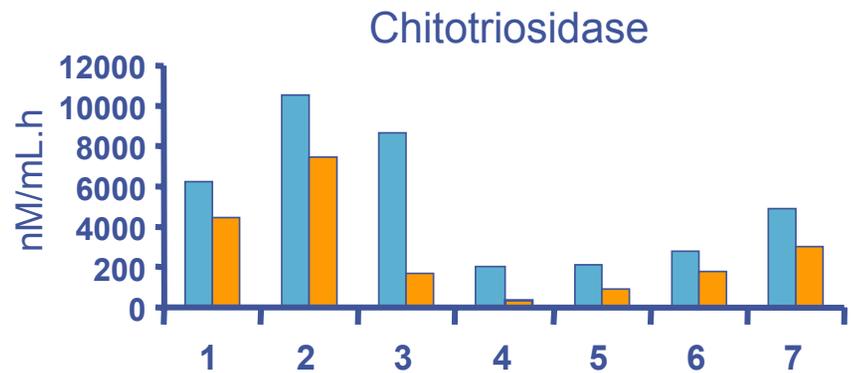
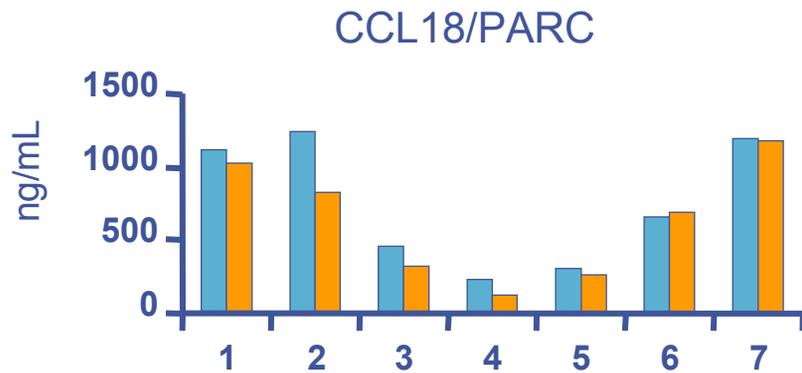
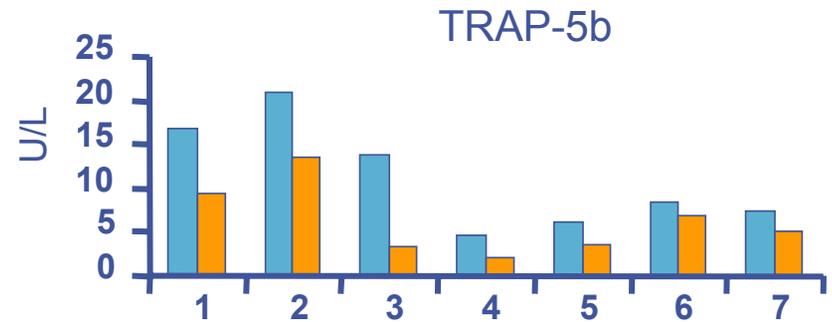
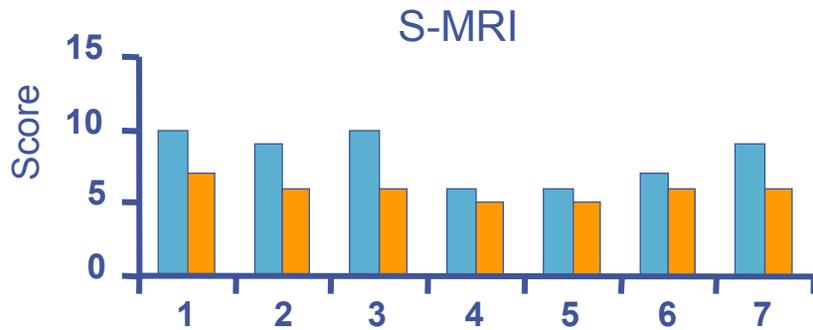
SE T1 after 12 months on miglustat

Non-homogeneous mottled pattern showing a perceptible change with increase of signal in both trochanters



Roca et al., (unpublished observations) In Pastores GM et al 2008

S-MRI and biomarkers in 7 naïve patients after 2 years on miglustat therapy.



■ Baseline ■ 2 years

Quality of life: SF-36 scales

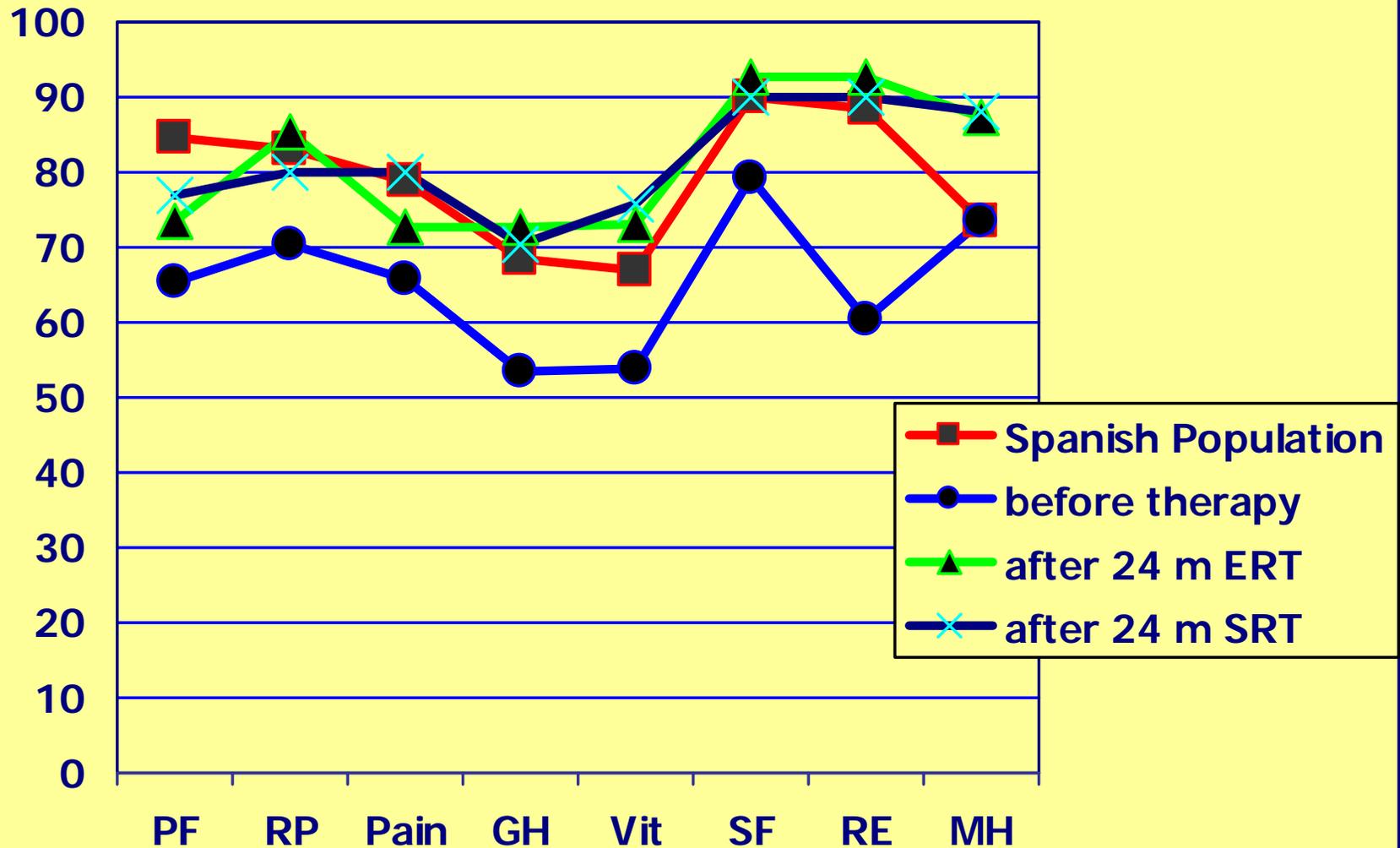


TABLE I. Definition of Therapeutic Goals for Hemoglobin, Platelets, Liver Volume, Spleen Volume, Bone Pain, and Bone Crises [18]

Parameter	Goal
Hemoglobin	
Children \leq 12 years	\geq 11.0 g/dL
Females $>$ 12 years	\geq 11.0 g/dL
Males $>$ 12 years	\geq 12.0 g/dL
Platelets	
First infusion $>$ 120,000/ μ L	$>$ 120,000/ μ L
First infusion 60-120,000/ μ L	$>$ 120,000/ μ L
First infusion $<$ 60,000/ μ L	\geq 2 \times first infusion value
Liver volume (Normal = 2.5% body wt in kg)	$<$ 1.5 \times normal
Spleen volume (Normal = 0.2% body wt in kg)	$<$ 8.0 \times normal
Bone pain	"None" or "very mild"
Bone crises	No crises

DE ACUERDO CON LOS CRITERIOS DEL EWGGD EN PACIENTES NAÏVE TRATADOS CON MIGLUSTAT DURANTE 3 AÑOS.

LOGROS	%
• Hemoglobina	100
• Plaquetas	91
• Hígado	82
• Bazo	91
• Dolor óseo	100
• Crisis óseas	100

Oral maintenance clinical trial with miglustat for type 1 Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement.

Elstein D et al Blood 2007; 110: 2296-301

Effect of Miglustat on Bone Disease in Adults with Type 1 Gaucher Disease: A Pooled Analysis of Three Multinational, Open-Label Studies.

Pastores GM et al Clin Ther. 2007; 29: 1645-54.

An open-label, noncomparative study of miglustat in type I Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment.

Pastores GM, Barnett NL, Kolodny EH. Clin Ther. 2005 Aug;27(8):1215-27.

Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, N-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease.

Elstein D, Hollak C, Aerts JM, van Weely S, Maas M, Cox TM, Lachmann RH, Hrebicek M, Platt FM, Butters TD, Dwek RA, Zimran A.

J Inherit Metab Dis. 2004;27(6):757-66.

Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement

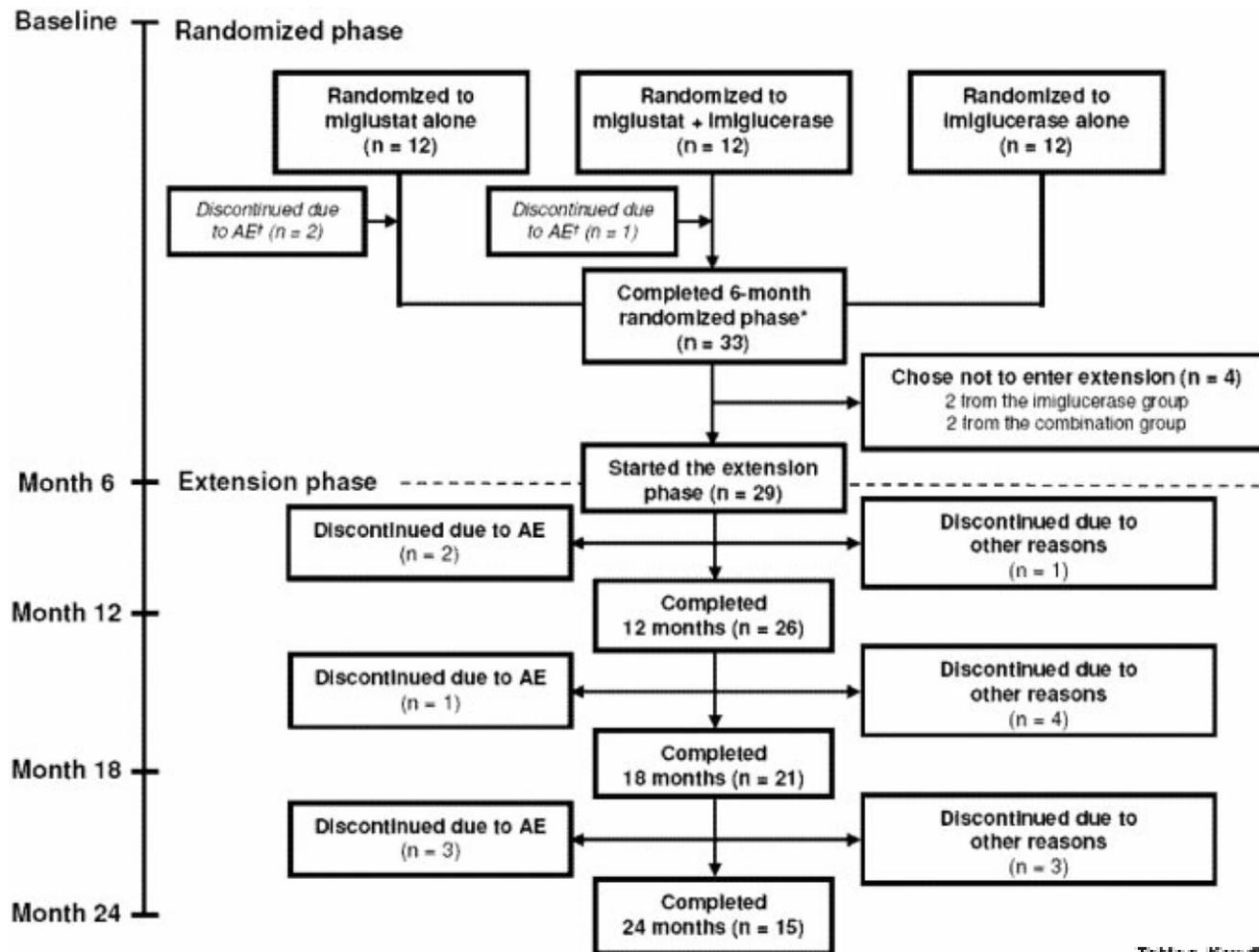


Table 2. Key disease parameters in all patients who continued in the 18-month extension phase

Parameter	No. available patients	No. patients (%)		
		Stable	Improved	Worsened
Liver volume	27	25 (93)	1 (4)	0 (0)
Spleen volume*	20	20 (100)	0 (0)	0 (0)
Hemoglobin	28	25 (89)	2 (7)	1 (4)
Platelets	28	25 (89)	2 (7)	1 (4)
Chitotriosidase	28	27 (96)	0 (0)	1 (4)

Effect of Miglustat on Bone Disease in Adults with Type 1 Gaucher Disease: A Pooled Analysis of Three Multinational, Open-Label Studies

72 patients, **41 (57%)** who had received previous ERT and **20 (28%)** who had undergone splenectomy.

Osteoporosis (43/63 [68%])

Bone pain (41/65 [63%])

At 2 years, 54/65 (83%) patients reported no bone pain.

No new cases of bone crisis, avascular necrosis, or pathologic fractures were reported.

As early as 6 months after the initiation of miglustat monotherapy, significant increases from baseline in the **BMD Z-score** were observed at both the lumbar spine (**mean, 0.15; $P = 0.022$**) and femoral neck (**0.23; $P < 0.001$**); the increases remained significant at 12 months (**0.19 [$P = 0.012$] / 0.21 [$P = 0.017$]**, respectively) and 24 months (**0.21 [$P = 0.015$] / 0.18 [$P = 0.039$]**).

Significant increases in **BMD Z-scores** were observed at the femoral neck in splenectomized patients (**$P < 0.001$**) and at both sites in osteoporotic patients (**lumbar spine: $P < 0.001$; femoral neck: $P = 0.006$**).

An open-label, noncomparative study of miglustat in type I Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment.

Pastores GM, Barnett NL, Kolodny EH. Clin Ther. 2005 Aug;27(8):1215-27.

Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, Nbutyldeoxynojirimycin OGT 918) in type I Gaucher disease.

Elstein D, Hollak C, Aerts JM, van Weely S, Maas M, Cox TM, Lachmann RH, Hrebicek M, Platt FM, Butters TD, Dwek RA, Zimran A. J Inherit Metab Dis. 2004;27(6):757-66.

Patients who had completed 12 months of treatment with open-label miglustat (100-300 mg three times daily) were enrolled to continue with therapy in an extension study. Data are presented up to month 36.

Eighteen of 22 eligible patients at four centres entered the extension phase and 14 of these completed 36 months of treatment with miglustat. After 36 months, there were statistically significant improvements in all major efficacy endpoints.

Liver and spleen organ volumes were reduced by 18% and 30%. In patients whose haemoglobin value had been below 11.5 g/dl at baseline, **mean haemoglobin increased progressively from baseline by 0.55 g/dl** at month 12 (NS), **1.28 g/dl** at month 24 (**p =0.007**), and **1.30 g/dl** at month 36 (**p =0.013**).

The mean platelet count at month 36 increased from baseline by **22 x 10⁹/L**.

Resumen de eficacia a los 36 meses de exposición a miglustat.

- Los resultados de eficacia a los 6 meses son comparables a los observados en los ensayos clínicos y a los pacientes tratados con TES.
- Los pacientes Naïve tratados con TES o con TRS a los 36 meses no muestran diferencias significativas en los indicadores de respuesta al tratamiento.
- No se han producido crisis óseas o dolor.
- La infiltración de la médula se ha reducido en los pacientes naïve estudiados.
- Hemoglobina
 - Se incrementó en todos los pacientes con anemia.
 - Permaneció estable en los pacientes no anémicos.
- El recuento de plaquetas se incrementó o permaneció estable.
- Actividad Quitotriosidasa
 - Estable en los pacientes que habían sido tratados previamente.
 - Mejora en los naïve a los 12, 24 y 36 meses.
- Mejoría en la calidad de vida y sensación de bienestar percibido.

Seguridad a los 36 meses de tratamiento con Miglustat.

- Alteraciones gastrointestinales moderadas y manejables en 9 de 39 pacientes.
- Las disacaridasas intestinales son esenciales para la digestión apropiada de los carbohidratos.
- Dos estrategias para evitar los trastornos GI al iniciar TRS:
 - Iniciar tratamiento con miglustat a dosis escaladas.
 - Seguimiento estricto de una dieta reducida en carbohidratos durante las primeras semanas.

Estudio ZAGAL

Recomendación: Dieta reducida en carbohidratos (i.e: sucrosa, maltosa, almidón) durante las primeras semanas de tratamiento



Resumen de seguridad a los 36 meses de tratamiento con miglustat.

- Pérdida de peso moderada (>10%) y transitoria en 5 pacientes.
- Temblor fino en 9 pacientes, transitorio y sin secuelas.
- No se han observado alteraciones neurológicas o trastornos cognitivos.
- 3 pacientes han fallecido de causas no relacionadas.
- 5 discontinuaron tratamiento por incumplimiento.

Problemas no resueltos

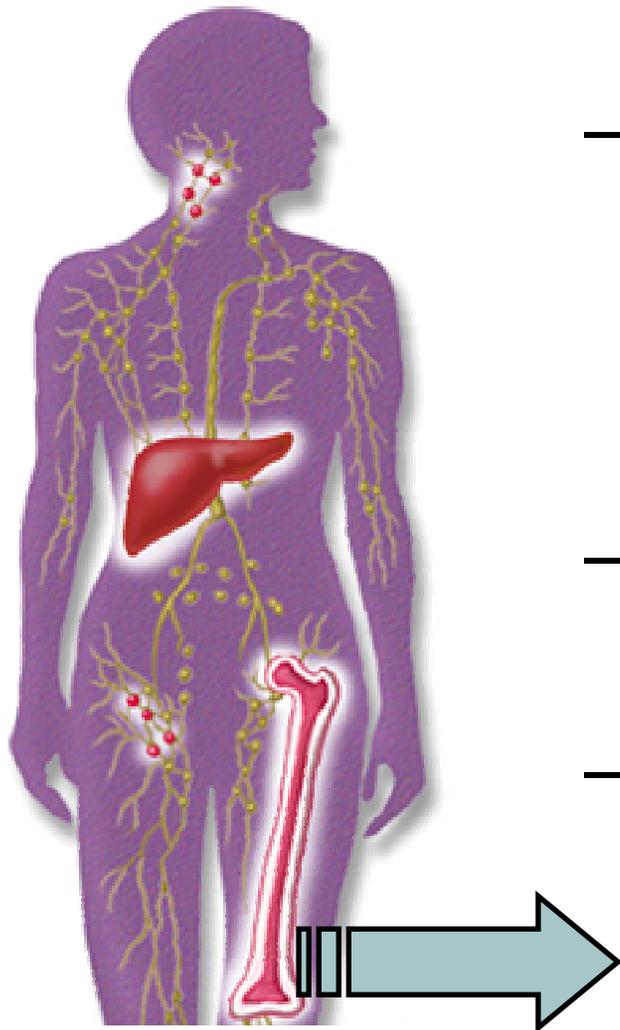
- Activación permanente del sistema inmune
 - Sobrecarga férrica.
 - Gammapatía poli y monoclonal.
 - Desequilibrio de citoquinas.
 - Estrés oxidativo.

Problemas no resueltos

Otras comorbilidades

- Increased prevalence of cholelithiasis
Ben Harosh-Katz M et al J Clin Gastroenterol 2004
- Fibromyalgia
Brautbar A et al Q J Med 2006
- Inflammatory artropathy
Javier RM et al Presse Med 2007
- Neoplasia
de Fost M Blood Cells Mol Dis 2006

New comorbidities



- Type 1 (10.7% peripheral neuropathy)

Hollak C et al 2008

Capablo JL et al 2008

- Parkinson disease

- Injury of immune system

Preguntas no contestadas...

- Vigilar & Ver es una opción en algunos pacientes
 - Sin sintomatología ósea.
 - Biomarcadores estables.
 - Ausencia de manifestaciones clínicas.
 - Sin cambios analíticos.
- Riesgo/beneficio de la interrupción de tratamiento.
- Efectos adversos de los tratamientos a largo plazo.
- Dosis óptima del TES.
- Cuál es el adecuado balance coste/beneficio.

“Las decisiones adoptadas en nombre del respeto por las personas y su autonomía pueden dar como resultado unas conclusiones distintas sobre la forma de actuar correcta”

Profesor Eric Cassell. *“Una revisión de los principios del informe Belmont”*.
Miembro del Hastings Center de Nueva York y del Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos

El paciente es el sujeto de la medicina y no la enfermedad

- Desde un enfoque “bioético” compartido por el Grupo Español de la enfermedad de Gaucher centrado en entender “al paciente como sujeto de la medicina y no la enfermedad”...
- Los “beneficios” que comporta el tratamiento se traducirían en:
 - Derecho del paciente a elegir de forma independiente entre todas las opciones.
 - “Personalización del tratamiento” y vuelta al “paciente” como “persona”.
 - Mayor autonomía para el paciente: en casa vs en el hospital.
 - Relación coste/beneficio (QUALYS).



Hospitales

H. Juan Canalejo. A Coruña
H. Virxe da Junqueira
H. Montecelo. Pontevedra
H. Meixoeiro. Vigo
H. Xeral de Galicia

H. Marqués de Valdecilla. Santander
Centro de Salud Castro Urdiales

H. Universitario Miguel Servet. Zaragoza
H. Universitario Lozano Blesa. Zaragoza
H. San Jorge.
H. de Barbastro. Huesca
H. de Alcañiz. Teruel

H. Central de Asturias. Oviedo
H. de Cabueñes. Gijón

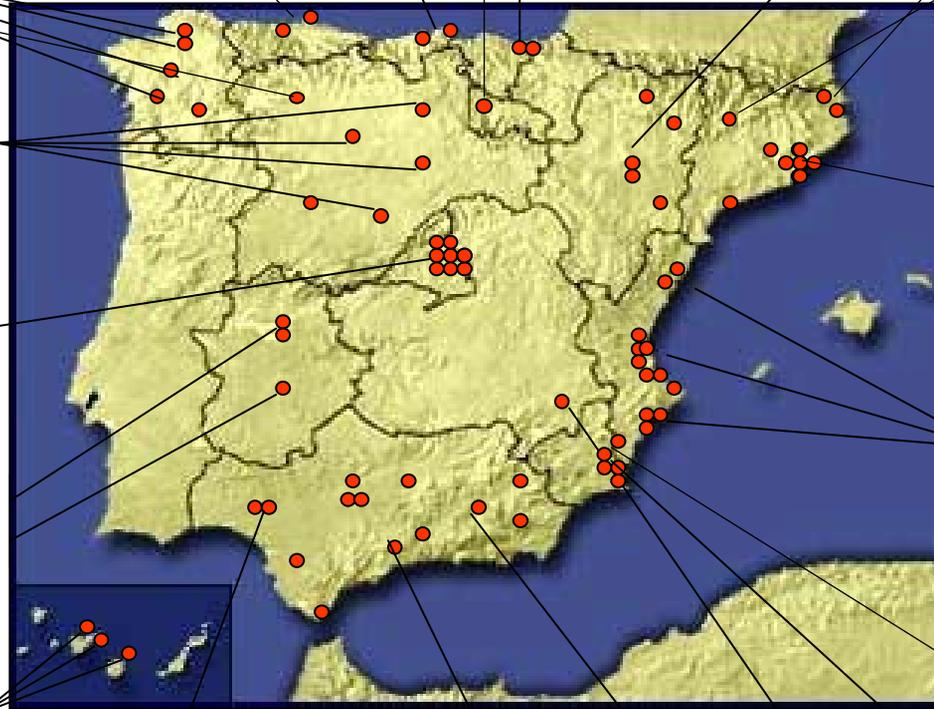
H. de Galdakao. Bilbao
H. de Cruces. Bilbao

Complejo Hospitalario San Millán. Rioja

H. U. Josep Trueta. Gerona
Hospital Palamós
H. Arnau de Villanova. Lérida

Complejo Hospitalario de León

H General Yagüe. Burgos
H. Clínico Universita Salamanca
H. Río Hortega. Valladolid
H. Ntra. Sra. de Sónsoles. Ávila
H. Virgen de la Concha. Zamora



H. Universitario Bellvitge
H. San Juan de Dios
H. Universitario Vall d'Hebrón
H. Clinic i Provincial
H. del Mar
H. General de Manresa
C. Hospitalario Parc Tauli
H. Mutua de Tarrasa
H. San Joan. Reus

H. Universitario 12 de Octubre
H. Universitario San Carlos
H. Universitario La Paz
H. Universitario Ramón y Cajal
Hematoclin Médico S.L.
Clínica Santa Elena
H. Gregorio Marañón
H. San Rafael

H. de Sagunto
H. General de Elda
H. Universitario La Fe
H. Dr. Peset
H. Fransesc de Borja
H. General de Valencia
H. Clínico de Valencia
H. Lluís Alcanyis. Játiva
H. General de Alicante
H. Vega Baja. Alcoy
H. General Universitario. Elche
H. San Vicente. Alicante
H. Marina Baixa. Villajoyosa

H. San Pedro de Alcántara
H. Virgen del Puerto. Plasencia
H. Infanta Cristina. Badajoz

H. Virgen de la Luz. Cuenca

85

H. Universitario de Canarias
H. Ntra. Sra. de la Candelaria
H. Ntra. Sra. del Pino

H. Virgen de las Nieves. Granada
H. U. Reina Sofía. Córdoba
H. Torrecardenas. Almería

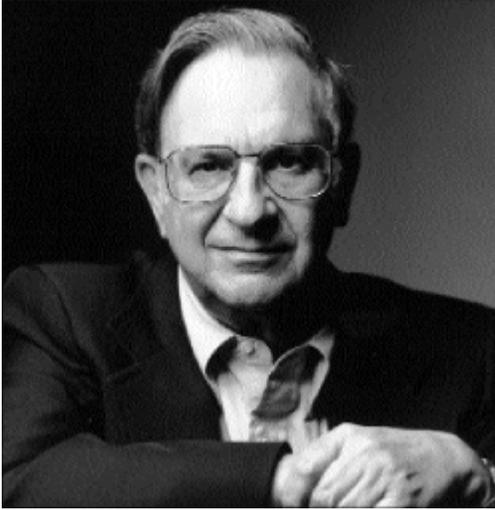
Complejo Hospitalario de Albacete:

H. Santa M^a del Rosell. Murcia
H. General Universitario. Murcia
H. Rafael Méndez
H. Virgen de la Vega
H. Virgen de la Arrixaca

H. Jerez de la Frontera
H. Puerta del Mar. Cádiz
H. Punta Europa. Algeciras
H. U. Puerto Real. Cádiz
H. Virgen del Rocío. Sevilla
H. Virgen Macarena. Sevilla
H. Valme. Sevilla

H. Carlos Haya. Málaga
H. Virgen de la Victoria. Málaga
H. General Básico de Ronda
H. Costa del Sol. Málaga





Ernest Beutler
1928-2008

Jefe del Departamento de Medicina Molecular y Experimental del Scripps Research Institute. La Jolla, CA. Profesor del Departamento de Medicina de la Universidad de San Diego. California.

1928 Nace en Berlin, 1935 emigra a USA.

Graduación en Medicina y especialista en Hematología por la Universidad de Chicago.

1950 estudiando la anemia inducida por los fármacos antimalaria durante su estancia en la U.S. Army identifica un defecto genético: déficit de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

1960 dedujo que solamente uno de los dos cromosomas X-de los mamíferos femeninos era activo lo que le llevó a profundizar en el conocimiento de enfermedades genéticas como Tay-Sachs, galactosemia, anemia falciforme y otras anemias hemolíticas.

Su grupo clonó el gen responsable de la enfermedad de Gaucher y desarrolló el tratamiento.

Pionero en nuevos tratamientos para leucemia, como el alo-TMO en LA y la 2-chlorodeoxyadenosina en LLC. También exploró la penetrancia del gen de la Hemocromatosis.

Muy aficionado a la programación de ordenadores diseñó el software del programa Reference Manager.

Director en jefe de Blood Cells and Mol Dis.



Conclusiones
y Propuestas.

Dr. Vicente Giner Galvañ.

Medicina Interna.

Hospital Verge dels Lliris.

Alcoy (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)



Conclusiones

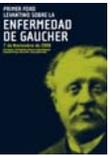
PRIMER FORO
LEVANTINO SOBRE LA
**ENFERMEDAD
DE GAUCHER**

7 de Noviembre de 2008

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



Asistencia (i).

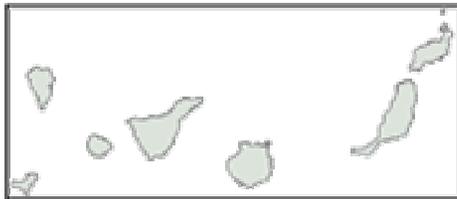


107 asistentes

15 ponentes*

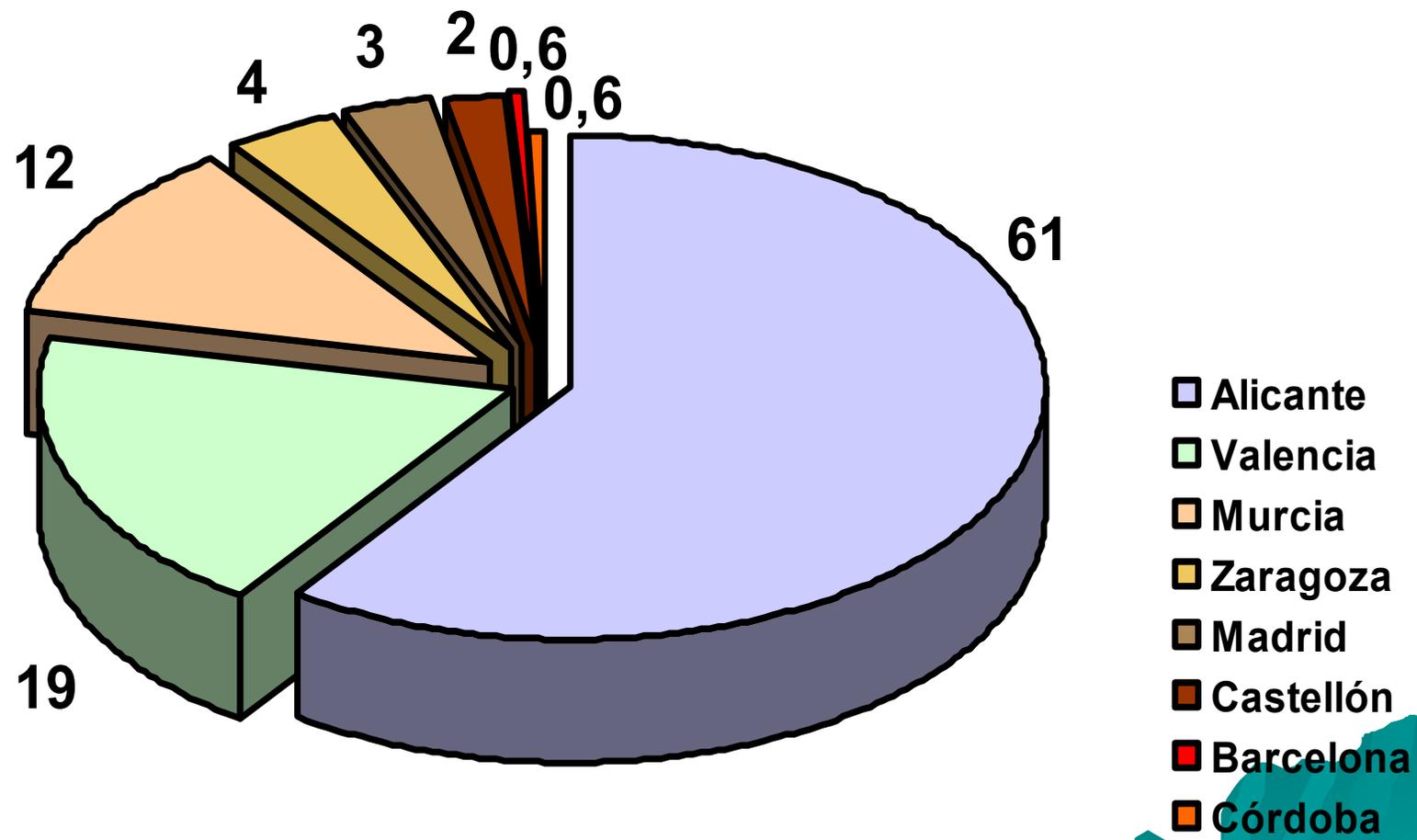
5 moderadores*

**: Incluidos en el total (107)*



Asistencia (ii).

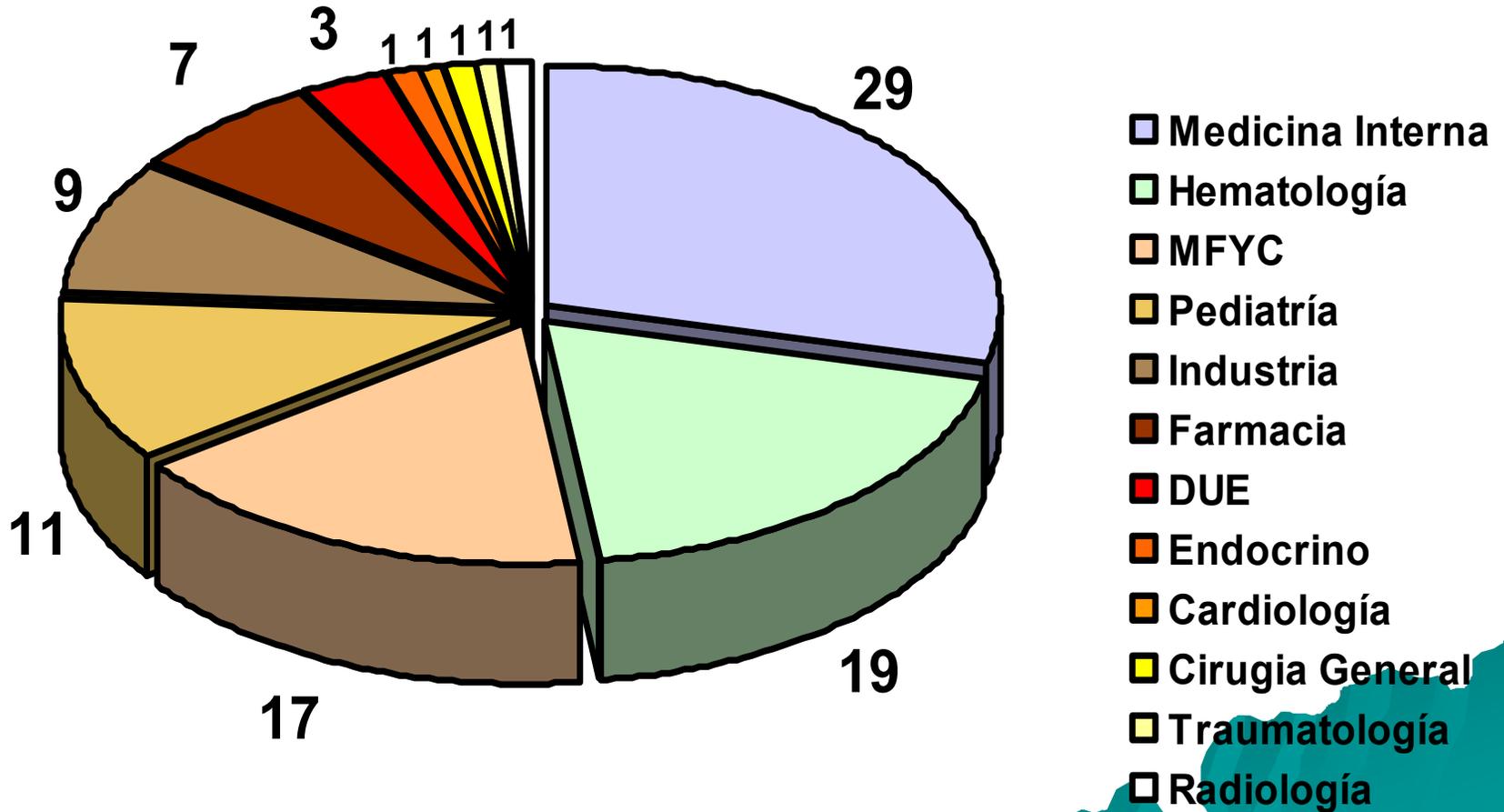
Por provincias (%).





Asistencia (iii).

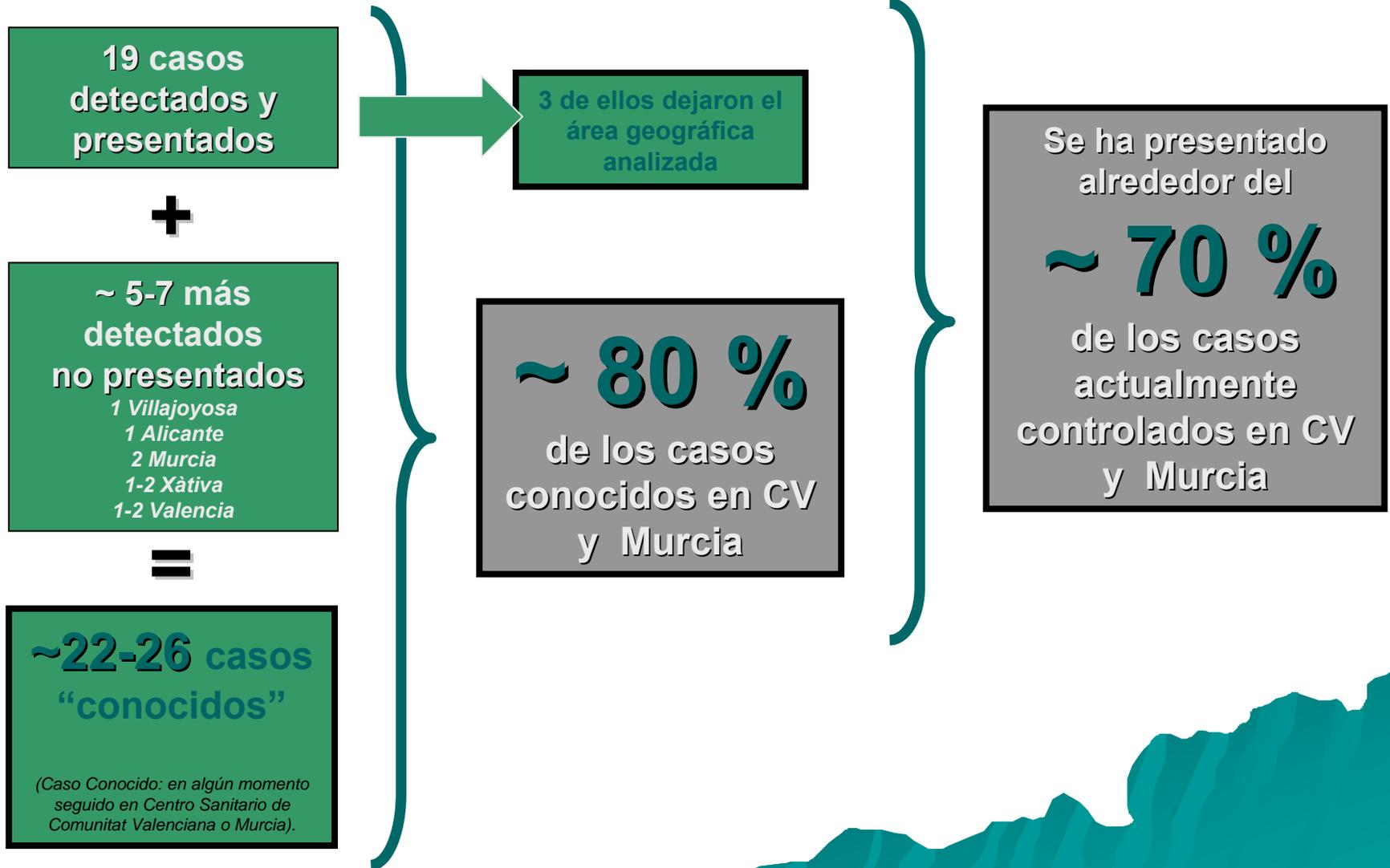
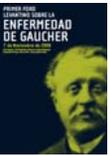
Por Colectivo profesional (%).



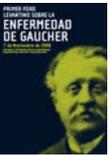
MFYC: Medicina Familiar y Comunitaria.

DUE: Diplomado/a Universitario/a en Enfermería.

Enfermedad de Gaucher en nuestro medio (i): Casos conocidos.



EdG en nuestro medio (ii): Distribución geográfica.



19 casos
detectados y
presentados

En rojo

+

~ 5-7 más
detectados
no presentados

- 1 Villajoyosa
- 1 Alicante
- 2 Murcia
- 1-2 Xàtiva
- 1-2 Valencia

=

~22-26 casos
“conocidos”

(Caso Conocido: en algún momento
seguido en Centro Sanitario de
Comunitat Valenciana o Murcia).

En verde

“Fenómeno Castellón”
Desplazamiento de casos a grandes
hospitales de Valencia
(ídem Registro Internacional)



Enfermedad de Gaucher en nuestro medio (iii): Registro Nacional 1993-1999.

Haematologica 2000; 85: 792-9.

Murcia

Hospital Sta M^a del Rosell. Dr. Albaladejo.

Alicante

Hospital General Alicante. Dr. Mut Barberá.

Hospital General Univ. de Elche. Dr. Conesa.

Hospital Marina Baixa. Dr. García Pérez.

Hospital General de Elda. Dr. García Garay.

Hospital Vega Baja. Dr. Acedo.

Valencia

Hospital Dr Peset. Dr. Gracia Antequera/Dra. León.

Hospital Francisc de Borja. Dra. Ruiz Guinaldo.

Hospital General. Dra. Tomás.

Hospital General. Dr. Ferriols.

Hospital Játiva. Dr. Pastor.

Hospital Sagunto. Dr. García Díaz.

Hospital Univ. La Fe. Dr. Calabuig/Dr. Dalmau/Dr. García.

Castellón



Enfermedad de Gaucher en nuestro medio (iv).

Registro Nacional 1993-1999.

Haematologica 2000; 85: 792-9.

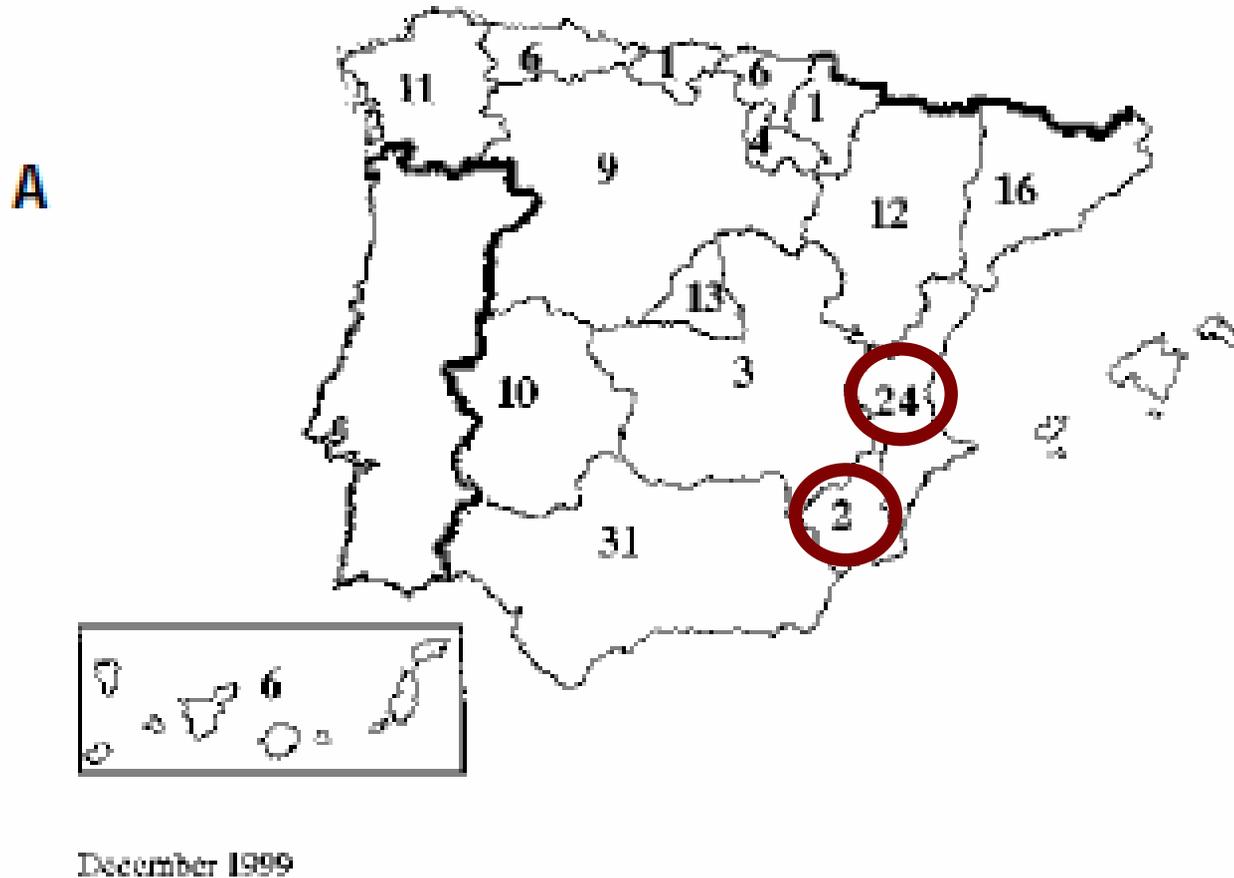


Figure 2. Spanish Gaucher's Disease Registry. distribution (A),

EdG en nuestro medio (v).

Participantes Registro Nacional 1993-1999 vs Foro.

Haematologica 2000; 85: 792-9.



Registro Nacional 1993-1999

Primer Foro Levantino EdG

Murcia

Hosp. Sta. M^a del Rosell. Dr. Albaladejo.

Alicante

Hosp. General Alicante. Dr. Mut Barberá.

Hosp. General Elche. Dr. Conesa.

Hosp. Marina Baixa. Dr. García Pérez.

Hosp. General Elda. Dr. García Garay.

Hosp. Vega Baja. Dr. Acedo.

Valencia

Hosp. Dr Peset. Dr. Gracia Antequera / Dra. León.

Hosp. Francesc de Borja. Dra. Ruiz Guinaldo.

Hosp. General. Dra. Tomás.

Hosp. General. Dr. Ferriols.

Hosp. Játiva. Dr. Pastor.

Hosp. Sagunto. Dr. García Díaz.

Hosp. Univ. La Fe. Dres. Calabuig, Dalmau, García.

Castellón

Hosp. Sta. M^a del Rosell. Dr. Albaladejo.

Hosp. Arrixaca. Dra. Domingo.

Hosp. General Elche. Dr. Conesa.

Hosp. General Elda. Dra. Blanes.

Hosp. Vega Baja. Dr. Acedo.

Hosp. Alcoi. Dr. Giner / Dr. Hueso.

Hosp. Torrevieja. Dra. Pérez.

Hosp. San Vicente. Dra. Gil.

Hosp. General. Dr. Calabuig.

Hosp. Univ. La Fe. Dr. Calabuig.

Hosp. Clínico. Dr. Furió.

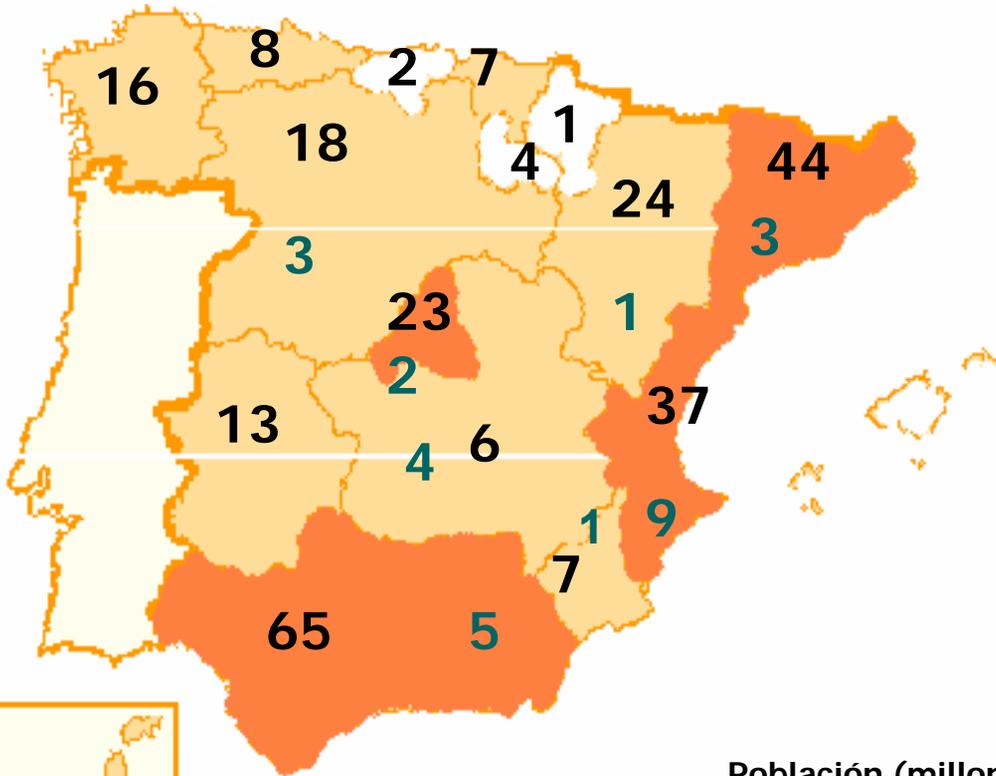
Gris: Centro participante en el Registro Nacional 1993-1999 y no en el Foro 2008.

Verde: Centro participante en el Foro 2008 y no en el Registro Nacional 1993-1999.

EdG en nuestro medio (vi).

Registro Nacional 1993-2008.

Giraldo P. En prensa.



Comunidad Autónoma	Nº	TI x10 ⁵	Población
Andalucía	70	0,9	7.236.459
Cataluña	47	0,7	6.147.610
Madrid	25	0,4	5.091.336
Valencia	46	1,0	4.023.441
Galicia	16	0,4	2.724.544
Castilla-León	21	0,7	2.484.603
País Vasco	7	0,3	2.098.628
Castilla-La Mancha	10	0,4	1.716.152
Canarias	8	0,3	1.630.015
Aragón	25	1,4	1.183.234
Murcia	8	0,4	1.115.068
Asturias	8	0,6	1.081.834
Extremadura	13	1,0	1.069.419
Baleares	0	0	796.483
Navarra	1	0,4	530.819
Cantabria	2	0,4	527.137
La Rioja	4	1,5	263.644

Familias	243
Pacientes	320
1 N° casos EdG tipo 1	282
1 N° casos EdG tipo 3	29
Portadores	588

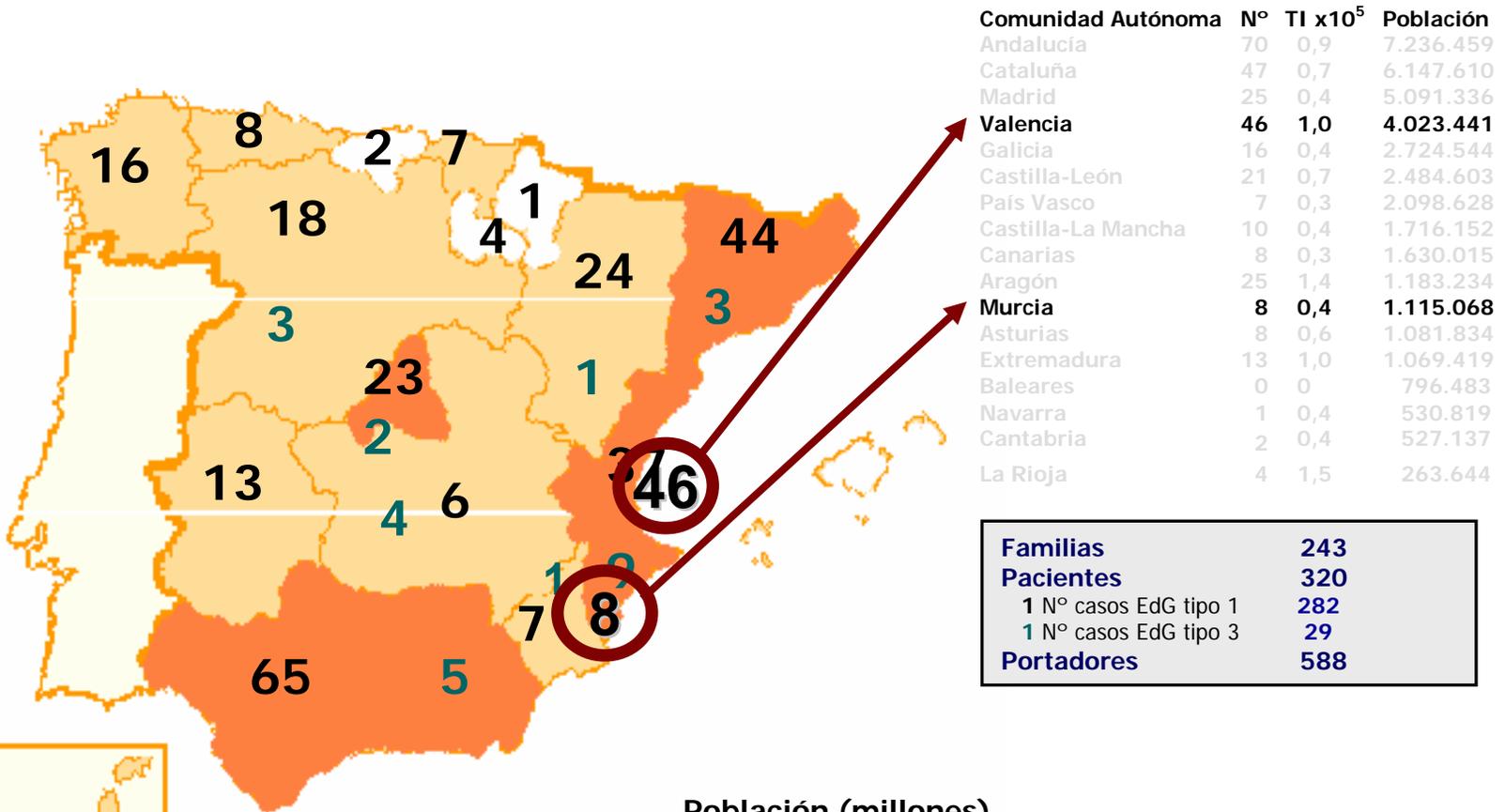
Población (millones)



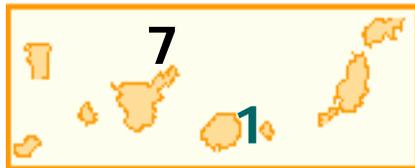
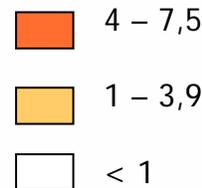
EdG en nuestro medio (vi).

Registro Nacional 1993-2008.

Giraldo P. En prensa.



Población (millones)



Enfermedad de Gaucher en nuestro medio (vii).



Área de alta prevalencia dentro del estado español.

Gran **dificultad a la hora de saber exactamente cuántos casos** hay en el momento actual.

Aparente contradicción de cifras explicable por el carácter evolutivo del Registro Nacional, que acumula casos independientemente de si hay éxitos o desplazamientos y por las diferencias de participación de centros entre registros.



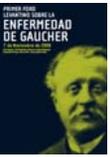
Enfermedad de Gaucher en nuestro medio (viii).



Más allá de la disparidad de cifras, el comportamiento global de los casos presentados en el *Primer Foro Levantino sobre la Enfermedad de Gaucher* al compararlos con los datos del **Registro Nacional** (repetición del “Fenómeno Castellón”, verosimilitud de casos teniendo en cuenta los detectados no presentados...) **apoya la fiabilidad, cobertura y representatividad de los datos presentados...**



Enfermedad de Gaucher en nuestro medio (ix).



En las siguientes diapositivas intentaremos ofrecer una visión de conjunto de la situación real y actualizada de la EdG en nuestro medio a partir de la información presentada por los médicos que tratamos este tipo de enfermo en la CV y RM.

No obstante, debe reconocerse que la heterogeneidad de los datos presentados, así como el pequeño número de pacientes existentes impiden en ocasiones un tratamiento estadístico de la información, que en todo caso sirve para ofrecer una visión de conjunto suficiente de la realidad clínica de esta enfermedad en nuestro medio.



Caracterización de la EdG en nuestro medio (i).

(% referido al total de casos presentados, n 19).



Formas de EdG (n, %).

Tipo 1	17 (89)
Tipo 2	0
Tipo 3	2 (11)

Demografía*.

Varones (n/%)	8 (53)
Edad (años)	45,0 ± 11,7
Edad al diagnóstico (años)	19,7 ± 9,4
Duración de la enfermedad (años)	25,3 ± 11,6

*: Referido a los casos de Enfermedad de Gaucher tipo 1 con información suficiente en la exposición (n= 14). Valoren expresados como media ± desv típica o porcentajes.

Caracterización de la EdG en nuestro medio (ii).

(% referido al total de casos presentados, n 19).



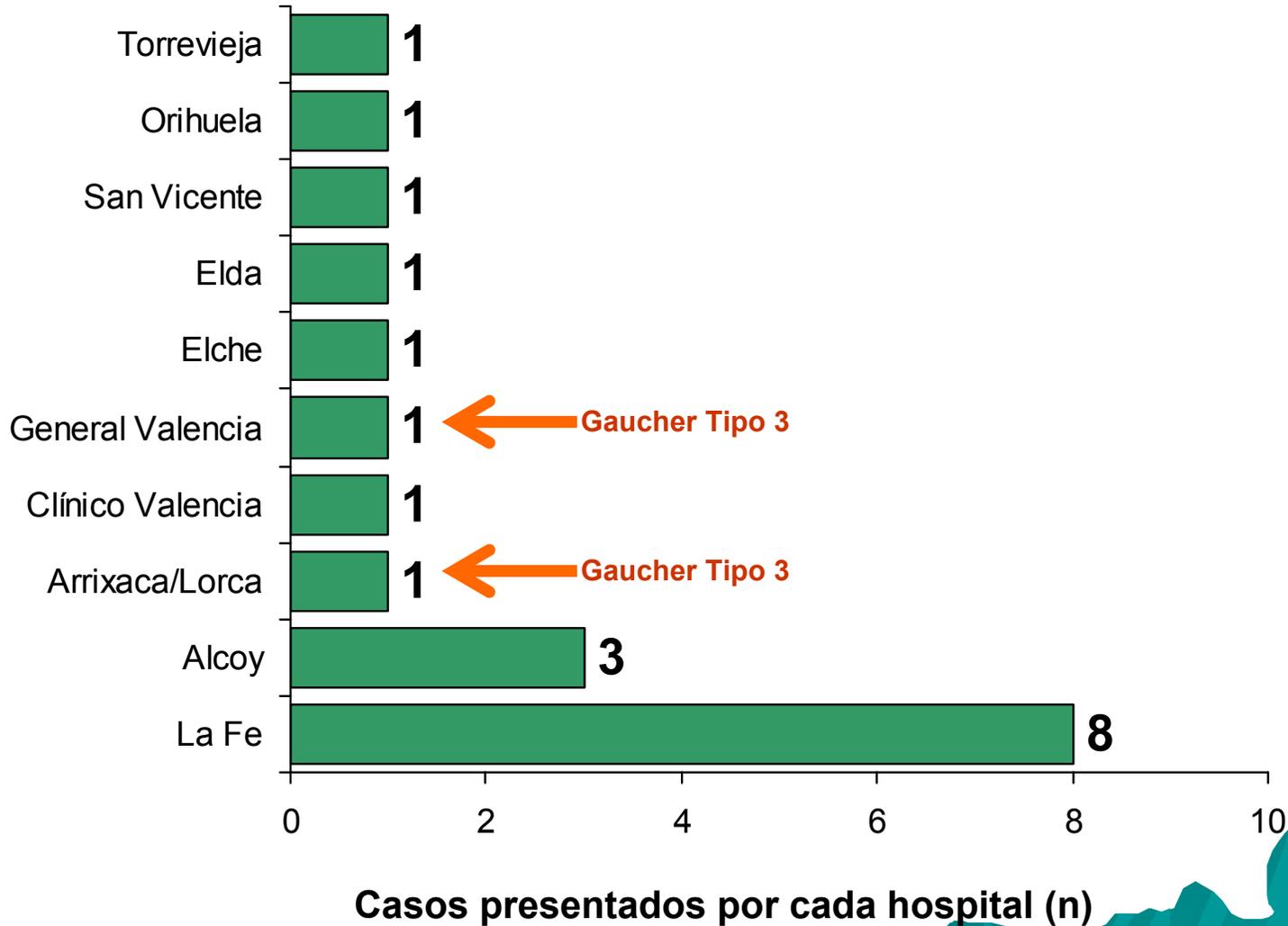
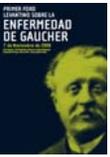
Centros de control (n, %).

Hospital Terciario	5 (50)
Comarcal	5 (50)
Otros	0

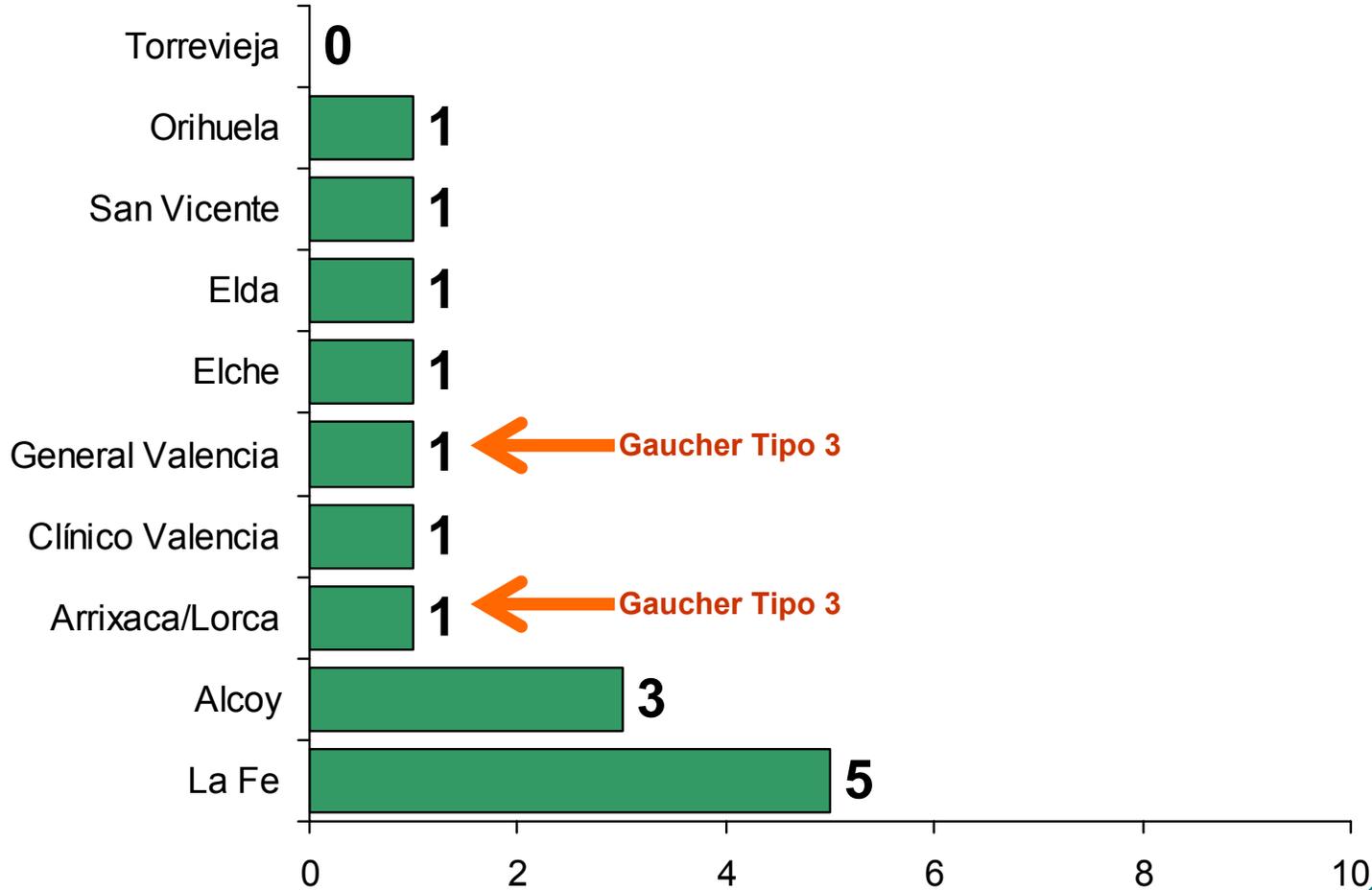
Especialidades médicas (n, %).

Medicina Interna	10 (53)
Hematología	7 (37)
Pediatría	2 (10)

Caracterización de la EdG en nuestro medio (iii).



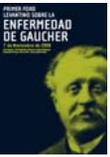
Caracterización de la EdG en nuestro medio (iv).



Casos actualmente controlados por cada hospital (n).

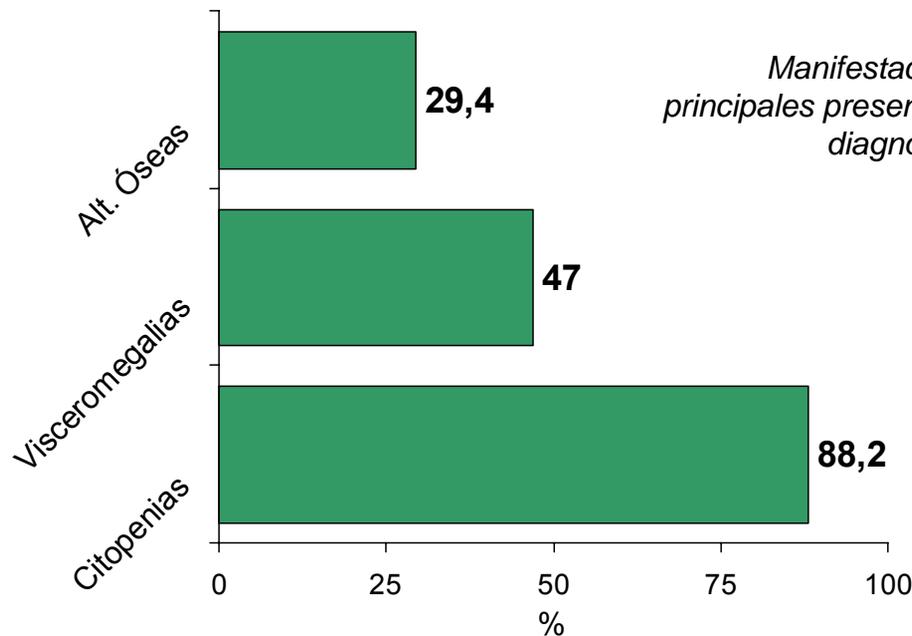
Se han excluido los tres pacientes trasladados a otra área geográfica (Uno de Torrevieja y dos de La Fe de Valencia) y una paciente fallecida (H. La Fe de Valencia).

Caracterización de la EdG en nuestro medio (v).



(% referido al total de casos presentados de EdG tipo 1 con información suficiente en la exposición, n 14).

Forma de presentación (n, %).	
Citopenias	6 (35)
Visceromegalias	1 (6)
Citopenias+Visceromegalias	4 (23)
Citopenias+Alteraciones óseas	2 (12)
Citopenias+Visceromegalias+Alteraciones óseas	3 (18)



Caracterización de la EdG en nuestro medio (v).



(% referido al total de casos presentados de EdG tipo 1 con información suficiente en la exposición, n 14).

Forma de presentación (n, %).

Citopenias	6 (35)
Visceromegalias	1 (6)
Citopenias+Visceromegalias	4 (23)
Citopenias+Alteraciones óseas	2 (12)
Citopenias+Visceromegalias+Alteraciones óseas	3 (18)

Forma de diagnóstico (n, %).

AMO*	8 (47)
Esplenectomía	5 (29)
Biopsia hepática	2 (12)
Actividad enzimática	2 (12)

*AMO: Aspirado de médula ósea.

Retraso diagnóstico.

Meses del inicio síntomas (mediana, rango)	6 (2-108)
--	-----------

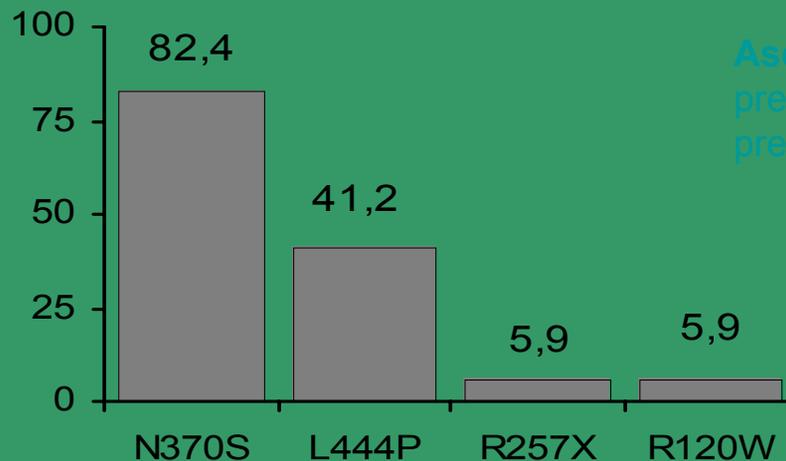
Caracterización de la EdG en nuestro medio (vi).



(% referido al total de casos presentados de EdG tipo 1 con información suficiente en la exposición, n 14).

Analíticas específicas.

Polimorfismos (%)



Asociación familiar en 2 de los 3 casos presentados por H. de Alcoy y 4 de los 8 presentados por H. La Fe de Valencia.

Actividad enzimática basal (Media, IC 95%)

Valores no agrupables por heterogeneidad al expresar resultados de cada paciente.

Quitotriosidasa (Nmol/ml x h)

basal (Media, IC 95%)	7.433 (1.741-13.126)
actual (Media, IC 95%)	288 (20-554)
% reducción (Media, IC 95%)	84 (66-102)

Caracterización de la EdG en nuestro medio (vii).



(% referido al total de casos presentados con información suficiente en la exposición, n 16).

Tratamiento actual (n, %).	
Terapia enzimática sustitutiva (TES)*	8 (50)
Terapia reductora de sustrato (TRS)*	5 (31)
Combinada	2 (12). <i>Los dos tipo 3.</i>
Esplenectomía	9 (56,2)
Cirugía protésica ósea	6 (37,5)

*: Monoterapia

Retraso Inicio de Tratamiento específico**.

Meses del inicio síntomas (mediana, rango)	120 (3-444)
--	-------------

**Tiempo entre el diagnóstico y primer tratamiento con TES y/o TRS.

Caracterización de la EdG en nuestro medio (viii).



(% referido al total de casos presentados con información suficiente en la exposición, n 16).

Caracterización de pacientes esplenectomizados respecto del resto.

	Esplenectomía		p
	Sí (n 7)	No (n 9)	
Prótesis de cadera (n, %)	4 (57)	0 (0)	0,043
Duración de la enfermedad (años)	47	31	0,029
Edad actual (años)	47	42	0,001
Demora Tto. Específico* (meses)	257	119	0,055

*: Meses desde el diagnóstico e inicio de TES y/o TRS.

Tratamiento de la EdG en nuestro medio (i): EdG Tipo 1.



TES: Terapia enzimática sustitutiva. TRS: Terapia de reducción de sustrato.

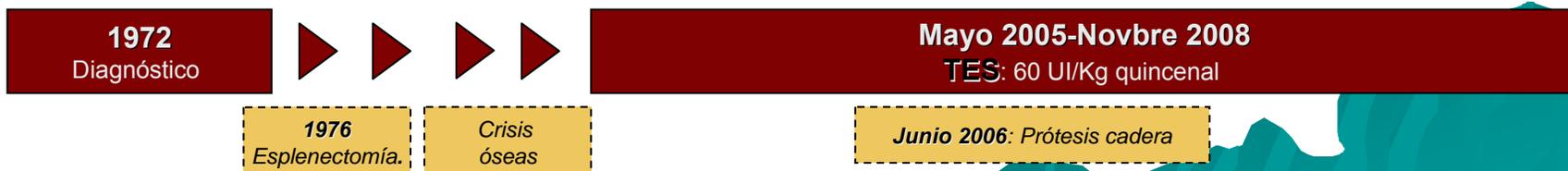
Caso 1. Varón 47 años. Hepatoesplenomegalia + afectación ósea + pancitopenia. N370S / L444P. Hermano Caso 2. H. de Alcoy (Alicante).



Caso 2. Mujer 42 años. Hepatoesplenomegalia + afectación ósea + trombopenia. N370S / L444P. Hermana Caso 1. H. de Alcoy (Alicante).



Caso 3. Mujer 57 años. Hepatoesplenomegalia + afectación ósea + pancitopenia. N370S/?. H. de Alcoy (Alicante).



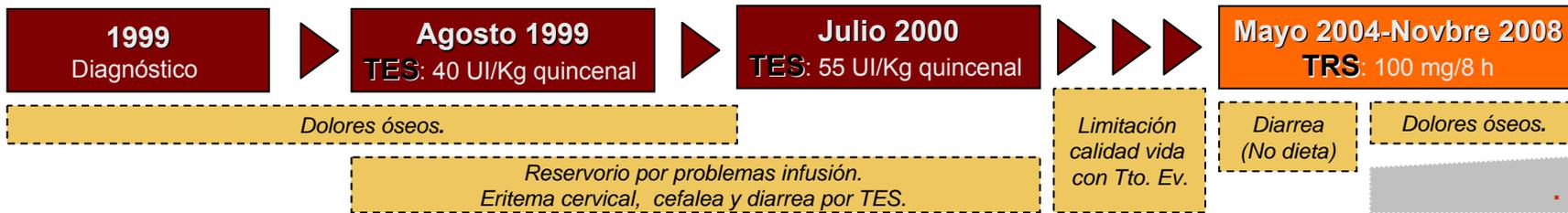
Tratamiento de la EdG en nuestro medio (ii): EdG Tipo 1.



TES: Terapia enzimática sustitutiva. TRS: Terapia de reducción de sustrato.

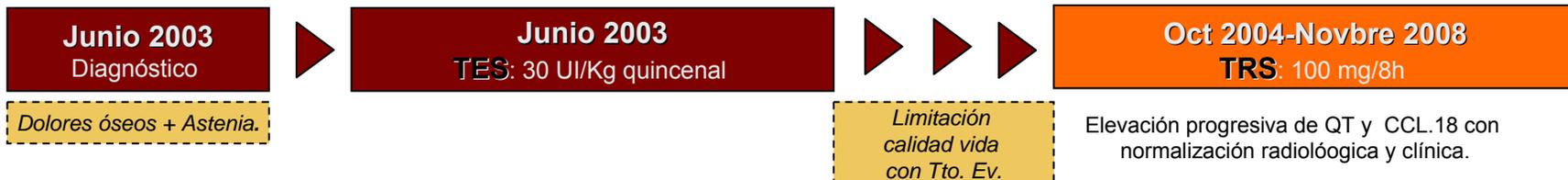
Caso 4. Varón 34 años. Trombopenia + afectación ósea + leves megalias. N370S/R257X.

H. de Eida (Alicante).



Caso 5. Mujer 28 años. Hepatoesplenomegalia + afectación ósea + trombopenia. N370S/R120W.

H. San Vicente (Alicante).



Caso 6. Varón 50 años. Esplenomegalia + afectación ósea + trombopenia. N370S/?.

H. General Elche (Alicante).



Tratamiento de la EdG en nuestro medio (iii): EdG Tipo 1.



TES: Terapia enzimática sustitutiva. TRS: Terapia de reducción de sustrato.

Caso 7. Mujer 56 años. Hepatoesplenomegalia + anemia + trombopenia. N370S/N370S.

H. de la Vega baja (Alicante).



Farm Hosp 2007; 31: 192-5.

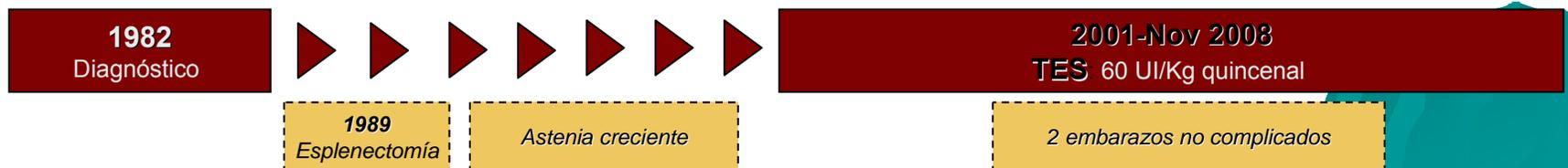
Caso 8. Mujer 66 años. Hepatoesplenomegalia + afectación ósea. N370S/L444P.

H. de Torreveja (Alicante)



Caso 10. Mujer 38 años. Hepatoesplenomegalia + afectación ósea + pancitopenia. N370S/L444P.

H. Clínico de Valencia.

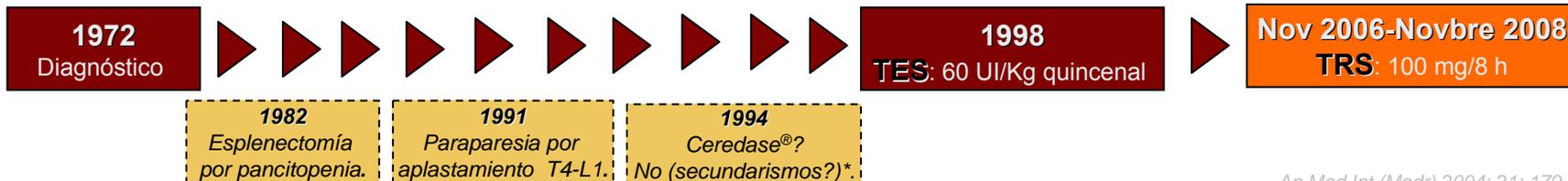


Tratamiento de la EdG en nuestro medio (iv): EdG Tipo 1.



TES: Terapia enzimática sustitutiva. TRS: Terapia de reducción de sustrato.

Caso 12. Varón 45 años. Hepatoesplenomegalia + afect. ósea + pancitopenia. N370S/N370S. Hermano casos 13-15*. H. La Fe (Valencia).



An Med Int (Madr) 2004; 21: 179-82.

Caso 13. Hermano casos 12, 14 y 15. H. La Fe (Valencia).

- Diagnosticado a los 9 años de edad (año 1972). Esplenectomizado. Dolores óseos. Genotipo?.
- Año **2000**: Paraparesia por fractura-aplastamiento vertebral. Rechazó tratamiento específico (TES).

Caso 14. Hermana casos 12, 13 y 15. H. La Fe (Valencia).

- Diagnosticada a los 15 años de edad (año 1972). Esplenectomizada. Dolores óseos. Sdre. Extrapiramidal. Genotipo?.
- Año **1994**: Exitus por sepsis en relación a cirugía de epilepsia rebelde. Nunca recibió tratamiento específico.

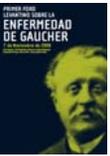
Caso 15. Hermano casos 12, 13 y 14. H. La Fe (Valencia).

- Diagnosticado a 18 años de edad (año 1972). Esplenectomizado. Genotipo?.
- Nunca afectación ósea. Rechazó tratamiento específico (TES).

*Padres de casos 12 a 15 cosanguíneos con seis hermanos más sanos.

El número del caso corresponde al orden de presentación en el Foro.

Tratamiento de la EdG en nuestro medio (v): EdG Tipo 1.



TES: Terapia enzimática sustitutiva. TRS: Terapia de reducción de sustrato.

Caso 16. Varón 36 años. Hepatoesplenomegalia + afectación ósea + anemia + trombopenia. Genotipo?.

H. La Fe (Valencia).

1972
Diagnóstico



2004- Novbre 2008
TES

Esplenectomía

1994
Fractura de cadera

1998
Ceredase®?
No (secundarismos?)

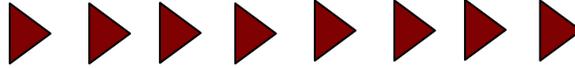
2002
Prótesis cadera

Dolor óseo + astenia

Caso 17. Mujer 35 años. Hepatoesplenomegalia + afectación ósea + anemia + astenia. L444P.

H. La Fe (Valencia).

1973
Diagnóstico



1975
Esplenectomía.

1993
Fractura Cadera

Dolor óseo + astenia

1996
Traslado a otra Comunidad Autónoma.

Tratamiento de la EdG en nuestro medio (vi): EdG Tipo 1.



TES: Terapia enzimática sustitutiva. TRS: Terapia de reducción de sustrato.

Caso 18. Varón 45 años. Hepatoesplenomegalia + afectación ósea + anemia + trombopenia. N370S.

H. La Fe (Valencia).

1977
Diagnóstico

Esplenectomía.



1998: Prótesis cadera

1996: Dolor óseo

1998
Traslado a otro hospital

TES

Caso 19. Varón 29 años. Hepatoesplenomegalia + afectación ósea + anemia + trombopenia. N370S.

H. La Fe (Valencia).

1997
Diagnóstico

Dolor en tibia.



Traslado a otro hospital de Barcelona, donde estudiaba.

TES

Tratamiento de la EdG en nuestro medio (vii): EdG Tipo 3.

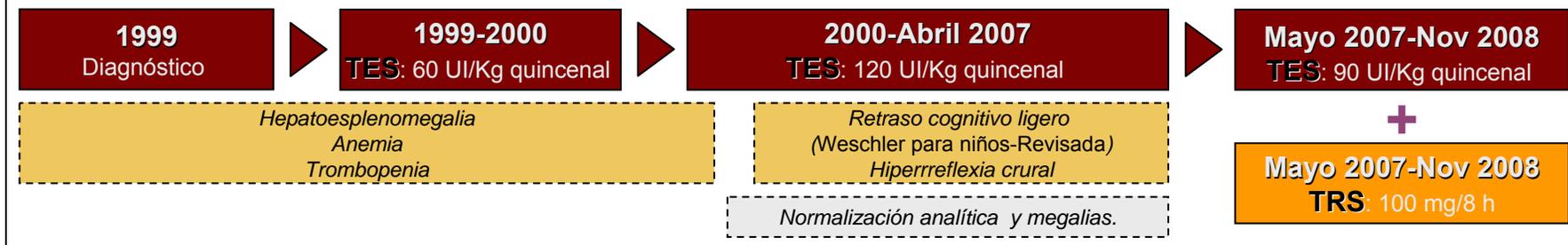


TES: Terapia enzimática sustitutiva. TRS: Terapia de reducción de sustrato.

Caso 9. Varón 10 años. EdG tipo 3.

H. General de Valencia.

Hepatoesplenomegalia + Anemia + Trombopenia + Parálisis VI par + Retraso cognitivo + Hiperreflexia crural.



Caso 11. Varón 9 años. EdG tipo 3.

H. de Lorca / H. La Arrixaca (Murcia).

Hepatoesplenomegalia + Anemia + Trombopenia + Retraso cognitivo + Apraxia oculomotora.



Propuestas

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)



Propuestas Futuras (i). Hechos.



↗ **Escasa información**, gran dificultad simplemente en conocer situación local actual.

↗ Gran **disparidad en el manejo** y seguimiento de pacientes (qué pruebas, periodicidad, laboratorio de referencia...).

↗ Muy probable **infradiagnóstico** (“*Fenómeno Castellón*”)* y consiguiente **tratamiento tardío**.

**Fenómeno presente en la serie presente y en el Registro Nacional (donde también se observa para las islas baleares) y explicable por el hecho de que los pacientes se remiten desde Castellón a Valencia, fundamentalmente Hospital La Fe, en contraposición a Alicante y Murcia, donde el control es sobre todo en el hospital comarcal correspondiente.*

Propuestas Futuras (ii).

Propuestas.



↗ **Foros periódicos** para:

Reuniones periódicas para “conocernos” y saber qué hacemos intentando armonizarlo.

Discusión de temas “candentes” (Medidas laboratorio?).

También para la difusión de la enfermedad entre profesionales no familiarizados.

Determinar:

Periodicidad (bianual?).

Lugar celebración (Castellón?, Murcia?, Valencia?).

Modelo (Foro?).

Incluir otras enfermedades lisosomales?.

Propuestas Futuras (iii).

Propuestas.



➤ Bases de información comunes:

Distribución de **CD** con comunicaciones y forma de contactar con ponentes (como el presente).

Crear una **base de datos** renovable anualmente, modificable bajo el consenso de todos y con la posibilidad de cualquiera pueda plantear cualquier uso (siempre con firma del Grupo: apéndice con integrantes por estricto orden alfabético).

Evaluar:

Propuesta de base de datos.

Rellenar datos actuales.

Distribuir una copia a todos los integrantes del Foro.

Propuestas de publicación científica de contenidos.

Propuestas Futuras (iv).

Objetivo idealista



➤ De modo semejante a lo que ocurre en países de nuestro entorno como Alemania...

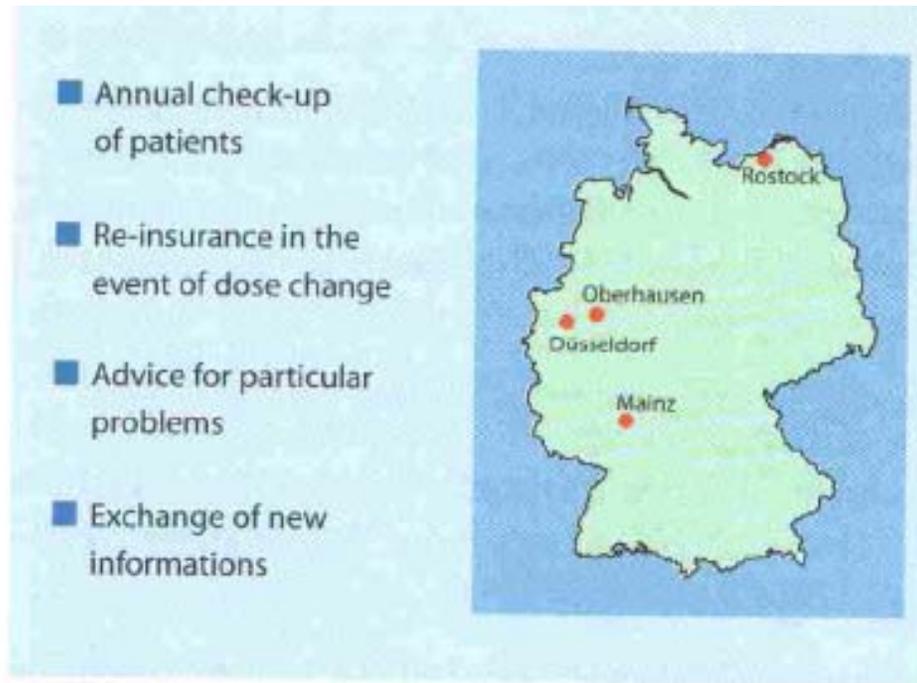


Figure 4.9: Centres specialised in Gaucher disease and their proposals.

Propuestas Futuras (iv).

Objetivo idealista



↗ **Creación de una Red de complejidad creciente con Centros de Referencia/Excelencia donde se asegure un adecuado flujo de información entre el médico que atiende a cada paciente y el nivel superior.**

↗ **Debería ser una red sólo integrada por profesionales.**

↗ **Deberían articularse mecanismos “automáticos” de flujo de información.**

↗ **Serviría para unificar criterios y uniformizar mediciones.**



