



2ND SUMMIT
RARE
DISEASES
C O P A C

“Cómo monitorear la salud ósea y la respuesta a la terapia ósea”

Dr. Guillermo Drelichman

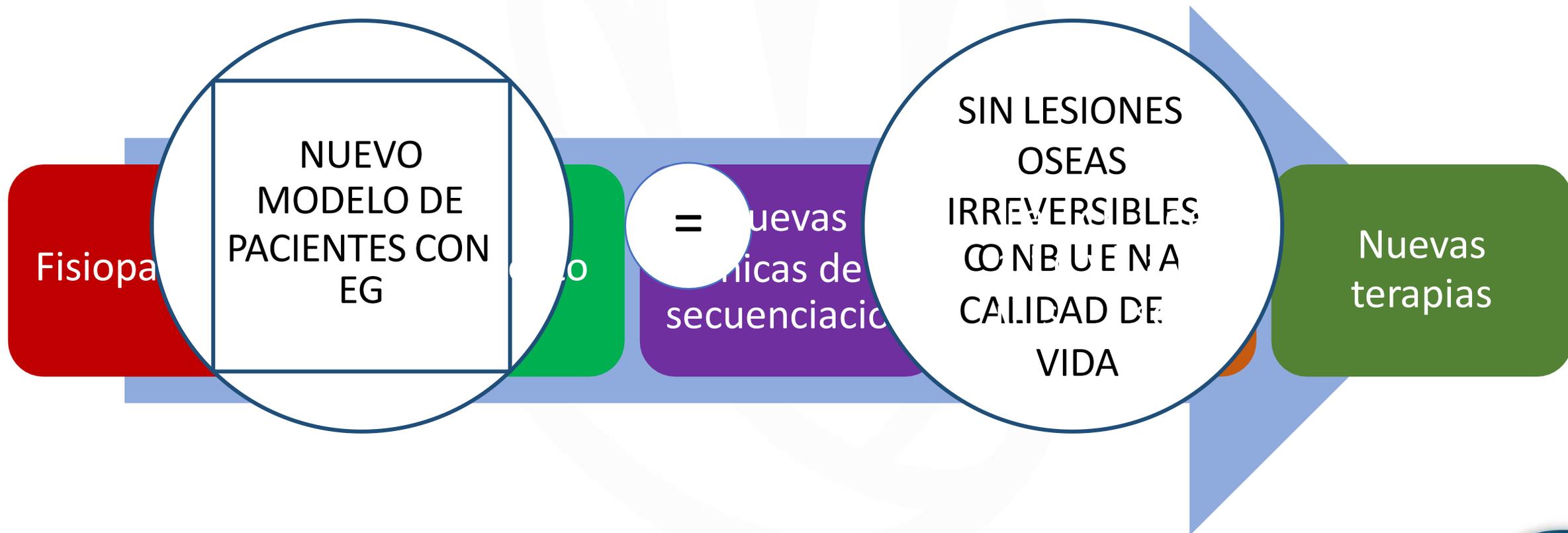
Jefe de hematología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de Argentina
Coordinador del Grupo Argentino de Enfermedad de Gaucher

sanofi

Declaración de Conflicto de Interés.

- He recibido honorarios por parte de Sanofi por esta conferencia.
- He recibido financiación para el desarrollo de proyectos de investigación por parte de Sanofi.

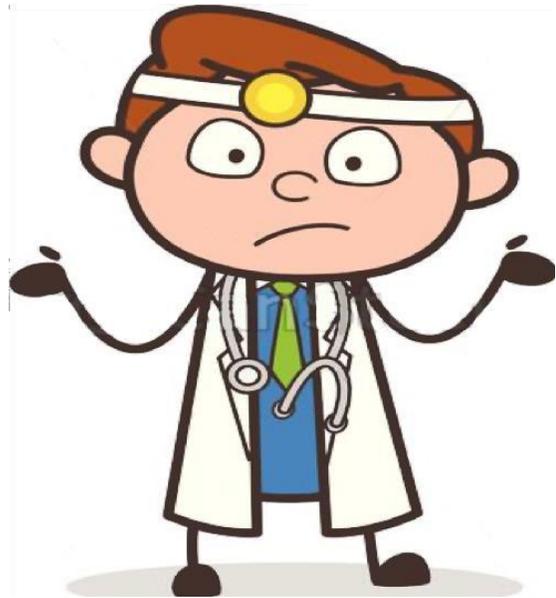
La información contenida en esta presentación está dirigida al profesional de la salud con la intención de brindar información científica de interés y refleja las consideraciones del autor y no las de SANOFI. Cualquier indicación OFF LABEL mencionada será con el único objetivo de intercambio científico y no representa una promoción. SANOFI no recomienda indicaciones que no estén contenidas en la información para prescribir aprobada de sus productos en Colombia.



“Cómo monitorear la salud ósea y la respuesta a la terapia ósea”

La calidad de vida depende del compromiso óseo





**OBJETIVOS DE
LA TRE/TRS**



**SOLO
COMPROMISO
OSEO
REVERSIBLE
(INFILTRACION)**

“Cómo monitorear la salud ósea y la respuesta a la terapia ósea”

TODOS LOS PACIENTES CON EG TIENEN COMPROMISO OSEO?

ICGG Gaucher Registry Report

**International Collaborative Gaucher Group (ICGG)
Gaucher Registry**

Standard Report

Population Report*

Annual Report

Based on data as of 02 May 2014

Prepared on 26 June 2014

*This report is not to be duplicated or presented without the permission of the ICGG Gaucher Registry. Please contact the ICGG Gaucher Registry for permission.

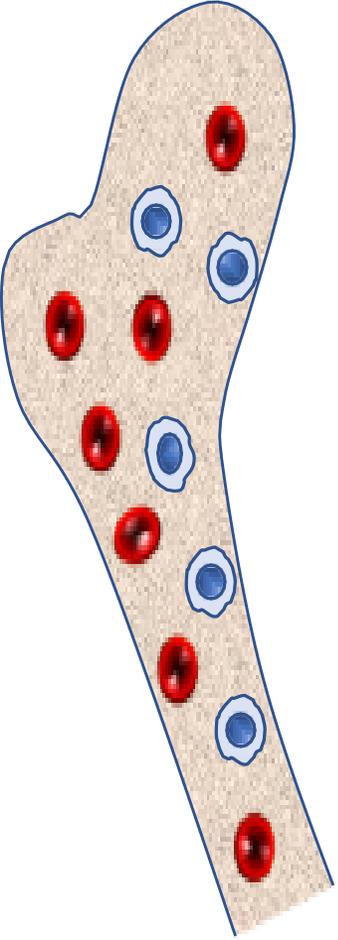


HEMATOLOGIC • VISCERAL • SKELETAL • QUALITY OF LIFE

	Statistic	Europe	JAPAC	Latin America	Middle East	North America	Global
Total Patients*	N	1307	195	845	399	1878	4625
Bone Pain	n	1029	114	671	372	1529	3715
No	n (%)	581 (56.5)	87 (76.3)	504 (75.1)	283 (76.1)	856 (56.0)	2311 (62.2)
Yes	n (%)	448 (43.5)	27 (23.7)	167 (24.9)	89 (23.9)	673 (44.0)	1404 (37.8)
Bone Crises	n	987	113	663	373	1500	3636
No	n (%)	953 (96.6)	112 (99.1)	651 (98.2)	368 (98.7)	1456 (97.1)	3540 (97.4)
Yes	n (%)	34 (3.4)	1 (0.9)	12 (1.8)	5 (1.3)	44 (2.9)	96 (2.6)
Marrow Infiltration	n	718	41	489	23	1245	81%
Absent	n (%)	165 (23.0)	13 (31.7)	71 (14.5)	4 (17.4)	230 (18.5)	
Present	n (%)	553 (77.0)	28 (68.3)	418 (85.5)	19 (82.6)	1015 (81.5)	
Avascular Necrosis	n	557	37	328	61	1103	28%
Absent	n (%)	405 (72.7)	20 (54.1)	199 (60.7)	27 (44.3)	851 (77.2)	
Present	n (%)	152 (27.3)	17 (45.9)	129 (39.3)	34 (55.7)	252 (22.8)	
Infarction	n	489	63	370	32	1036	49%
Absent	n (%)	258 (52.8)	21 (33.3)	192 (51.9)	16 (50.0)	529 (51.1)	
Present	n (%)	231 (47.2)	42 (66.7)	178 (48.1)	16 (50.0)	507 (48.9)	
Lytic Lesions	n	334	29	357	17	733	28%
Absent	n (%)	249 (74.6)	12 (41.4)	229 (64.1)	14 (82.4)	548 (74.8)	
Present	n (%)	85 (25.4)	17 (58.6)	128 (35.9)	3 (17.6)	185 (25.2)	
Erlenmeyer Flask Deformity	n	438	71	437	42	1045	71%
Absent	n (%)	141 (32.2)	15 (21.1)	104 (23.8)	4 (9.5)	324 (31.0)	
Present	n (%)	297 (67.8)	56 (78.9)	333 (76.2)	38 (90.5)	721 (69.0)	
Fractures	n	345	45	278	41	826	17%
Absent	n (%)	297 (86.1)	23 (51.1)	225 (80.9)	28 (68.3)	702 (85.0)	
Present	n (%)	48 (13.9)	22 (48.9)	53 (19.1)	13 (31.7)	124 (15.0)	

A pesar de estar en TRE mas del 50% de los pacientes con EG tienen distinto grado de compromiso óseo

“Cómo monitorear la salud ósea y la respuesta a la terapia ósea”

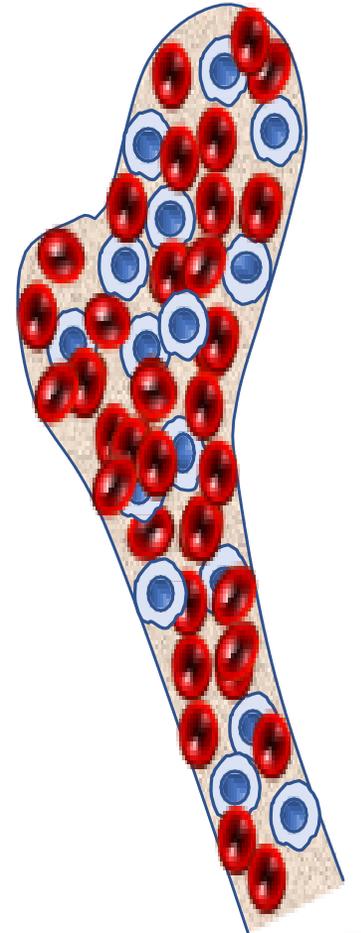


Uno de los objetivos más importantes en el tratamiento de la EG es preservar la salud ósea

Varias problemáticas como subdiagnósticos, retrasos en el tratamiento y falta de adherencia a los tratamientos, aumentan la incidencia de enfermedad ósea irreversible que puede impactar profundamente en la calidad de vida de nuestros pacientes.

La enfermedad ósea irreversible sigue siendo una de las principales causas de morbilidad.

En nuestra región, con frecuencia no están disponibles los estudios radiográficos adecuados para valorar la MT ósea.



“Cómo monitorear la salud ósea y la respuesta a la terapia ósea”

PREGUNTA?



Pueden haber paciente con escaso compromiso óseo?



Rx y RM normal paciente con EG tipo 1 con 7 años de TRE

Todos los pacientes estén o no en tratamientos van a tener compromiso óseo irreversible?



Rx y RM paciente con EG tipo 1 con 7 años de TRE Deformidad de Erlenmeyer y infartos múltiples

FISIOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD OSEA

El compromiso óseo de la EG se produce por un doble mecanismo:
1. Compresión de células de Gaucher (acumulación de Glucocerebrosidos (GL1) y Lyso-GL1) en los lisosomas de los osteoclastos **2. Por dis-balance de la relación osteoclasto/ osteoblasto: aumento de la resorción ósea y disminución de la formación ósea.**

La acumulación crónica de Glucocerebrosidos (GL1) y su variante desacetilada (LysoGL1) en el hueso

Provoca infiltración de células de Gaucher y posteriormente, oclusión y compresión vascular que conduce a osteonecrosis y aparición de Erlenmeyer

La Lyso-GL1 activa a el Sistema monocito macrófago (SMM) estimulando a los linfocitos T que provocan una relación CD4+/CD8+ alterada (↓linfocitos CD8)

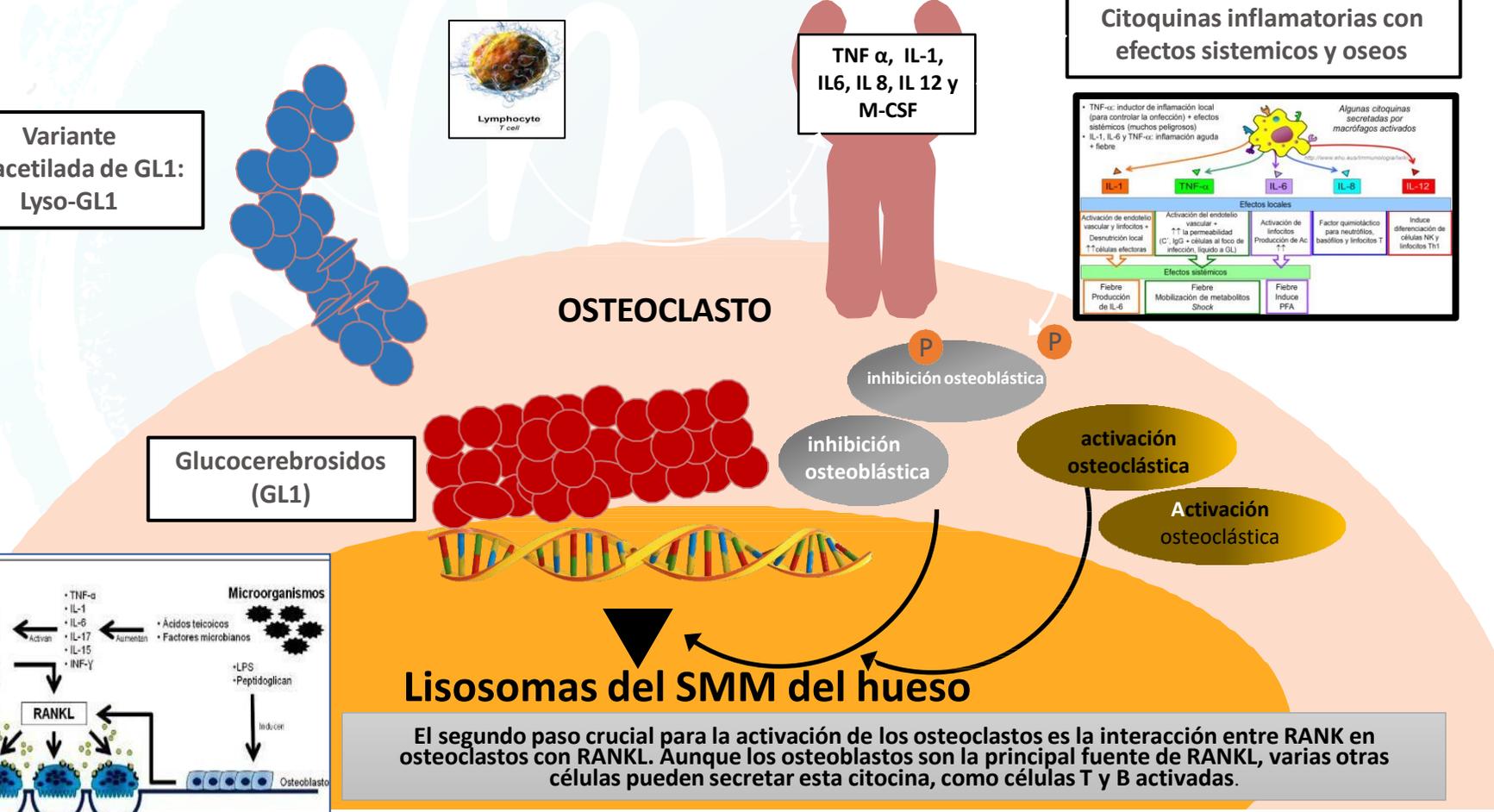
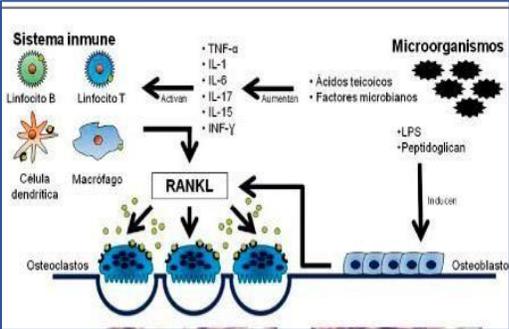
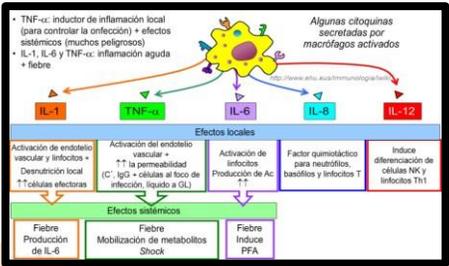
Activación de algunas citoquinas inflamatorias (IL-1b, IL6 y M-CSF) ocasionando inhibición osteoblástica y activación osteoclástica

Variante desacetilada de GL1: Lyso-GL1

Glucocerebrosidos (GL1)

TNF α, IL-1, IL6, IL 8, IL 12 y M-CSF

Citoquinas inflamatorias con efectos sistemicos y oseos



Lisosomas del SMM del hueso
 El segundo paso crucial para la activación de los osteoclastos es la interacción entre RANK en osteoclastos con RANKL. Aunque los osteoblastos son la principal fuente de RANKL, varias otras células pueden secretar esta citocina, como células T y B activadas.

Objetivos de la conferencia

1. Que factores predisponen al compromiso óseo?

2. Definición de MT ósea para pacientes con Enfermedad de Gaucher

3. Problemática de la EG en Latinoamérica

4. Como monitorear la salud ósea y la respuesta ósea a los tratamientos

Que factores predisponen al compromiso óseo?

PREGUNTA?



El hueso es un santuario?

Factores epigenéticos?

Predisposición genética?

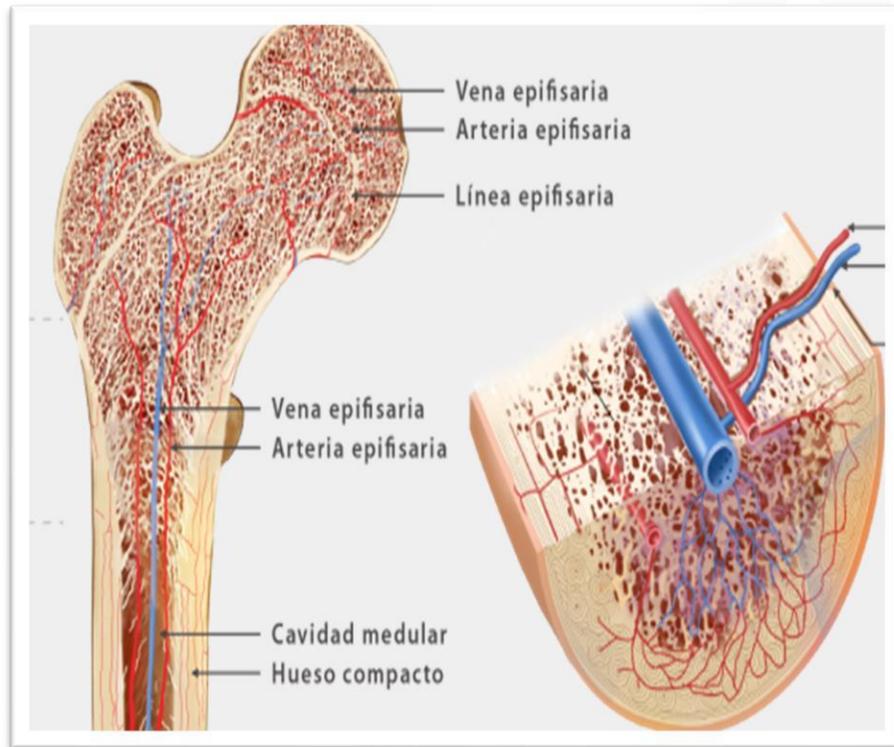
Diagnostico y tratamiento tardío

Esplenectomía

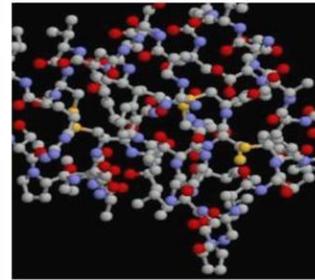
Dosis inadecuada según el riesgo

RecNcil

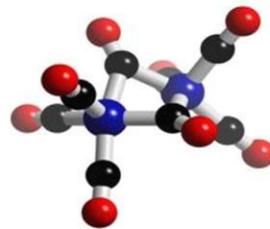
El hueso es un santuario farmacológico?



Imiglucerase:
molecular mass 60.430



Eliglustat:
Molecular weight 479,59



30-40%



DOI: 10.1002/ajh.23500

RESEARCH ARTICLE

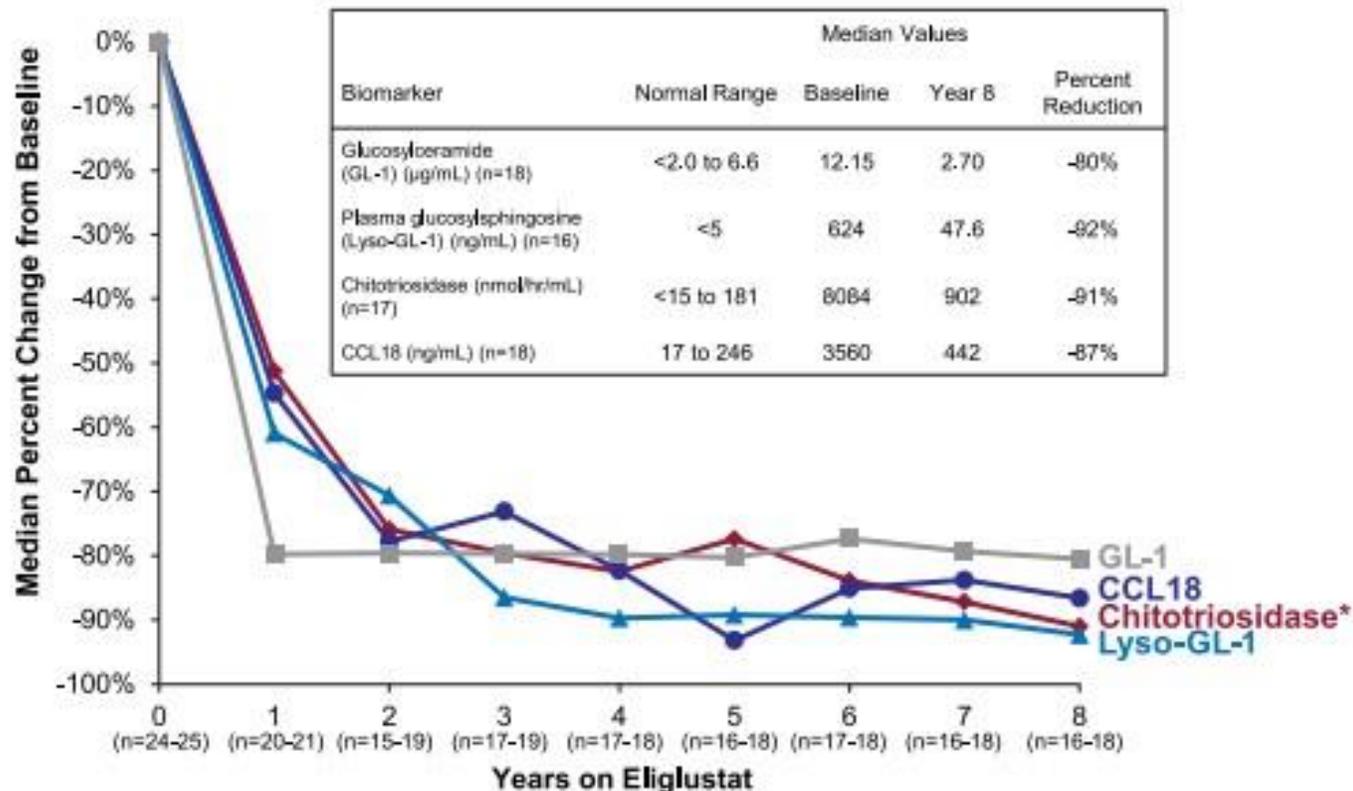
WILEY **AJH**



Outcomes after 8 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: Final results from the Phase 2 trial

Elena Lukina¹ | Nora Watman² | Marta Dragosky³ | Heather Lau⁴ |
 Elsa Avila Arreguin⁵ | Hanna Rosenbaum⁶ | Ari Zimran⁷ | Meredith C. Foster⁸ |
 Sebastiaan J. M. Gaemers⁹ | M. Judith Peterschmitt¹⁰

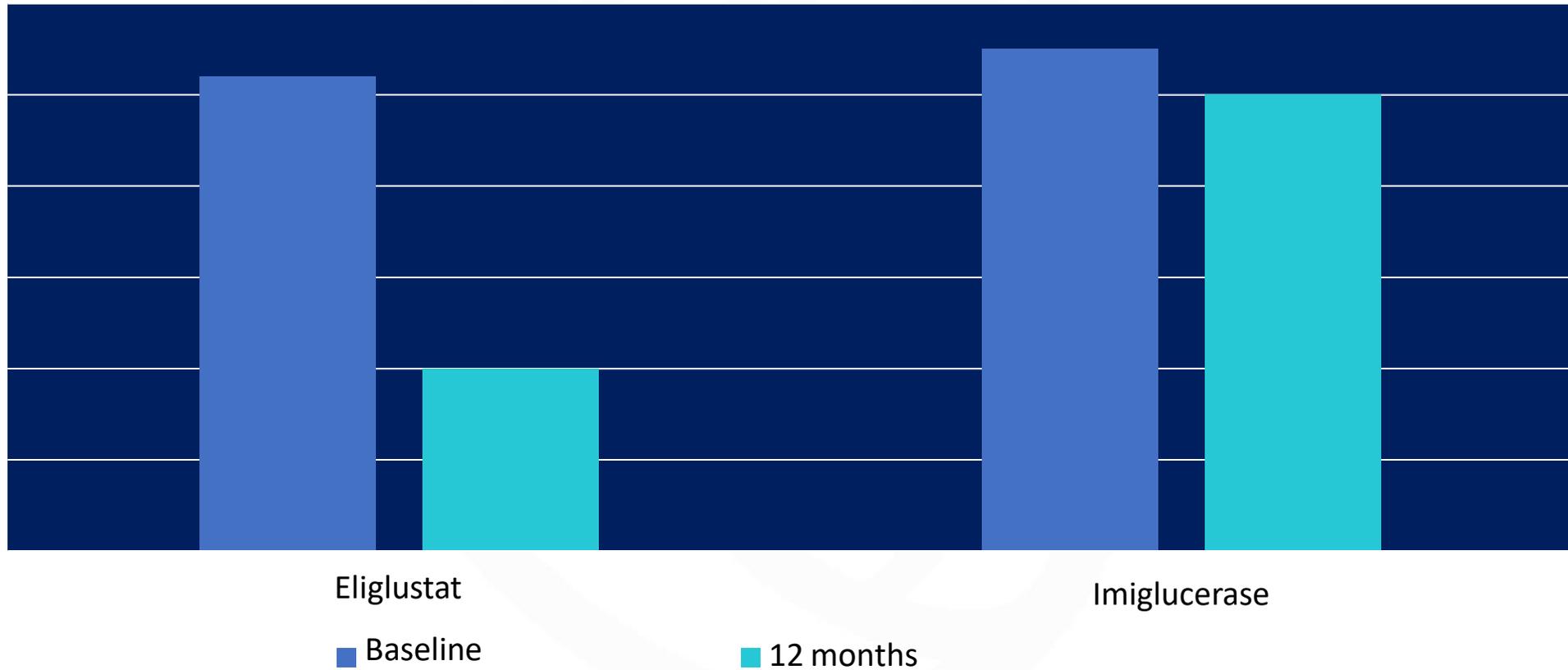
El hueso es un santuario farmacológico?



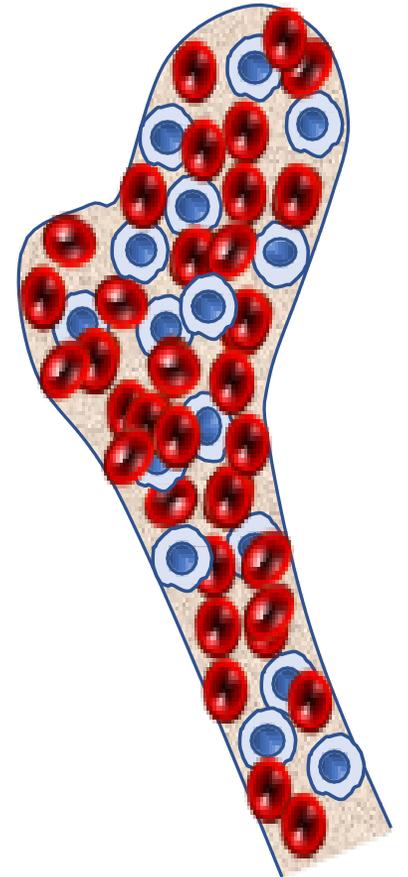
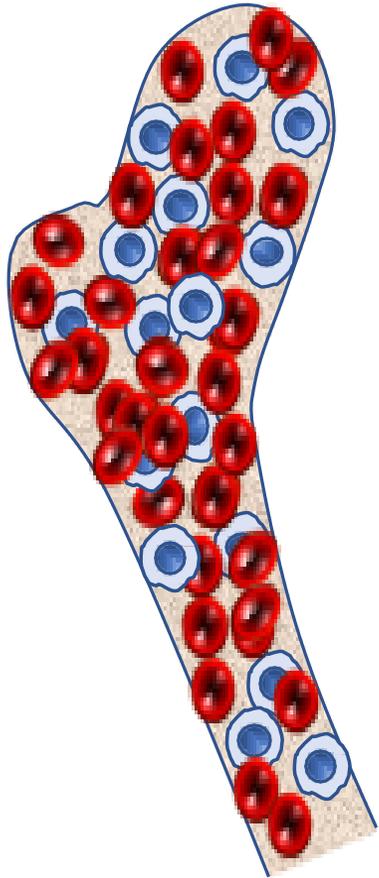
“Cómo monitorear la salud ósea y la respuesta a la terapia ósea”

El hueso es un santuario farmacológico?

Glucosylceramide (GL-1) ($\mu\text{g}/\text{mL}$)



Hay Factores pronósticos de bajo y alto riesgo óseo?



ORIGINAL ARTICLE

JBMR

Risk Factors for Fractures and Avascular Osteonecrosis in Type 1 Gaucher Disease: A Study From the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry

Aneal Khan,¹ Thomas Hangartner,² Neal J Weinreb,³ John S Taylor,⁴ and Pramod K Mistry⁵

¹Metabolic Diseases Clinic, University of Calgary, Alberta Children's Hospital, Calgary, Alberta, Canada

²Department of Biomedical Engineering, Wright State University, Dayton, OH, USA

³University Foundation for Lysosomal Storage Disorders, Coral Springs, FL, USA

⁴Epidemiology, Genzyme, a Sanofi company, Cambridge, MA, USA

⁵Department of Pediatrics, Section of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

bjh research paper

Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis

Pramod K. Mistry,¹ Patrick Deegan,² Ashok Velloji,³ J. Alexander Cole,⁴ Michael Yeh⁵ and Neal J. Weinreb⁵

¹Department of Pediatrics, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA.

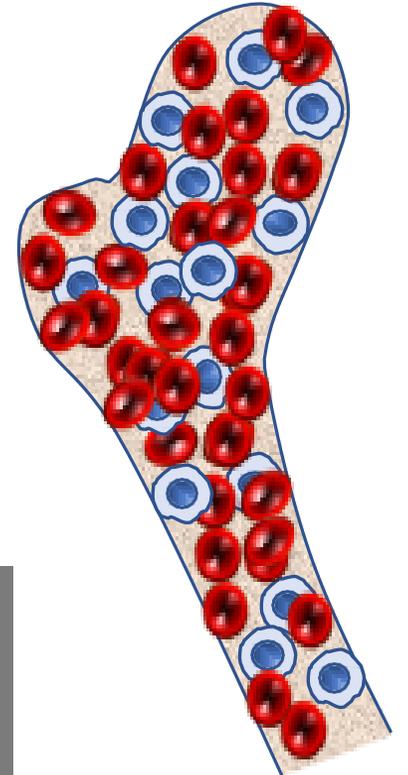
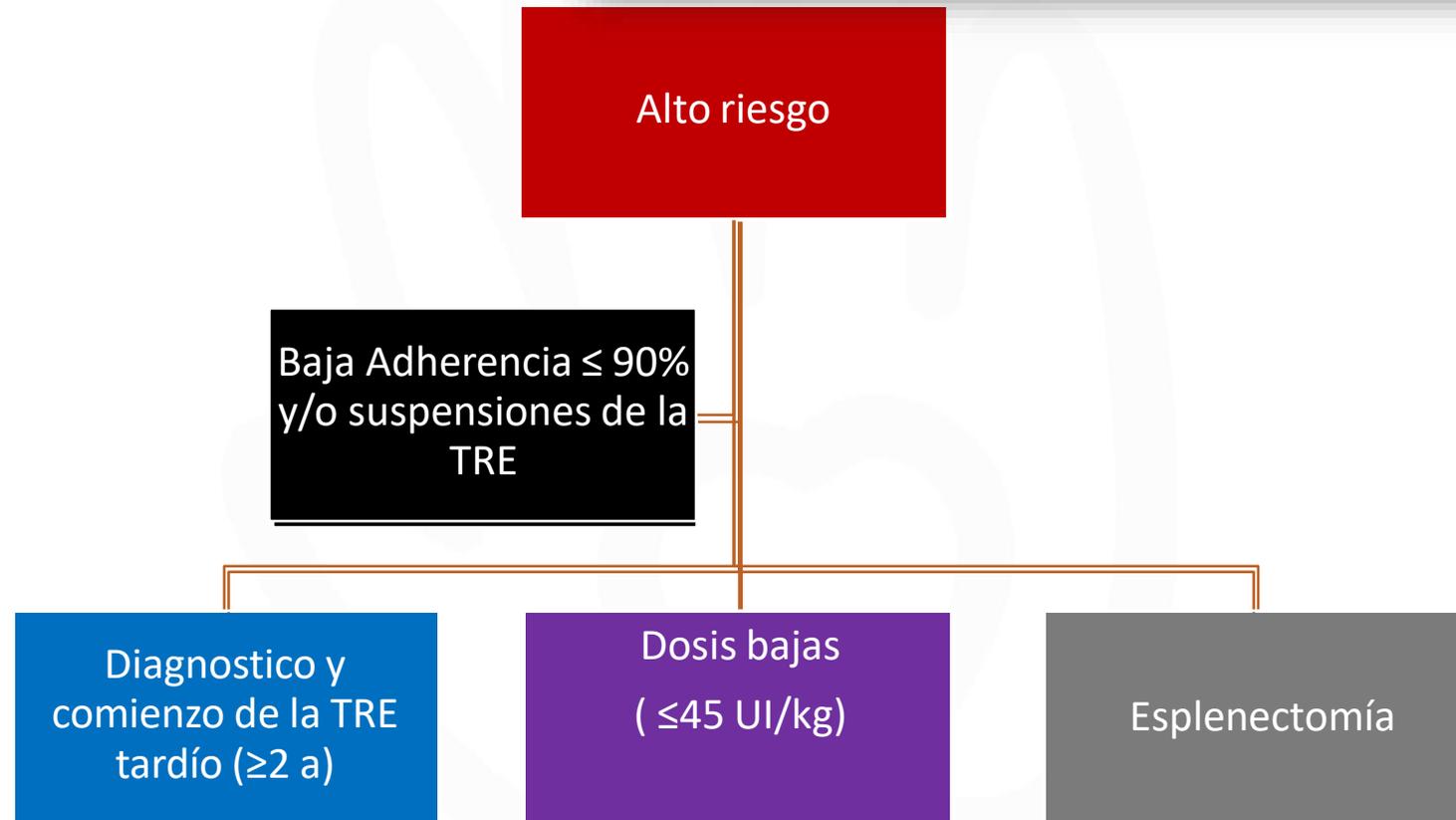
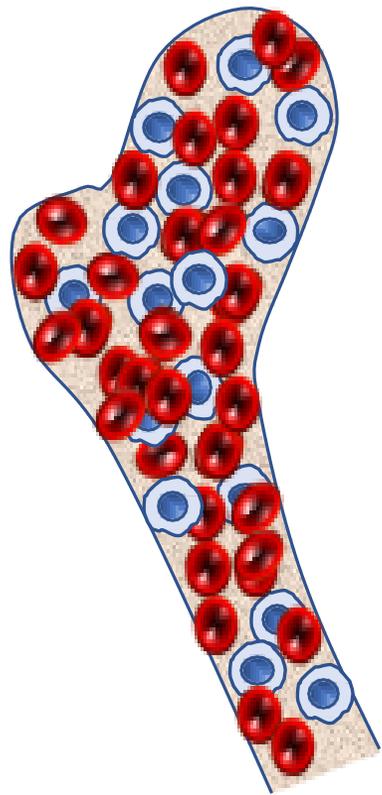
²Addenbrooke's Hospital, Cambridge, ³Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, London, UK, ⁴Genzyme Corporation, Cambridge, MA, and ⁵University Research Foundation for Lysosomal Storage Disorders, Inc., Coral Springs, FL, USA

Summary

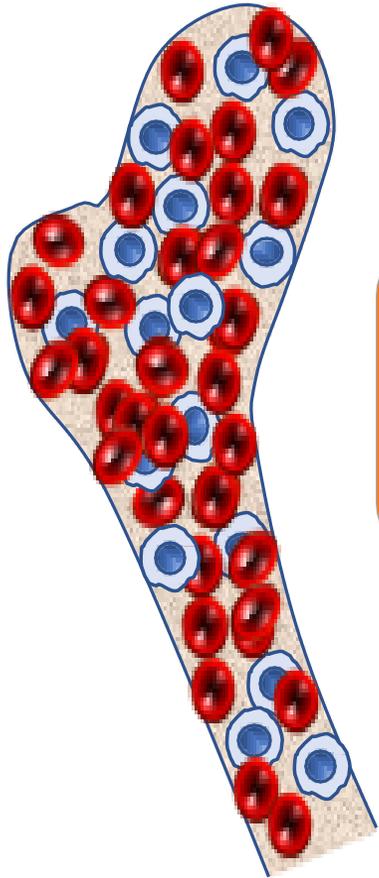
Data from the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry were analysed to assess the relationship between enzyme replacement therapy with imiglucerase (ERT) and incidence of avascular necrosis (AVN) in type 1 Gaucher disease (GD1), and to determine whether the time interval between diagnosis and initiation of ERT influences the incidence rate of AVN. All patients with GD1 enrolled in the Gaucher Registry who received ERT and did not report AVN prior to starting therapy ($n = 2700$) were included. The incidence rate of AVN following initiation of ERT was determined. An incidence rate of AVN of 13.8 per 1000 person-years was observed in patients

Hay Factores pronósticos de bajo y alto riesgo óseo?

Skeletal involvement in Gaucher disease: An observational multicenter study of prognostic factors in the Argentine Gaucher disease patients

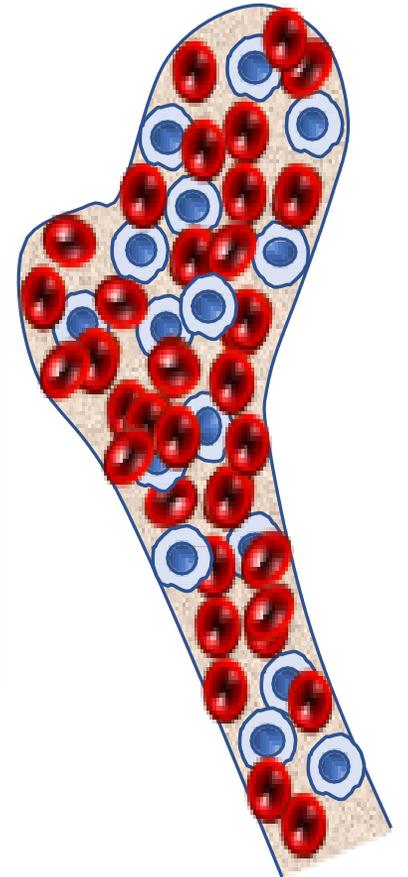


Hay Factores pronósticos de bajo y alto riesgo óseo?



FACTORES EPIGENETICOS ASOCIADOS A ENFERMEDAD OSEA

1. Diagnóstico y comienzo de la TRE tardía (> 2 años)
2. Bajas dosis de TRE (< 45 IU/kg)
3. Baja adherencia a la TRE (< 80%)
4. Esplenectomía



Hay Factores pronósticos de bajo y alto riesgo óseo?



Table 5
Genotype frequency in Argentine compared with other regions of the world (ICGG 2019)¹².

Region	Argentina	Europe ¹	Japac ²	Latin America ³ (without Argentina)	Middle East ⁴	North America ⁴	Oceania	Total (without Argentina)
Total genotyping	46.6%	1345	139	284	921	2146	42	1.9%
N370S/RecNcil (Source: ICGG 2019)		4.8%	0%	2.8%	0.5%	0.7%	4.8%	
N370S/L444P (Source: ICGG 2019)	9.6%	17.8%	2.9%	26.8%	4.7%	13.4%	19%	13.8%

¹**Europe:** Albania, Austria, Balearic Islands, Belgium, Bulgaria, Czech Republic, Denmark, England, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Lithuania, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Russia, Serbia, Slovenia, Spain, Switzerland, Turkey, and Ukraine. ²**JAPAC:** China, Hong Kong, India, Japan, Korea, Malaysia, Philippines, Taiwan, and Thailand. ³**Latin America:** Bolivia, Brazil, Chile, Colombia, Costa Rica, Dominican Republic, Ecuador, Guatemala, Mexico (n = 13; 1.4%), Panama, Paraguay, Peru, Suriname, Uruguay, and Venezuela. ⁴**North America:** Canada and United States. ⁴**Middle East:** Egypt, Israel, Jordan, Kuwait, Oman, Saudi Arabia, and United Arab Emirates. ⁶**Oceania:** Australia and New Zealand.

Long-read single molecule real-time (SMRT) sequencing of GBA1 locus in Gaucher disease national cohort from Argentina reveals high frequency of complex allele underlying severe skeletal phenotypes: Collaborative study from the Argentine Group for Diagnosis and Treatment of Gaucher Disease

Guillermo I. Drelichman^{a,*}, Nicolas Fernández Escobar^a, Barbara C. Soberon^a, Nora F. Basack^a, Joaquín Frabasil^b, Andrea B. Schenone^b, Gabriel Aguilar^c, María S. Larroudé^c, James R. Knight^d, Dejian Zhao^d, Jiapeng Ruan^e, Pramod K. Mistry^e, Argentine Group for Diagnosis and Treatment of Gaucher Disease^f

3.3.4. Multivariate analysis

Variables included were: 1) RecNcil allele, 2) N370S/RecNcil genotype, 3) RecNcil/other genotype, and 4) Argentine ancestors. Taking as a dependent variable solitary bone lesion in the follow-up (model I) and severe multiple lesions at follow-up (model II) we found, in both models,

El alelo RecNcil esta asociado con lesiones oseas severas durante el seguimiento (P=0.017) necrosis e infartos. Además, encontramos significancia estadística entre la presencia de un alelo RecNcil y y ancestros argentinos (P= 0.001)

ence of a RecNcil allele and the presence of, one Argentine ancestor (p < 0.001) or both Argentine ancestors (p < 0.001) (Table 8). Notably, there was also a significant correlation between N370S/RecNcil genotype and at least one Argentine ancestor (p = 0.001) or two Argentine ancestors (p = 0.001) (Table 9). There was no significant correlation between history of Argentine ancestors and bone lesions at diagnosis (p = 0.470) or at follow-up (p = 0.549).

Table 8
Association between RecNcil allele and Argentine ancestor.

	Without association	With association	P value
One Argentine ancestor, N = 80	24 (30%)	70%	<0.001
Two Argentine ancestors, N = 50	11 (22%)	49%	<0.001

Table 9
RecNcil/N370S genotype and Argentine ancestors.

	Without association	With association	P value
One Argentine ancestor, N = 80	20 (29.4%)	48 (70.6%)	0.001
Two Argentine ancestors, N = 50	17 (34%)	33 (66%)	0.001

Table 7
Bone manifestations at diagnosis and follow-up in the Argentine population vs. world population (Source: ICGG 2014) [13].

	Argentine Basal	ICGG Basal	Argentine follow-up	ICGG follow-up
Patients, N	260	4625	266	4625
Bone pain	65.6%	49.8%	41%	37.8%
Bone crisis	35.6%	13.6%	14.5%	2.6%
Infiltration	91%	87.3%	89.5%	80.8%
Erlenmeyer	89.7%	73.1%	87.7%	71.1%
Infarcts	60%	43.8%	59.6%	48.9%
Necrosis	49.6%	29%	49.7%	28%
% Total of bone disease	70%	61%	70%	59%

CONCLUSION

Hay factores predisponen al compromiso óseo?

PREGUNTA?



El hueso es un santuario?

Factores epigenéticos?

Predisposición genética?

Diagnostico y tratamiento tardío

Esplenectomía

Dosis inadecuada según el riesgo

RecNcil

No presentar enfermedad ósea irreversible

Presentar enfermedad ósea irreversible



Objetivos de la conferencia

1. Que factores predisponen al compromiso óseo?

2. Definición de MT ósea para pacientes con Enfermedad de Gaucher

3. Problemática de la EG en Latinoamérica

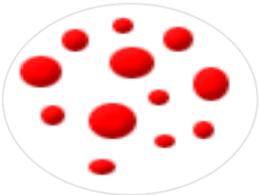
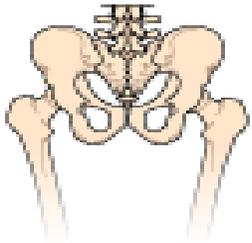
4. Como monitorear la salud ósea y la respuesta ósea a los tratamientos

“Cómo monitorear la salud ósea y la respuesta a la terapia ósea”

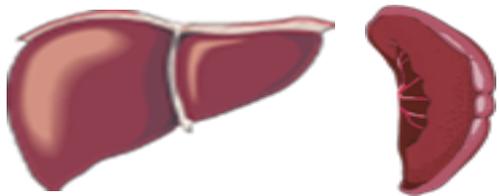
- Las MT son una guía para los médicos que tratan pacientes con EG y deberán ser utilizados anualmente.
- **Objetivo:** determinar y mantener la dosis terapéutica que logre y conserve los beneficios de la terapia en cada paciente.
- **Frecuencia de evaluación:** en general 1 vez al año
- **Fundamento:** Si logran las MT se puede reducir la dosis y si no lo logran se deberá ajustar la misma.
- Las MT establecidas por Pastores en 2004 se basaron en la intervención terapéutica y no en el paciente en su totalidad

Con los avances en el tiempo y la incorporación de nuevos tratamientos se hizo evidente que las tradicionales MT no abarcaban aspectos de la enfermedad como complicaciones a largo plazo oseas, gammopatías, enfermedad metabólica, hipertensión pulmonar, hiperferritinemia, evaluación de la calidad de vida, estado funcional y detección precoz de patologías asociadas como cáncer y Parkinson. Las MT en pediatría tienen características propias porque incluyen aspectos vinculados al desarrollo pondoestatural y puberal.

LOGRO DE LAS METAS TERAPEUTICAS (AÑO 2004)



- Esquelética
 - Sin crisis ósea
 - Sin dolor óseo – dolor óseo leve
- Hematológica
 - Hemoglobina
 - ≥ 11 g/dL (mujeres y niños)
 - ≥ 12 g/dL (hombres)
 - Plaquetas
 - $>120,000/\text{mm}^3$
- Visceral
 - Volumen del bazo ≤ 8 MN
 - Volumen del hígado ≤ 1.5 MN
- QoL: mejorar los puntajes validados de QoL en 2-3 años



Gaucher disease type 1: Revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients

Neal J. Weinreb^a, Mario C. Aggio^b, Hans C. Andersson^c, Generoso Andria^d, Joel Charrow^e, Joe T.R. Clarke^f, Anders Erikson^g, Pilar Giraldo^h, Jack Goldblattⁱ, Carla Hollak^j, Hiroyuki Ida^k, Paige Kaplan^l, Edwin H. Kolodny^m, Pramod Mistryⁿ, Gregory M. Pastores^m, Ricardo Pires^o, AINU Prakesh-Cheng^p, Barry E. Rosenbloom^q ... Ari Zimran^x

LOGRO DE LAS METAS TERAPEUTICAS (AÑO 2016)

Table 1 Therapeutic goals

Parameter	Goal
Hemoglobin	Increase hemoglobin levels within 12–24 months: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 11.0 g/dL for women and children • ≥ 12.0 g/dL for men • Reduce dyspnea, fatigue, angina
Platelets	Increase platelet count during first year of treatment to prevent surgical, obstetrical and spontaneous bleeding Patients with splenectomy: <ul style="list-style-type: none"> • Normalization of platelet count after 1 year Patients with intact spleen <ul style="list-style-type: none"> • Moderate thrombocytopenia: increase by 1.5–2.0 fold by year 1 • Severe thrombocytopenia: increase by 1.5 fold by year 1, doubling by year 2
Hepatomegaly	Reduce and maintain the liver volume to 1.0–1.5 times normal Reduce liver volume by 20%–30% within year 1–2, and by 30%–50% by year 3–5
Splenomegaly	Reduce and maintain spleen volume to ≤ 2 to 8 times normal Reduce spleen volume by 30%–50% within year 1, and by 50%–60% by year 2–5
Skeletal pathology	Lessen or eliminate bone pain within 1–2 years Prevent bone crises Prevent osteonecrosis and subchondral joint collapse Improve BMD
Growth (pediatry)	Normalize growth within 3 years of treatment Achieve normal onset puberty
Pulmonary involvement	Reverse hepatopulmonary syndrome and dependency on oxygen Improve pulmonary hypertension
Functional health	Improve physical function for carrying out normal daily activities
Well-being	Improve scores from baseline of a validated quality of life instruments within 2–3 years

Open Access Full Text Article

REVIEW

Imiglucerase in the management of Gaucher disease type I: an evidence-based review of its place in therapy

Disminuir o eliminar el dolor óseo en 1 a 2 años
Prevenir las crisis óseas
Prevenir la osteonecrosis y el colapso de la articulación subcondral
Mejorar la DMO

LOGRO DE LAS METAS TERAPEUTICAS (AÑO 2022)

Ausencia de episodios de osteonecrosis por RNM

Management by a multidisciplinary team with goals for involved organ systems

Bone

- No episodes of osteonecrosis, pathological fractures, or bone marrow infarctions—or new lytic lesions confirmed by plain radiographs or magnetic resonance imaging.
- No bone crises.
- Prevention of osteonecrosis and subchondral joint collapse with need of joint replacement surgery.
- Maintain normal mobility; or, if impaired at diagnosis, improve mobility.

Hematology

- Increase hemoglobin levels into the normal range for age, sex, and region.
- Eliminate dependency on transfusions.
- Platelets/bleeding
 - Short term: Increase platelet counts sufficiently to prevent surgical, obstetrical, and spontaneous bleeding.
 - Longer term: Increase platelet counts into the normal range for age and sex.

Spleen/liver

- Short term: Alleviate symptoms due to hepatosplenomegaly (abdominal distension, early satiety, new splenic infarction, hepatic stretching of ligaments).
- Longer term: Reduce and maintain spleen volume to 2–5 times normal.
- Reduce and maintain liver volume to 1–1.25 times normal (in the absence of other hepatic disease such as viral hepatitis).
- Prevent liver fibrosis, cirrhosis, and portal hypertension (in the absence of other hepatic diseases).

Pulmonary

- Reverse hepatopulmonary syndrome.
- Ameliorate pulmonary hypertension (with the use of adjunctive medications as needed).
- Prevent rapid deterioration of treatable pulmonary disease.

Pregnancy

- Prevent Gaucher disease -related complications during pregnancy, delivery, and post-partum, with changes in Gaucher disease therapy if required.



Screening, patient identification, evaluation, and treatment in patients with Gaucher disease: Results from a Delphi consensus

Priya S. Kishnani ^{a,*}, Walla Al-Hertani ^b, Manisha Balwani ^c, Özlem Göker-Alpan ^d, Heather A. Lau ^e, Melissa Wasserstein ^f, Neal J. Weinreb ^g, Gregory Grabowski ^h



	MT OSEA
MT OSEA CLINICA	Ausencia de dolor óseo y de crisis ósea durante el tratamiento con TRE o TRS
LESIONES OSEAS NUEVAS IRREVERSIBLES	Ausencia de nuevas lesiones oseas irreversibles (Erlenmeyer, infartos, necrosis o fracturas) durante el tratamiento con TRE o TRS
INFILTRACION OSEA	se considerará logro de la MT ósea para la infiltración a una disminución del score BMB ≥ 2 puntos con respecto al score anterior. En las evaluaciones anuales en el caso de aumento del BMB ≥ 2 puntos se considera aumento de la infiltración y por lo tanto falta del logro de la MT para la infiltración
ERLENMEYER	<p>Es una lesión ósea irreversible al tratamiento.</p> <p>Pacientes adultos (> 15 a): Pacientes <u>sin</u> Erlenmeyer al diagnóstico: se considera el logro de la MT ósea para el Erlenmeyer a un valor: < 0,57 (valor tomado luego del 3 año de TRE)</p> <p>Para pacientes adultos (> 15 a) <u>con</u> Erlenmeyer: el logro de la MT ósea significa la persistencia de los valores sin aumentos significativos.</p> <p>Pacientes pediátricos (< 15 a): dado el rápido crecimiento óseo no se toma el Erlenmeyer hasta que el paciente sea mayor de 15 a</p>
INFARTOS, NECROSIS Y FRACURAS	<p>Son lesiones oseas irreversibles al tratamiento.</p> <p>Se considera logro de la MT ósea cuando las necrosis, infartos y fracturas persisten sin aumento de su diámetro, sin colapso de las articulaciones (necrosis) y sin aparición de nuevas lesiones</p>
DENSITOMETRIA	se considerará logro de la MT para la densitometría a los incrementos de la DMO superiores a los cambios mínimos significativos (cuello femoral 0.016 gr/cm ² , % coeficiente de variación 1.61%) tomado luego del 3 año de TRE

“Cómo monitorear la salud ósea y la respuesta a la terapia ósea”

ALTO RIESGO OSEO (dosis inicial 60 UI/Kg cada 14 días)	BAJO RIESGO OSEO (dosis inicial 30 UI/kg cada 14 días)
Diagnostico en la edad pediátrica (≤ 18 a) Pacientes adultos con comienzo de la sintomatología en la edad pediátrica.	Diagnostico en la edad adulta (≥ 18 a) con comienzo de la sintomatología en la adultez
Pacientes que al diagnóstico presenten lesiones irreversibles (Erlenmeyer, infartos o necrosis) y/o presencia de infiltración ósea severa (BMB ≥ 8)	Diagnostico en la edad adulta sin lesiones óseas irreversibles (Erlenmeyer, infartos o necrosis)
Presencia de un alelo RecNcil en la secuenciación GBA1 (Alto riesgo óseo)	Diagnostico en la edad adulta con infiltración por escores óseos (BMB) < 4 Ausencia de un alelo RecNcil
Diagnóstico y/o tratamiento tardío (> 2 años)	Diagnóstico y tratamiento temprano (≤ 2 años) en la edad adulta sin lesiones óseas irreversibles
Antecedente de esplenectomía	
Diagnostico durante el embarazo	Hepatomegalia < 2.5 MN (moderada o leve)
Enfermedad hepática: Hepatomegalia >2.5 MN (severa); Infartos hepáticos; Hipertensión portal, Hepatitis	Esplenomegalia < 15 MN (moderada o leve)
Enfermedad esplénica: Esplenomegalia >15 MN (severa); Infartos esplénicos	Sin progresión de las manifestaciones de la EG
Enfermedad cardiopulmonar, incluyendo hipertensión pulmonar	

Estudios a realizar durante el seguimiento Para la evaluación de las MT

ESTUDIO	FRECUENCIA	FUNDAMENTO
Hemograma con recuento de plaquetas	Cada 3 a 6 meses	
Biomarcadores: Lyso-GI1.	Cada 3 a 6 meses	Útil como marcador de tratamiento y control de adherencia a la TRE o a la TRS
Función renal, hepática, Glucemia. Resistencia a la insulina. Perfil lipídico (LDL, HDL, VLDL, triglicéridos y colesterol total), Metabolismo Fosfo-cálcico. En orina de 24hs, calciuria y creatininuria. Dosaje de B12, fólico, vitamina D	Anual	Evaluación de citopenias y alteraciones metabólicas asociadas
Proteinograma Inmunolectroforético en suero	anuales adultos (≥ 30 años)	En pacientes adultos (≥ 30 años) de debe monitorizar la presencia de gamapatía poli- monoclonal y la posibilidad de cáncer
Rx columna dorsal y lumbar; Rx ambas caderas y fémures completos frente (incluir extremos distales y proximales)	Anual . Adelantar en caso de crisis o dolor óseo,	Útil para diagnosticar Erlenmeyer y fracturas
Densitometría	Cada 2 años	Útil para valorar masa ósea osteopenia y osteoporosis
Resonancia de Cuerpo Entero (Whole Body) en equipos de alto campo magnético (1.5- 3 TL). En caso de no realizar RMCT, solicitar RM de ambas caderas y fémures completos y columna lumbar o dorsolumbar con iguales secuencias.	Anual Adelantar en caso de crisis o dolor óseo,	Útil para evaluar infiltración, infartos y necrosis agudas y crónicas. Para la evaluación de la MO utilizar secuencias: SE T1, Stir y FSE T2 de fémures. En columna entera: sagital SE T1 y Stir. En muslos: coronal FSE T2 para realizar seguimiento de las lesiones óseas con el Burden Score.
Scores óseos	Anual	Para su realización es necesario realizar RM ósea: miden el grado de infiltración ósea
Ecografía hepática	anual	Los pacientes con EG tienen mayor incidencia de cálculos vesiculares
Evaluaciones neurológicas: Imágenes cerebrales: RM o TC Neurofisiología: EEG, potenciales evocados auditivos. Audiometría. Prueba de olfato.	En caso de signos neurológicos o pérdida de la audición	Descartar EP
Registro electronistamográfico: para identificación de alteraciones de motilidad ocular.	Niños con estrabismo o cualquier alteración en la movilidad ocular. Pacientes con convulsiones Pacientes con diagnóstico de EG temprano (< 6 años) Pacientes con molecular homocigota para L444P	Descartar EG tipo 3

“Cómo monitorear la salud ósea y la respuesta a la terapia ósea”

Objetivos de la conferencia

1. Que factores predisponen al compromiso óseo?

2. Definición de MT ósea para pacientes con Enfermedad de Gaucher

3. Problemática de la EG en Latinoamérica

4. Como monitorear la salud ósea y la respuesta ósea a los tratamientos

ENFERMEDAD DE GAUCHER EN LATINOAMÉRICA

UN INFORME DEL REGISTRO INTERNACIONAL Y DEL GRUPO LATINOAMERICANO
PARA LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

GUILLERMO DRELICHMAN¹, ADRIANA LINARES², JACOBO VILLALOBOS³, JUAN FRANCISCO CABELLO⁴,
MARCELO KERSTENETZKY⁵, REGINA M. KOHAN⁶, ANA MARÍA MARTINS⁷

¹Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina, ²Pediatría, Universidad Nacional de Colombia,
³Cátedra de Fisiología, Instituto de Medicina Experimental, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela,
⁴Laboratorio de Enfermedades Metabólicas INTA, Universidad de Chile, Santiago, Chile, ⁵Hospital Barão de Lucena,
Recife, Pernambuco, Brasil, ⁶Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina,
⁷Universidade Federal de São Paulo-CREIM, São Paulo, Brasil

REVIEW ARTICLE/ARTIGO DE REVISÃO/ARTÍCULO DE REVISIÓN

GAUCHER DISEASE TYPE 1 IN THE SKELETON: REVIEW OF LATIN AMERICA

DOENÇA DE GAUCHER TIPO 1 NO ESQUELETO: REVISÃO DA AMÉRICA LATINA

ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1 EN EL ESQUELETO: REVISIÓN DE AMÉRICA LATINA

JOSÉ SIMÓN CAMELO JÚNIOR¹, MARTA DRAGOSKY², GUILLERMO DRELICHMAN³

RESEARCH ARTICLE

Skeletal involvement in Gaucher disease: An observational multicenter study of prognostic factors in the Argentine Gaucher disease patients

Guillermo Drellichman,^{1*} Nicolás Fernández Escobar,¹ Nora Basack,¹ Luis Aversa,¹ María Silvia Larroude,² Gabriela Aguilar,³ Marina Szlagó,⁴ Andrea Schenone,⁴ Alcyra Fynn,⁵ María Fernanda Cuello,⁵ Marcela Aznar,^{5,6,7,8,9,10,11,12,13} Ramiro Fernández,⁹ Alba Ruiz,⁶ Paola Reichel,⁶ Norberto Guelbert,⁷ Hugo Robledo,⁷ Nora Watman,⁸ Moira Bolesina,⁸ Graciela Elena,⁹ S. Ernesto Veber,⁹ Graciela Pujal,¹⁰ Graciela Galván,¹⁰ Juan José Chain,¹¹ Adriana Arizo,¹² Julieta Bietti,¹² Daniel Bar,¹² Marta Dragosky,¹⁴ Marisa Marquez,¹⁴ Leonardo Feldman,¹⁵ Katja Muller,¹⁵ Sandra Zirone,¹⁶ Greogorio Buchovsky,¹⁷ Victoria Lanza,¹⁸ Alba Sanabria,¹⁸ Ignacio Fernández,¹⁹ Rossana Jaureguiberry,²⁰ Marcelo Contte,²⁰ Angie Barbieri María,²¹ Alejandra Maro,²¹ Graciela Zárate,²² Gabriel Fernández,²² María Cristina Rapetti,²³ Hugo Donato,²³ Adriana Degano,²⁴ Gustavo Kantor,²⁵ Roberto Albina,²⁶ María Álvarez Bollea,²⁷ María Brun,²⁸ Viviana Bacciedoni,²⁹ Francis Del Río,²⁹ Bárbara Soberón,³⁰ Nazario Boido,³⁰ Maya Schveri,³¹ Sandra Borchichi,³² Victoria Welsh,³³ Marcela Corrales,³³ Alejandra Cedola,³⁴ Analía Carvani,³⁵ Blanca Diez,³⁶ Lucía Richard,³⁷ Cecilia Baduel,³⁸ Gabriela Nuñez,³⁸ Rubén Colimodio,³⁹ Lucía Barazzutti,⁴⁰ Hugo Medici,⁴¹ Susana Meschengieser,⁴² Germán Damiani,⁴³ María Nucifora,⁴⁴ Beatriz Girardi,⁴⁴ Sergio Gómez,⁴⁵ Maura Papucci,⁴⁶ David Verón,⁴⁷ Luis Quiroga,⁴⁸ Gustavo Carro,⁴⁹ Patricia De Ambrosio,⁵⁰ José Ferro,⁵¹ Marcelo Pujol,⁵² Cristina Cabral Castella,⁵³ Liliana Franco,⁵³ Gisela Nisovich,⁵⁴ María Veloso,⁵⁵ Isabel Pacheco,⁵⁶ Mario Savarino,⁵⁷ Andrés Marino,⁵⁸ and José Luis Saavedra⁵⁹

AJH



Cameio et al. BMC Hematology 2014, 14:10
http://biomedcentral.com/2052-1839/14/10

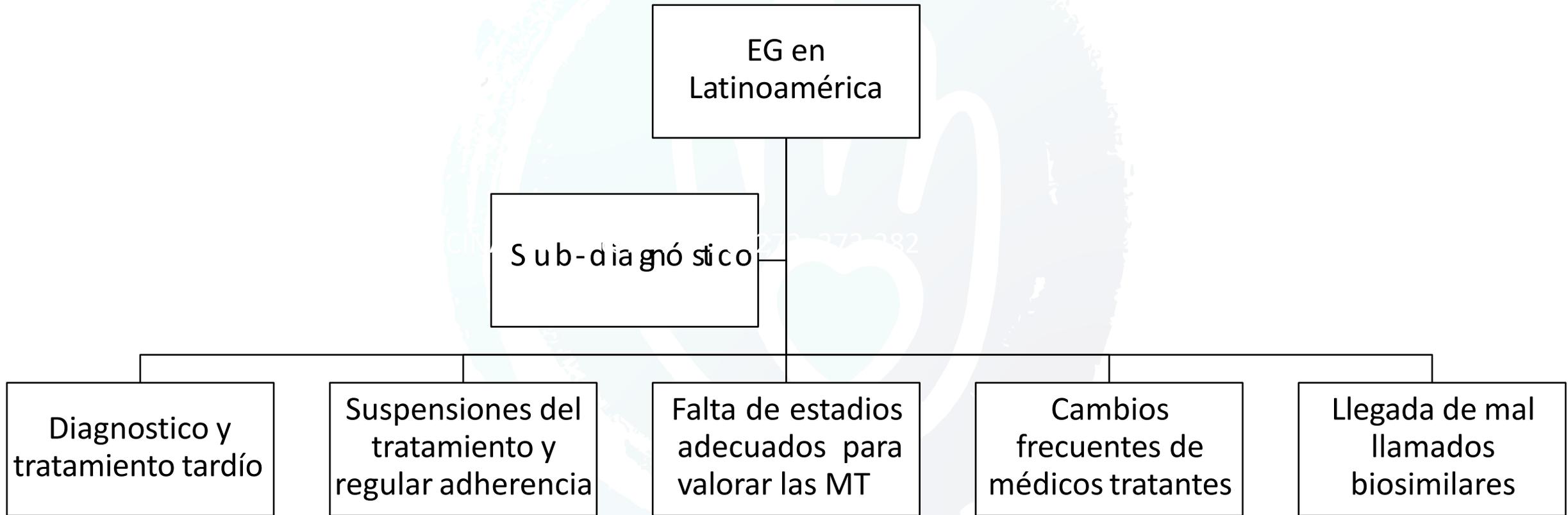
BMC
Hematology

Open Access

RESEARCH ARTICLE

Long-term effect of imiglucerase in Latin American children with Gaucher disease type 1: lessons from the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry

Jose Simon Camelo Jr^{1†}, Juan Francisco Cabello², Guillermo G Drellichman³, Marcelo M Kerstenetzky⁴, Isabel C Sarmiento⁵, Soledad Suarez Ordoñez⁶, John S Taylor⁷, Andrea R Gwosdow⁸ and Adriana Linares^{9†*}



PROBLEMÁTICA SOBRE EG EN LATINOAMÉRICA

ENFERMEDAD DE GAUCHER EN LATINOAMÉRICA

UN INFORME DEL REGISTRO INTERNACIONAL Y DEL GRUPO LATINOAMERICANO
PARA LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

GUILLERMO DRELICHMAN¹, ADRIANA LINARES², JACOBO VILLALOBOS³, JUAN FRANCISCO CABELLO⁴,
MARCELO KERSTENETZKY⁵, REGINA M. KOHAN⁶, ANA MARÍA MARTINS⁷

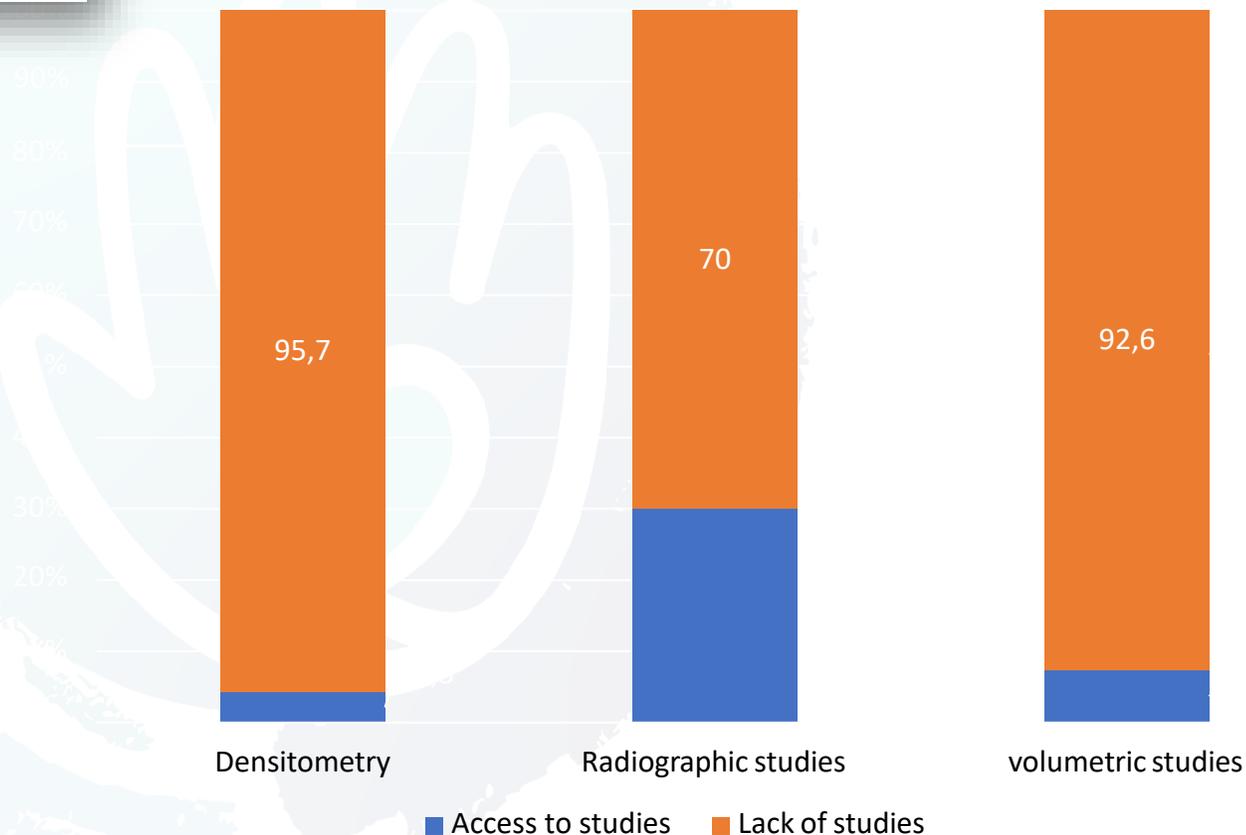
Falta de estudios que puedan evaluar correctamente los objetivos terapéuticos (TG) en general y la afectación ósea en particular

Solo están disponibles métodos de evaluación parcial

Los médicos tratantes de nuestra región suelen trabajar individualmente

Al trabajar sin un grupo de apoyo, es fácilmente vulnerable a las solicitudes de los financiadores para reducir las dosis, cambiar el TR, etc.

Access to studies in LatAm (%) International GD Registry (ICGG)



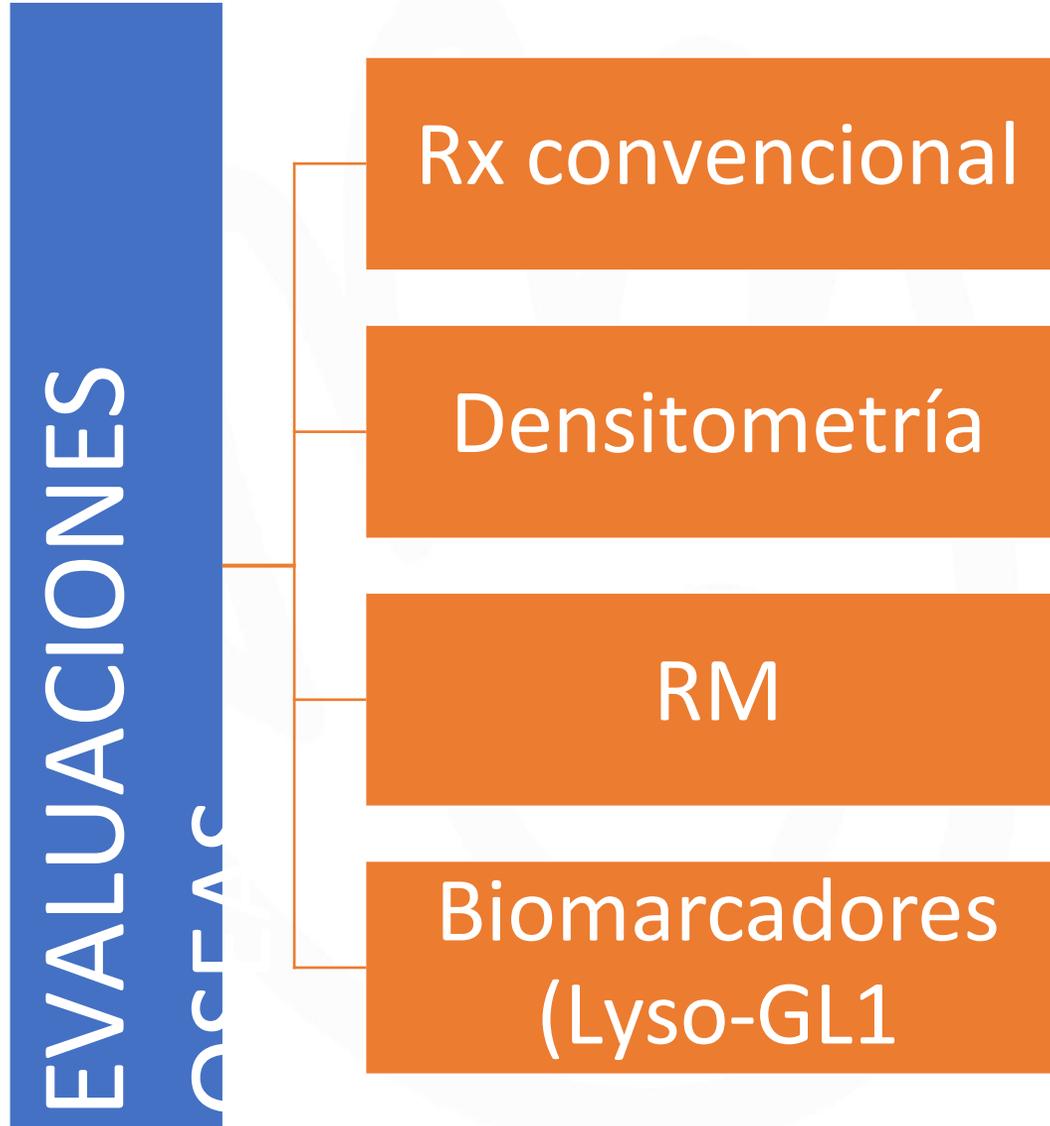
Objetivos de la conferencia

1. Que factores predisponen al compromiso óseo?

2. Definición de MT ósea para pacientes con Enfermedad de Gaucher

3. Problemática de la EG en Latinoamérica

4. Como monitorear la salud ósea y la respuesta ósea a los tratamientos



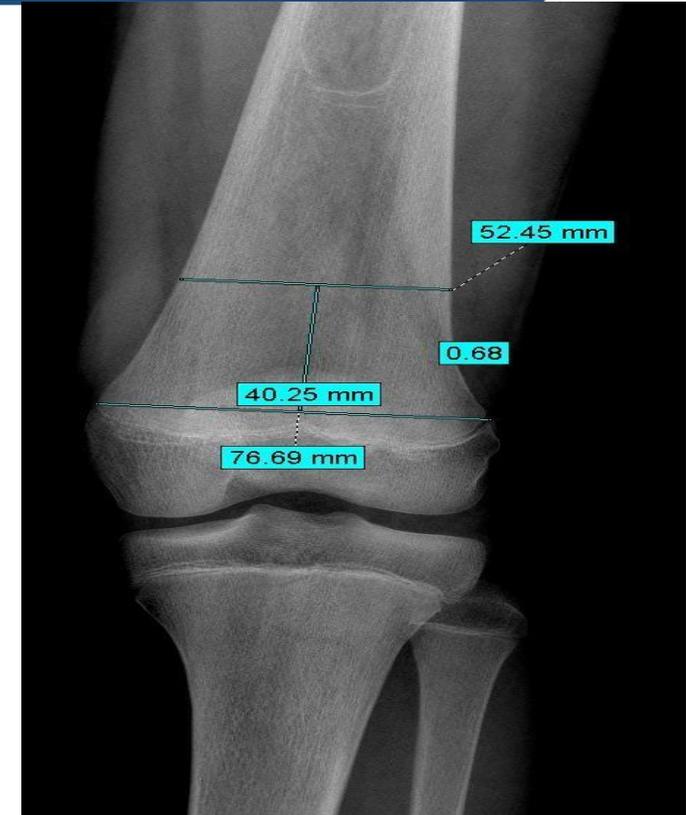
“Cómo monitorear la salud ósea y la respuesta a la terapia ósea”

Rx convencional

Las principales técnicas utilizadas de imágenes consisten en técnicas de radiología convencional (RX), la densitometría ósea (DO) y la resonancia magnética (RM). Las tres técnicas son complementarias y nos brindan información completa acerca del esqueleto.

VENTAJAS	DESVENTAJAS	LESIONES QUE DETECTA
A) bajo costo y accesibilidad B) Visualiza las características radiológicas del esqueleto y de cada hueso en particular evaluándose la forma, el grado de modelación ósea, las características de la cortical y del hueso trabecular, las fracturas.	A) baja sensibilidad (30–40%) B) No permite diagnosticar la infiltración ósea. B) No muestra las alteraciones agudas como el infarto óseo, las crisis óseas o el edema óseo.	A) Osteopenia B) Único método para detectar la deformación en frasco de Erlenmeyer C) Infartos y necrosis D) Fracturas

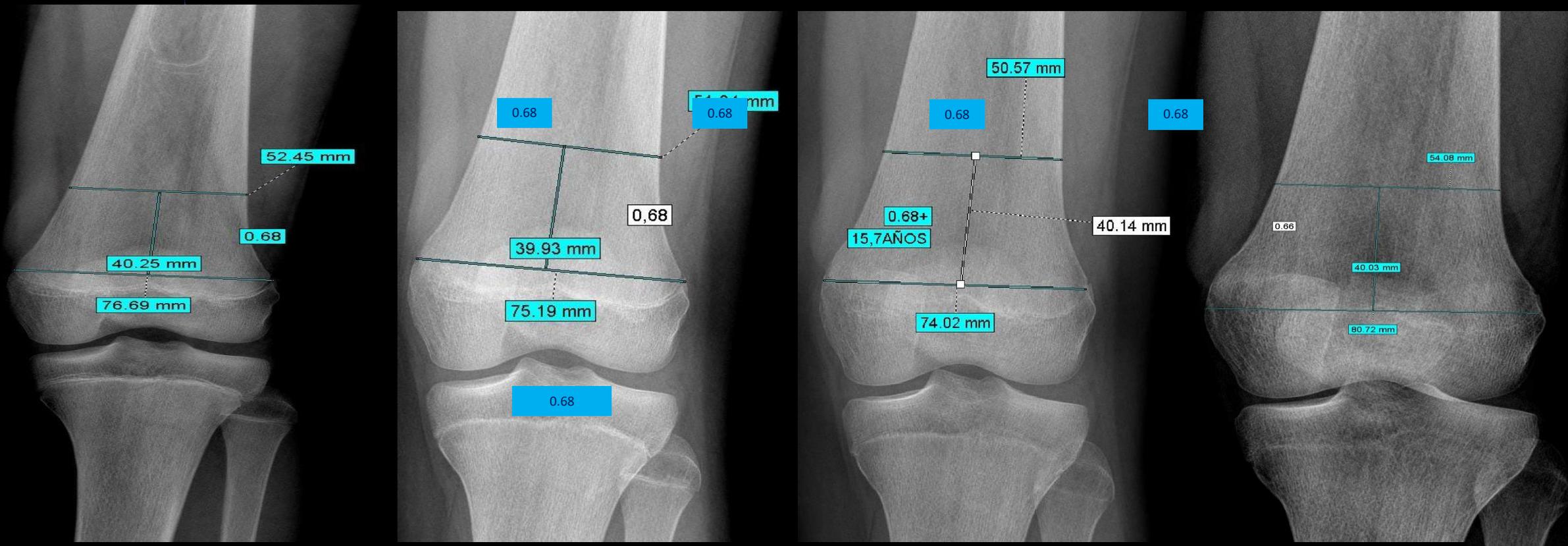
Lugar de evaluación: Rx simples de ambos fémures completos involucrando caderas y rodillas



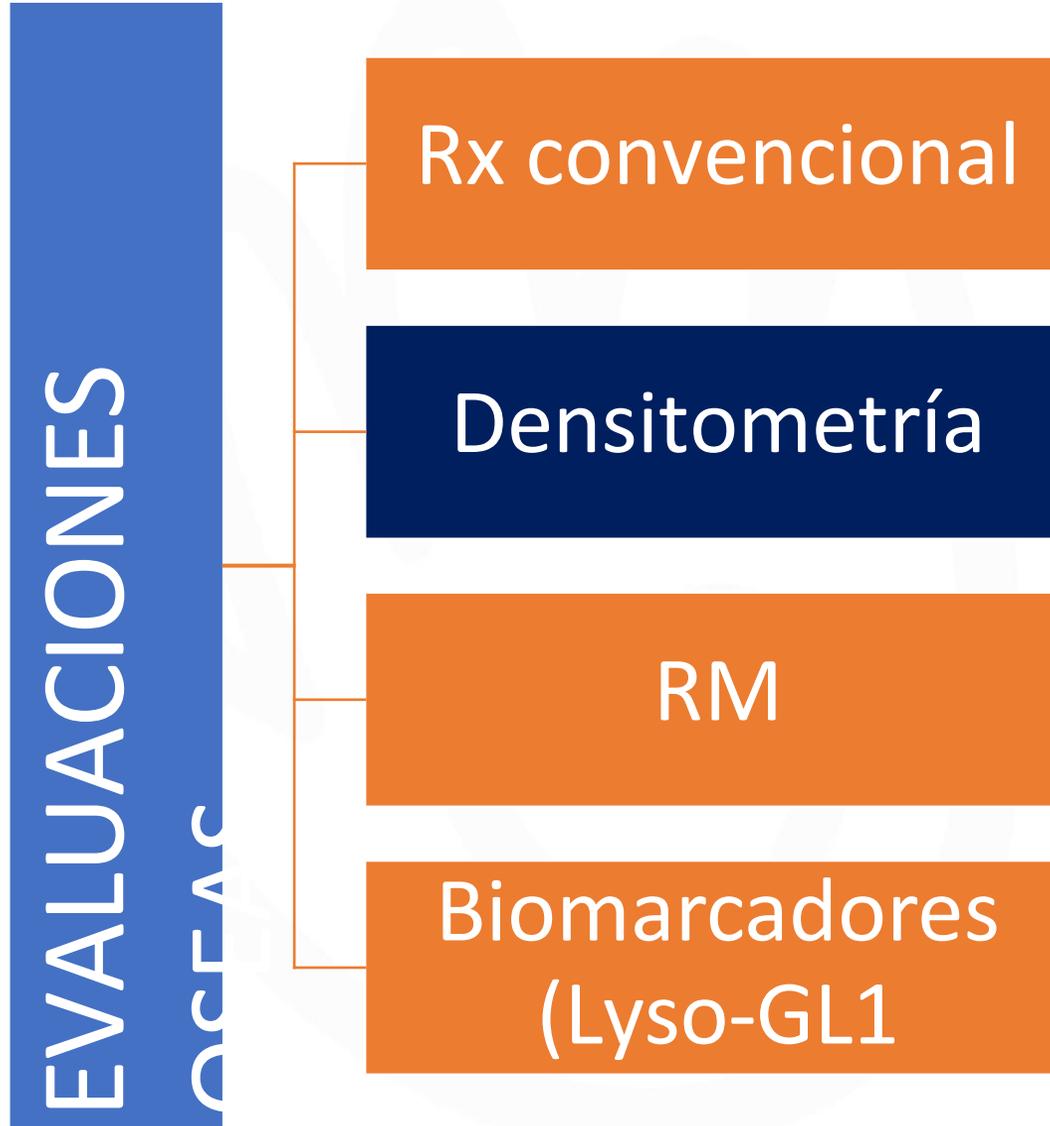
deformación en frasco de Erlenmeyer

Rx convencional

La deformidad de Erlenmeyer solo se puede diagnosticar por la Rx: Lesion ósea irreversible con los tratamientos



Seguimiento longitudinal en el tiempo (paciente con 8 años de TRE) con RX simples de fémur frente. Cuantificación del frasco de Erlenmeyer. La relación del fémur distal en esta serie de Rx convencionales es de 0,68 lo que implica presencia de Erlenmeyer.



- La DO es una técnica ampliamente disponible, de bajo costo, segura, no invasiva y constituye un método rápido de evaluación de los pacientes con EG.
- Nos permite evaluar la cantidad de hueso que posee un paciente(calidad ósea).
- Es una técnica radiográfica mide la densidad mineral ósea (DMO) por atenuación diferencial de energía (diferencias en la absorción) en el hueso y los tejidos blandos. La intensidad residual del haz de rayos X medida en el detector, se compara con la densidad conocida de los valores de referencia del equipo. Los resultados se expresan en masa por unidad de área (g/cm²).
- En la práctica clínica diaria, la DO se usa de forma rutinaria para evaluar la densidad mineral ósea (DMO). Esta técnica es capaz de proporcionar una evaluación cuantitativa y estructural de la afectación ósea, además, permite monitorear los cambios en la densidad en respuesta al tratamiento instalado. Es útil en pacientes adultos y pediátricos.
- Para el seguimiento realizar DMO seriada, con el mismo aparato, para disminuir errores técnicos y médicos, esto permite determinar cuándo comenzar el tratamiento permitiendo monitorear la respuesta

“Cómo monitorear la salud ósea y la respuesta a la terapia ósea”

DENSITOMETRIA
OSEA

PACIENTES ADULTOS	PACIENTES PEDIATRICOS
<p>Solicitar DO de columna lumbar y cadera de cuerpo entero</p> <p>En la columna lumbar se analiza la densidad mineral ósea (DMO). se toma el promedio de las vértebras lumbares 1, 2, 3 y 4 (L1-L4)</p> <p>En cadera valoramos la DMO en el cuello de fémur, en el trocánter mayor y del fémur completo o total.</p>	<p>Utilizar el Z-score. Sitios esqueléticos: columna y cuerpo entero. Se utiliza el término “baja densidad ósea para la edad cronológica”, si el Z-score está por debajo de -2,0. La medición de la masa ósea se debe realizarse en columna y cuerpo entero menos cabeza. No en la cadera.</p> <p>Osteoporosis: una o más fracturas vertebrales por compresión es indicativo de osteoporosis En ausencia de fracturas vertebrales, la presencia de dos o más fracturas en huesos largos antes de los 10 años, o tres o más fracturas de huesos largos hasta los 19 años y una DMO con Z-score ≤ -2.0 es indicativo de osteoporosis en niños y adolescentes (4) Baja masa ósea para la edad a un Z-score < -2.0 mientras que un Z-score mayor a -2.0 indica “masa ósea esperada para la edad”. tener en cuenta el estadio puberal de Turner, altura, curvas de crecimiento para sexo y edad. (13, 14).</p>
VENTAJAS	DESVENTAJAS
<p>Método simple, rápido e indoloro, de gran precisión de bajo costo y de escasa radiación. Se obtiene la cuantificación de la cantidad de calcio existente en una determinada región del esqueleto (contenido mineral óseo) en columna, cadera, cuerpo entero.</p>	<p>En columna: se puede ver alterado el resultado por artrosis, escoliosis, fracturas por aplastamiento, prótesis vertebrales.</p> <p>En cadera: la presencia de prótesis, necrosis avascular, y dificultad para mantener la posición adecuada para la medición.</p>



Actualización del consenso argentino de enfermedad de gaucher: grupo argentino para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de gaucher



Argentina Gaucher Disease Consensus Update: Argentine Group for diagnosis and Treatment of Gaucher Disease

HEMATOLOGÍA • Volumen 19 Suplemento Enfermedad de Gaucher: 4 - 51 • 2015

MARCADORES DE RECAMBIO

OSEO:

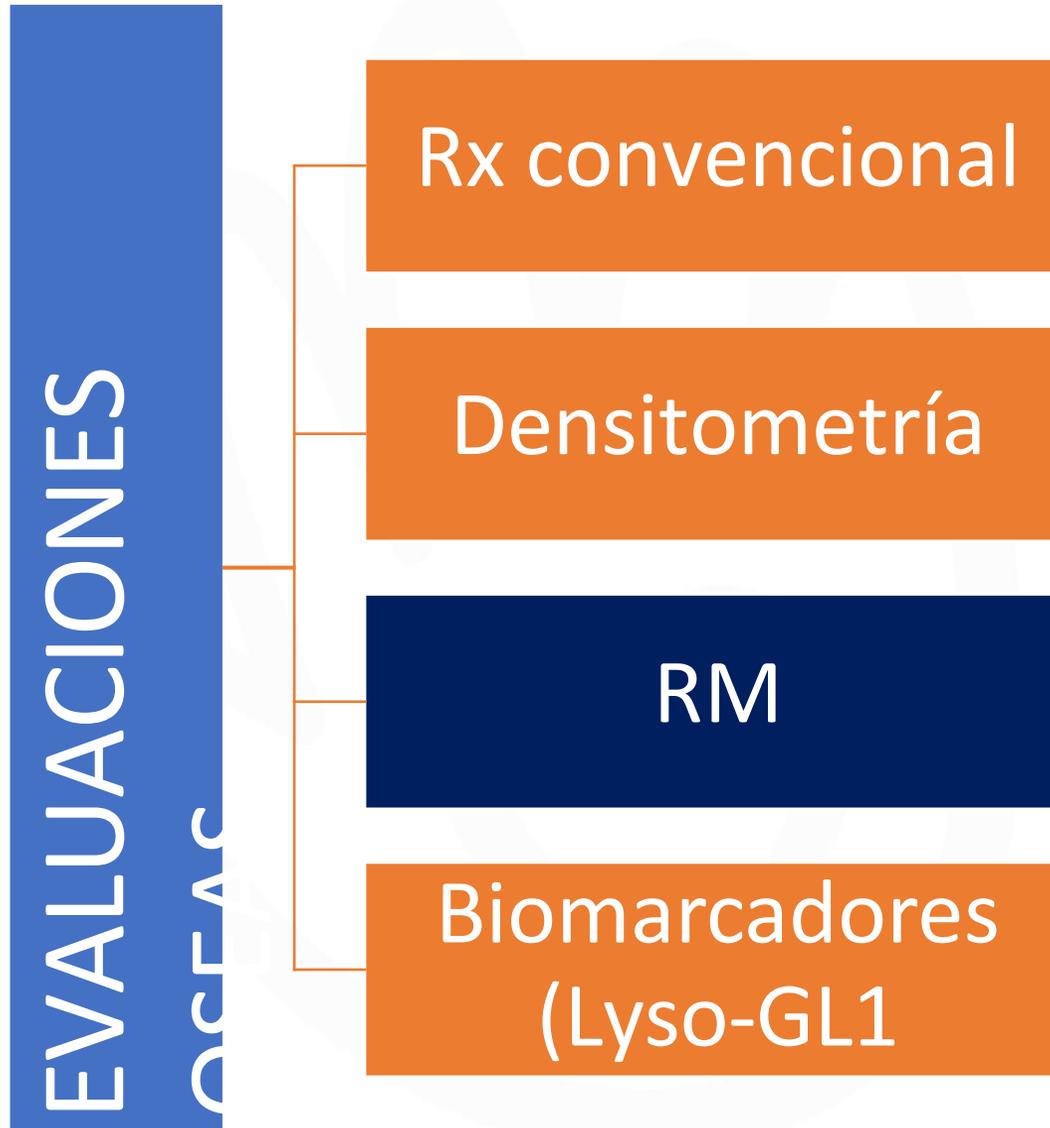
- El hueso es un tejido metabólicamente activo que se encuentra en constante remodelado, proceso que es llevado a cabo por los osteoclastos y los osteoblastos.
- En la actualidad se han podido caracterizar los componentes celulares y extracelulares de la matriz esquelética tales como proteínas liberadas durante la formación ósea y productos de degradación producidos durante la resorción ósea.
- El incremento de marcadores de recambio óseo se ha asociado a pérdida ósea, incremento del riesgo de fractura y pobre adherencia al tratamiento, pero su rol no es claro en la práctica clínica y existen datos controvertidos en la EG

MARCADORES DE FORMACION OSEA	Fosfatasa alcalina, osteocalcina sérica
MARCADORES DE RESORCION OSEA	N-telopéptidos; C-telopéptidos séricos y urinarios. Deoxipiridinolina urinaria
LABORATORIO ESPECIFICO	Vitamina D y Parathormona

La deficiencia de vitamina D es frecuente en la EG. Mikosch detecta un nivel bajo de vitamina D de 58.2 nmol/l en 60 pacientes con EG.

ESTUDIOS DEL GRUPO ARGENTINO:

- En el 2012 el grupo argentino evaluó la Vitamina D y el metabolismo fosfo-cálcico en 17 pacientes con EG tipo 1 en tratamiento con TRE con imiglucerasa.
- Se evaluó a la fosfatasa alcalina (FAL) como marcador de formación y a la deoxipiridinolina (Dpyr) urinaria como marcador de resorción.
- **RESULTADOS:** El 50% (11) presentaron deficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml), 18% (4) insuficiencia (entre 20 y 30 ng/ml) y el 32 % (7) suficiencia de vitamina D (> a 30).



“Cómo monitorear la salud ósea y la respuesta a la terapia ósea”

La RM específicamente es utilizada con cuatro objetivos primarios:



- Es el método más ampliamente utilizado para evaluar los cambios en la MO en la EG.
- Su alta sensibilidad para diferenciar entre MO amarilla/roja, identificar el proceso infiltrativo y procesos agudos hacen que sea el método de elección.

1. Evaluación de la infiltración de la MO por células de Gaucher

2. Evaluación de las lesiones óseas como infartos o necrosis agudas (edema óseo) o crónicas

3. Evaluación semicuantitativa de la MO infiltrada por células de Gaucher en pacientes adultos (scores óseos de adultos)

4. Evaluación semicuantitativa de la MO infiltrada por células de Gaucher en pacientes pediátricos (scores óseos en pediatría)



1. Evaluación de la infiltración de la MO por células de Gaucher

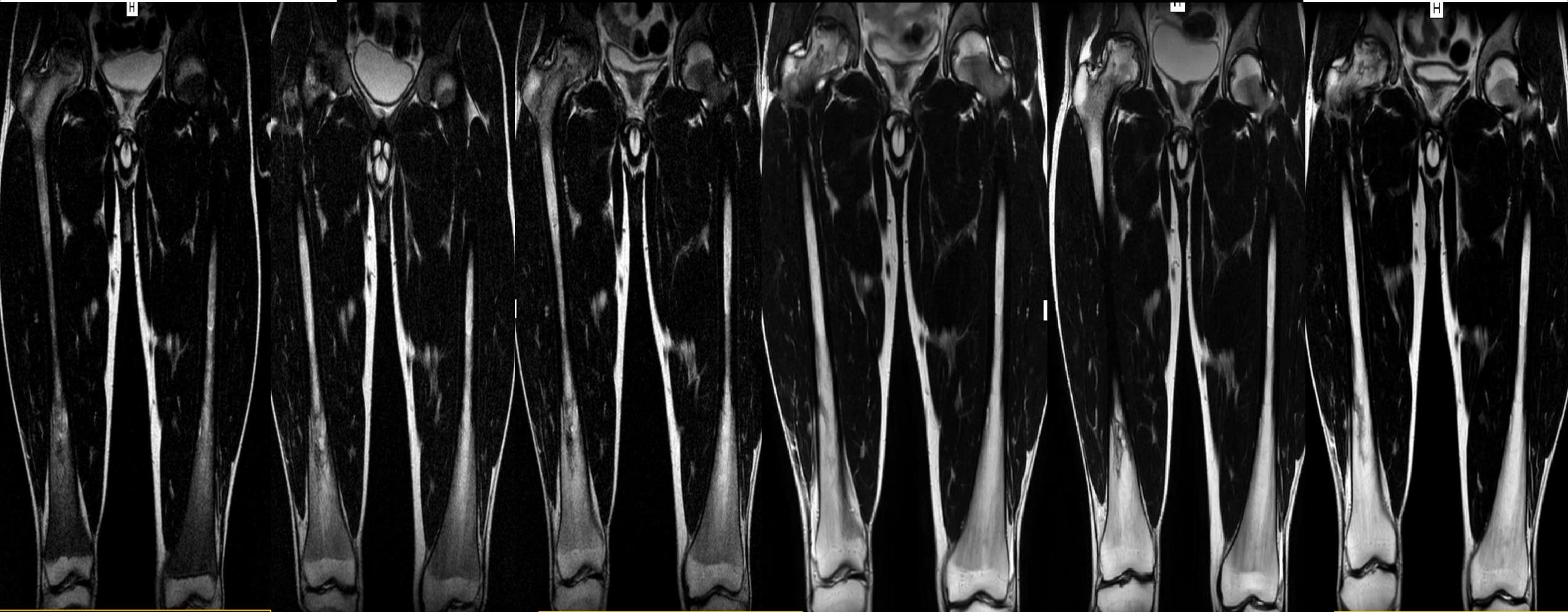
RM ambos fémures coronal FSE T2 y cuerpo entero SE T1 coronal. Hipo intensidad de señal por infiltración de la medula ósea por células de Gaucher

RESONANCIA MAGNETICA (RM):

- **Pacientes adultos:** Este compromiso produce una disminución de la intensidad de señal en secuencias SE T1. La MO grasa del adulto disminuye su intensidad de señal con respecto a la grasa del tejido celular subcutáneo y se vuelve más oscura: **cuanto mayor es la infiltración = mayor es la hipointensidad observada.** En secuencias FSE T2, el proceso infiltrativo se comporta de manera similar al T1 con gran sensibilidad a los cambios, principalmente a nivel del fémur.
- **En los niños,** que aún no han presentado conversión fisiológica de la MO hematopoyética a grasa, la MO roja es hipointensa en SE T1 y tiene similar intensidad de la señal a la infiltración conservada. Por este motivo es importante evaluar las tibias (primeras estructuras en presentar conversión) y realizar estudios sucesivos para evaluar la conversión normal esperable en este grupo etario.

“Cómo monitorear la salud ósea y la respuesta a la terapia ósea”

Seguimiento con RM de la infiltración. Paciente de 38 años en TRE desde el año 2016 (6 años)



AÑO 2016
BMB= 12
DSD= 5
Lyso-GL1: 356 nmol/l.

AÑO 2018
BMB= 8
DSD= 4
Lyso-GL1: 134 nmol/l.

AÑO 2019
BMB= 6
DSD= 3
Lyso-GL1: 101 nmol/l.

AÑO 2020
BMB= 4
DSD= 2
Lyso-GL1: 82 nmol/l.

AÑO 2021
BMB= 3
DSD= 2
Lyso-GL1: 81 nmol/l.

AÑO 2022
BMB= 2
DSD= 2
Lyso-GL1: 78 nmol/l.

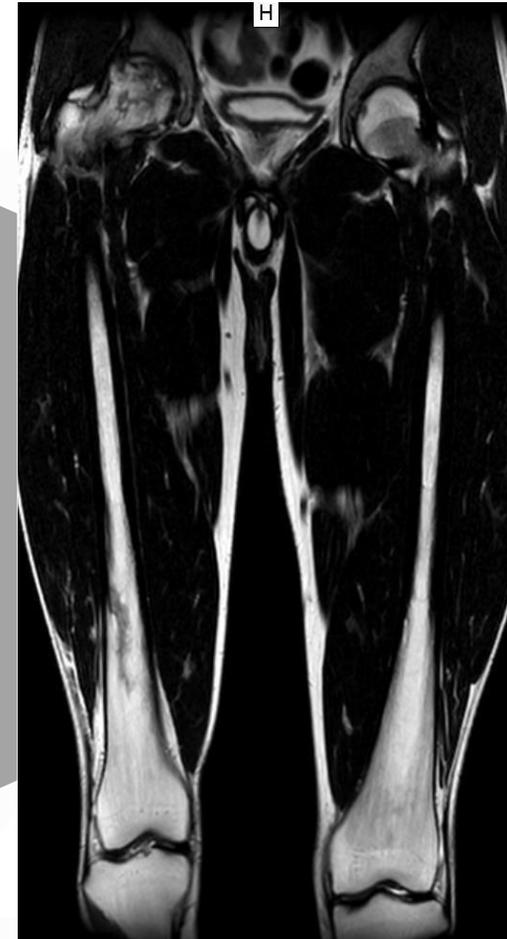
“Cómo monitorear la salud ósea y la respuesta a la terapia ósea”



AÑO 2016
BMB= 12
DSD= 5
Lyso-GL1: 356 nmol/l.

La infiltración es una lesión reversible con la TRE Y/O TRS

TRE 6 años



AÑO 2022
BMB= 2
DSD= 2
Lyso-GL1: 78 nmol/l.

“Cómo monitorear la salud ósea y la respuesta a la terapia ósea”

La infiltración es una lesión reversible con la TRE Y/O TRS





RM ambos fémures coronal FSE T2 infartos extensos de ambos fémures y necrosis de cadera derecha

2. Evaluación de las lesiones óseas como infartos o necrosis agudas (edema óseo) o crónicas

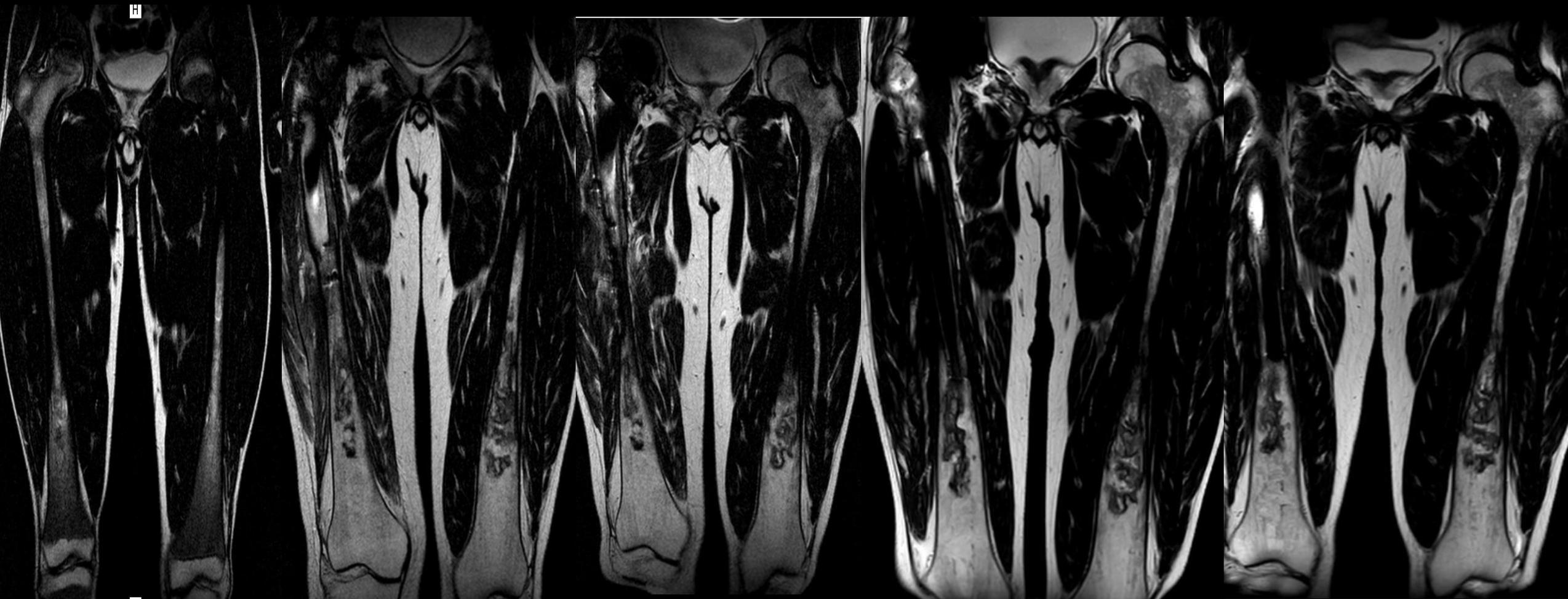
LESIONES AGUDAS

- se observan en las secuencias STIR donde se ve el edema óseo asociado a lesión aguda siendo hiperintenso ante el fondo negro.
- Gran parte de las lesiones agudas tienen edema óseo en sus etapas iniciales.
- La RM muestra de forma clara el edema asociado a lesiones agudas siendo una gran ventaja respecto a otros métodos antes descriptos

LESIONES CRONICAS

- Estas lesiones como los infartos y necrosis de larga data se ven perfectamente en las secuencias SE T1 y T2

EVOLUCION DE LA INFILTRACION Y DE LAS LESIONES OSEAS



AÑO 2016
BMB= 12
DSD= 5
Lyso-GL1:356 nmol/l.

AÑO 2018
BMB= 10
DSD= 5
Lyso-GL1: 390 nmol/l.

AÑO 2019
BMB= 10
DSD= 5
Lyso-GL1: 301 nmol/l.

AÑO 2020
BMB= 10
DSD= 5
Lyso-GL1: 402 nmol/l.

AÑO 2022
BMB= 9
DSD= 5
Lyso-GL1: 456 nmol/l.

“Cómo monitorear la salud ósea y la respuesta a la terapia ósea”

Los Infartos y necrosis (osteonecrosis) son lesiones irreversibles con la TRE Y/O TRS

Las osteonecrosis no desaparecen ni con:

Pueden aparecer nuevas lesiones de osteonecrosis a pesar de estar en tratamiento

Aumento de dosis

Cambio de tipo de TRE ni de cambiar a alguna TRS (miglustat o Eliglustat)

Mala adherencia a la TRE (< 80%), con frecuentes suspensiones del tratamiento

Dosis bajas

Genotipos predisponentes?

“Cómo monitorear la salud ósea y la respuesta a la terapia ósea”

Radiology

Marlo Maas, MD, PhD
Cornelis van Kuijk, MD, PhD
Jaap Stoker, MD, PhD
Carla E. M. Hollak, MD, PhD
Erik M. Akkerman, PhD
Johannes F. M. G. Aerts, PhD
Gerard J. den Heeten, MD, PhD

Index terms:
Bone marrow, diseases, 33.671, 45.671
Bone marrow, MR, 33.1214, 45.1214
Gaucher disease, 33.671, 45.671

Quantification of Bone Involvement in Gaucher Disease: MR Imaging Bone Marrow Burden Score as an Alternative to Dixon Quantitative Chemical Shift MR Imaging—Initial Experience¹

TABLE 1
Evaluation of BMB in the Femora

A: MR Imaging Signal Intensity

Relaxation Time	Signal Intensity*	BMB Score
T2	Hyperintense	2
T2	Slightly hyperintense	1
T2	Isointense	0
T2	Slightly hypointense	1
T2	Hypointense	2
T2	Mixed type	3
T1	Slightly hyperintense or isointense	0
T1	Slightly hypointense	1
T1	Hypointense	2

Note.—A higher BMB score signifies more severe bone marrow involvement.

* Determined in relation to signal intensity of subcutaneous fat.

B: Sites of Involvement

Bone Site Involved	BMB Score
Diaphysis	1
Proximal epiphysis/apophysis	2
Distal epiphysis	3

Note.—A higher BMB score signifies more severe bone marrow involvement.

TABLE 2
Evaluation of BMB in the Lumbar Spine

A: MR Imaging Signal Intensity

Relaxation Time	Signal Intensity*	BMB Score
T2	Hyperintense	2
T2	Slightly hyperintense	1
T2	Isointense	0
T2	Slightly hypointense	1
T2	Hypointense	2
T1	Slightly hyperintense	0
T1	Isointense	1
T1	Slightly hypointense	2
T1	Hypointense	3

Note.—A higher BMB score signifies more severe bone marrow involvement.

* Determined in relation to signal intensity of nondiseased intervertebral disk.

B: Infiltration Pattern

Pattern	BMB Score
Patchy	1
Diffuse	2
Absence of fat in basivertebral vein region	1

Note.—A higher BMB score signifies more severe bone marrow involvement.

3. Evaluación semicuantitativa de la MO infiltrada por células de Gaucher en pacientes adultos (scores óseos de adultos)

SCORES DE INFILTRACION:

Se basan en las escalas de medición de Dusseldorf o el Bone Marrow Burden. Estas escalas, aplicadas a través de la RM, permiten evaluar el grado de infiltración de la MO

El sistema de puntuación utiliza las imágenes sagitales T1 y T2 de la columna lumbar y las imágenes coronales T1 y T2 de los fémures.

Una puntuación alta indica una infiltración severa de la MO.

Estos scores son empleados en población adulta con MO madura donde ya han hecho conversión de MO hematopoyética a MO grasa. Con fines prácticos lo empleamos desde los 15 años de edad.

GRADO DE INFILTRACION	0-4 (La MO hematopoyética normal puede dar valores de hasta 3 o 4 puntos en el score final siendo indistinguible de infiltración baja o residual.
INFILTRACION MODERADA	5-8
INFILTRACION SEVERA	9-16
MEJORIA EN LA CUANTIFICACION	implica cambios de 4 puntos en 16 o de 2 en 8 por separado columna y fémur.

La RM específicamente es utilizada con cuatro objetivos primarios:



- La RM no puede evaluarse de manera similar a la del adulto debido a la presencia de MO roja hematopoyética que tiene similar intensidad de señal a la del infiltrado por Gaucher. Por este motivo la cuantificación por BMB y DSF no es aplicable.
- Para pacientes pediátricos de 0 a 15 años, valorar el estudio por la lectura descriptiva y distribución de la MO roja según la edad.
- Esta escala se debe utilizar como valores de enfermedad ósea actual, ya que puede modificarse según la evolución del paciente. Al alcanzar los 15 años hay que considerar que logro la conversión fisiológica de la médula ósea cuantificando de manera similar a la del adulto.

4. Evaluación semicuantitativa de la MO infiltrada por células de Gaucher en pacientes pediátricos (scores óseos en pediatría)

NORMAL PARA LA EDAD	según intensidad y distribución de la médula roja y amarilla
INDETERMINADO	Es necesario realizar estudios periódicos de seguimiento ya que en los pacientes pediátricos la presencia de MO roja puede superponerse con la presencia de infiltración por Gaucher. La diferencia se logrará en la evaluación con estudios de seguimiento de la conversión fisiológica de MO roja a amarilla según la edad o aclaramiento de la MO con el tratamiento realizado
PATOLOGICO	presencia inequívoca de infiltración o de lesiones estructurales (infartos, necrosis, fracturas).

“Cómo monitorear la salud ósea y la respuesta a la terapia ósea”

Respuesta al tratamiento de las lesiones óseas:

RESPUESTA TERAPEUTICA	LESION OSEA	HUBICACION	EVOLUCION
Lesión reversible a los tratamientos (TRE/TRS)	Infiltración de la MO	MO en general, preferentemente en huesos largos y columna	Con adherencia al tratamiento disminuye observando un proceso de aclaramiento de la infiltración en respuesta al tratamiento.
Lesión irreversible a los tratamientos (TRE/TRS)	Deformidad de Erlenmeyer	Huesos largos, región diafiso-metafisaria	Lesiones que no se modifican con el tratamiento. Las lesiones por osteonecrosis generalmente se observan en la RM como hipointensas en secuencias SE T1 e hiperintensas en T2 y Stir. Las lesiones óseas irreversibles pueden ser: Las lesiones crónicas (secuelas): se observa imagen de osteonecrosis sin características de actividad en la secuencia STIR. Las lesiones agudas (nuevas): en la secuencia STIR presenta signos de actividad o edema (imagen hiperintensa perilesional)
	infartos	Lesiones metafiso diafisaria que afectan al cuerpo medular	
	Necrosis	Afectación epifisaria que involucra hueso cortical y subcondral, pudiendo debilitarlo llevándolo al colapso y alteración de la articulación.	
	Fracturas vertebrales	columna	

Actualización del consenso argentino de enfermedad de gaucher: grupo argentino para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de gaucher



Drelichman G.; Fernández Escobar N.; Basack N.; Aversa L.; Aguiar G.; Larroude MS.; Watman N.; Bolechina M.; Kohan R.; Elena G.; Veber SE.; Dragosky M.; Márquez M.; Felú A.; Sciaccalà G.; Cuello MF.; Fynn A.; Arnar M.; Guelbert NB.; Oliveri B.; Schenone AB.; Reichel P.; Ruiz A.; Chato JJ.; Arias A.; Batti J.; Barr D.; Zimone S.; Baccidoni V.; Del Rio E.; Cefola A.; Gatto E.; Echeverry J.; Borcichi S.; Scherer M.; Aggio M.; Kisimovsky L.; Fernández V.; Rozenfeld P.; Soberon B.; Lescano A.; Núñez G.; Raduel C.; Fernández Sasso D.; Díez B.

Argentina Gaucher Disease Consensus Update: Argentine Group for diagnosis and Treatment of Gaucher Disease

HEMATOLOGÍA • Volumen 19 Suplemento Enfermedad de Gaucher: 4 - 51 • 2015

■ Resonadores cerrados:

Se recomienda la realización de RM corporal total (RMCT) de Cuerpo Entero (Whole Body) en equipos de alto campo magnético (1.5- 3 Tesla) con el objetivo de evaluar la totalidad de la MO. Este método no irradia al paciente y no utiliza contraste endovenoso. El tiempo aproximado para su realización es de 60 minutos.

■ Protocolo sin contraste IV:

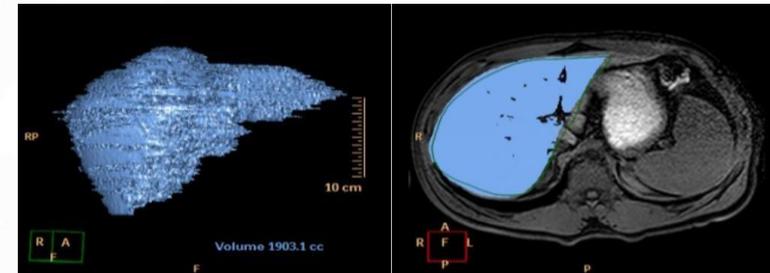
- Coronal SE T1 y Stir (Supresión grasa)
- Sagital en columna entera SE T1 y Stir (Sup. grasa)
- Muslos y CLS FSE T2 (Burden Score)

Secuencias a realizar: SE T1 y STIR en los planos coronales de cuerpo entero y sagital en la totalidad de la columna. Secuencias FSE T2 coronal en ambos fémures involucrando a ambas caderas y cortes sagitales a nivel de la columna lumbar, siguiendo los protocolos de medición semicuantitativa. Esto permite una visualización adecuada de la infiltración de la medula ósea por células de Gaucher y de las alteraciones agudas tales como crisis óseas, osteonecrosis y fracturas entre otras

■ Volumetría: Fast sequences volumetric abdominal (THRIVE). 50 minutos

En caso de no realizar resonancia de cuerpo entero, solicitar resonancia de ambas caderas y fémures completos y columna lumbar o dorsolumbar con iguales secuencias.

Resonancia Magnética de Cuerpo Entero (Whole Body)



PROTOCOLO PARA REALIZAR RM EN PACIENTES PEDIÁTRICOS O CLAUSTRÓFICOS CON EG"

Actualización del consenso argentino de enfermedad de gaucher: grupo argentino para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de gaucher



Drelichman G.; Fernández Escobar N.; Basack N.; Aversa L.; Aguilár G.; Laroué MS.; Watman N.; Boleína M.; Kohan R.; Elena G.; Veber SE.; Dragosky M.; Márquez M.; Felú A.; Sciaccalí G.; Cuello MF.; Fynn A.; Arnar M.; Guelbert NB.; Oliveri B.; Schenone AB.; Reichel P.; Rulz A.; Chato JJ.; Arias A.; Batti J.; Barr D.; Zinne S.; Baccidoni V.; Del Rio E.; Cédola A.; Gatto E.; Echeverry J.; Borchichi S.; Scherer M.; Aggio M.; Kisimovsky L.; Fernández V.; Rozenfeld P.; Soberon B.; Lezcano A.; Núñez G.; Raduel C.; Fernández Sasso D.; Díez B.

Argentina Gaucher Disease Consensus Update: Argentine Group for diagnosis and Treatment of Gaucher Disease

HEMATOLOGÍA • Volumen 19 Suplemento Enfermedad de Gaucher: 4 - 51 • 2015

- Resonadores cerrados (1,5T)
- Sitios:
 - columna lumbar (sagital)
 - ambos fémures (coronal)
 - Niños: ambas tibias (coronal)
- Secuencias:
 - SE T1
 - Stir
 - FSE T2

Resonancia Magnética de Cuerpo Entero (Whole Body)

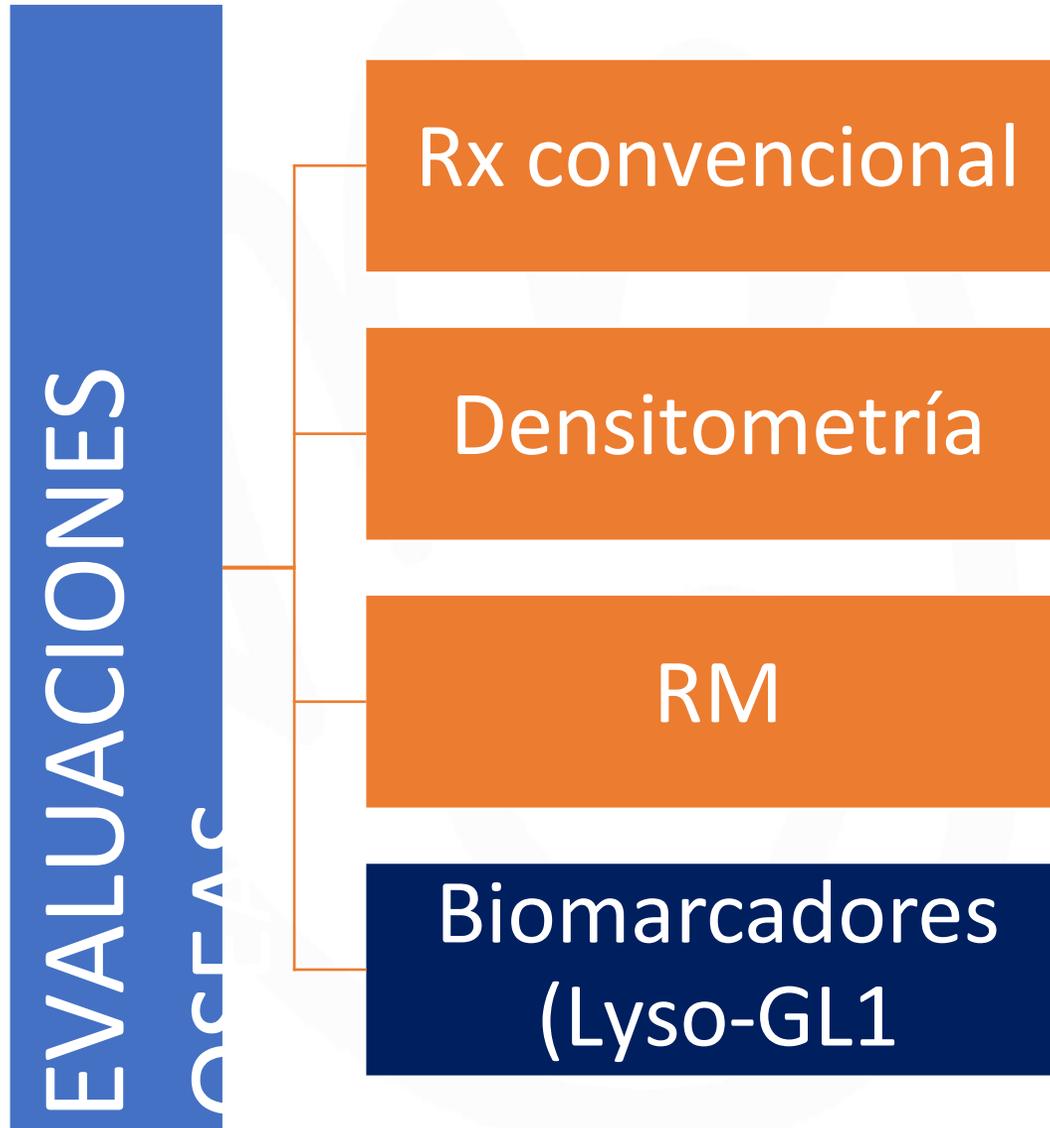


Protocolos reducidos para niños o pacientes con claustrofobia que involucran cortes de ambas caderas y fémures en cortes coronales y columna lumbar sagital en las mismas secuencias T1, T2 y STIR.

En los niños también se obtienen imágenes de ambas tibias debido a su rápida conversión de MO roja a grasa.

En niños no son útiles las escalas de medición cuantitativas de Dusseldorf o el Bone Marrow Burden.

En los niños, además, se obtienen imágenes de ambas tibias debido a su rápida conversión de MO roja a grasa



“Cómo monitorear la salud ósea y la respuesta a la terapia ósea”

- Una de las complicaciones más frecuentes de la EG es la afectación ósea. La enfermedad ósea produce gran discapacidad y morbilidad, afectando la calidad de vida. En la población argentina, la afectación ósea es más frecuente tanto al momento del diagnóstico (50%) como después de un largo seguimiento a pesar de estar en TRS (73%).
- El análisis de biomarcadores es de gran utilidad para colaborar en el diagnóstico, seguimiento e impacto de los tratamientos en la EG.
- **La quitotriosidasa (QUITO)** es un biomarcador clásico ampliamente utilizado. Sin embargo, tiene diferentes limitaciones debido a su variabilidad genética.
- **Lyso-GL1** es un marcador específico de la enfermedad. Se produce por desacetilación de GL-1 por la acetilasa ácida, convirtiéndose en una base más soluble (LISO-GL1) que se libera de los lisosomas al compartimento celular y luego a la circulación, teniendo un papel patogénico en la desregulación inmunológica, inmediata y osteoblástica. disfunción que presenta el GE.

BIOMARCADOR	CARACTERISTICAS
QUITOTRIOSIDASA	<p>Es un biomarcador subrogado, secretado por las células de Gaucher y por los macrófagos activados como respuesta a un estado inflamatorio crónico producido en esta enfermedad¹¹⁴. Está ↑ en pacientes sin tratamiento por lo que puede usarse para monitorizar la enfermedad y tiene cierto valor pronóstico.</p> <p>Su principal inconveniente es que 1/3 de los pacientes pueden presentar una mutación en el gen que la codifica, CHIT1, la mayoría de las veces por una duplicación de 24-bp y que en el 6% de los casos esta mutación se presenta en homocigosis, por lo que en estos casos no es un marcador válido para la enfermedad. Además, no es específica de la EG pudiendo estar aumentada en otras enfermedades lisosomales y no lisosomales (beta-talasemia, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer o leishmaniasis visceral)^{116,117,125-129}.</p>
CCL18/PARC	<p>Es una quimiocina producida por los macrófagos y por las células dendríticas. No es exclusivo de la EG, Es de gran utilidad en los pacientes en los que no se puede utilizar la quitotriosidasa dado que no está sujeta a variaciones genéticas¹²⁴.</p>
Glucosilesfingosina (LISO-GL1).	<p>En la actualidad, es el biomarcador de elección^{134,147,149,150}. Es específico de la EG (sensibilidad y especificidad del 100%), se utiliza en todos los pacientes, fácil de medir, no presenta variabilidad genética, se asocia con la clínica y con la evolución y refleja el grado de afectación de la enfermedad y la respuesta a la terapia. Tiene una gran correlación con el resto de biomarcadores y con otros parámetros como hemoglobina, plaquetas, esplenomegalia y hepatomegalia. Se ha demostrado que es citotóxico para las células neuronales, para los osteoblastos y es responsable de la inflamación metabólica crónica, de la desregulación inmune y la hipergammaglobulinemia, que puede conducir al mieloma múltiple y en EP</p>

“Cómo monitorear la salud ósea y la respuesta a la terapia ósea”

- Desde enero de 2017 hasta diciembre de 2017, se enviaron al Dr. P.K. 417 muestras de suero congeladas de 197 pacientes con EG. Mistry en la Universidad de Yale, New Haven, Estados Unidos. Las muestras se analizaron para 9 biomarcadores diferentes establecidos y exploratorios: Lyso GL-1; GPNMB; CHITO; MIP-1b; C5a; IL-1b; IL-6 y TNF- α . Analizamos biomarcadores en función de la presencia y ausencia de enfermedad ósea.

Nuestros resultados respaldan el uso de Lyso GL1 para monitorear el seguimiento de GE y compromiso esquelético. El aumento de los valores de LYSO-GL-1 está directamente relacionado con la gravedad de las lesiones en el exterior (P = 0,001).

En la cohorte argentina existe una mayor prevalencia de CHIT1 nulo homocigoto (14,5%) y heterocigoto (44,5%), lo que lo hace menos confiable al utilizar este biomarcador. Nuestros resultados respaldan el uso de Lyso GL1 para el seguimiento y la participación esquelética de GD.

Tabla 1: análisis multivariable utilizando la variable dependiente lesiones óseas:

	Error estándar	Wald	p-valor
LGL1	,003	11,855	0,001
Constante	,273	,171	0,679

análisis multivariable utilizando la variable dependiente grupo de riesgo óseo



Tabla 3: CHITO molecular analysis (197 patients)

PATIENTS	%	% LITERATURE
28 Deficient	14.5%	6%
86 Carriers	44.5%	35%
79 Wild type protein	41%	59%

CONCLUSIONES:

- ✓ para decidir la dosis inicial hay que clasificar al paciente por su riesgo. La mayoría son de riesgo alto: los pediátricos (< 18 años) son siempre de alto riesgo. Los adultos, que en general tienen una enfermedad menos agresiva, pueden ser de riesgo alto o bajo.
- ✓ El tratamiento de la EG con TRE tiene dos etapas:
 - 1) Dosificación inicial:** depende del riesgo: 60 U/kg cada 2 semanas en niño y en adultos con riesgo alto o 30-45 U/kg cada 2 semanas en pacientes adultos de bajo riesgo.
 - 2) Dosis de mantenimiento:** luego de varios años en TRE con dosis ajustada al riesgo, peso y logro de las MT pueden disminuir la dosis inicial teniendo en cuenta varias excepciones (pacientes pediátricos, embarazadas, scores óseos con alta infiltración. Lesiones oseas severas agudas o crónicas que no estaban en las evaluaciones diagnosticas).

CONCLUSIONES:

- ✓ Mantenimiento: luego de varios años en TRE con dosis ajustada al riesgo, peso y logro de las MT pueden disminuir la dosis inicial.
- ✓ En pediatría debido al rápido crecimiento y por presentar formas clínicas severas con alta frecuencia de lesiones óseas se desaconseja disminuir la dosis de la TRE aún en aquellos pacientes que logren todas las MT hasta la adultez.
- ✓ Un punto crítico es el logro de la MT ósea: mientras tengan lesiones nuevas (agudas o crónicas) no relacionadas con las lesiones óseas del diagnóstico no se deberá disminuir la dosis de la TRE.
- ✓ La TRE es de por vida. Suspensiones prolongadas del tratamiento producen el regreso de la signo-sintomatología, especialmente en pacientes pediátricos con posibilidad de lesiones irreversibles.
- ✓ No está recomendada la suspensión de la TRE especialmente en poblaciones de alto riesgo.



2ND SUMMIT
RARE
DISEASES
C O P A C

¡GRACIAS!

sanofi