

Revisión

EVALUACIÓN IMAGENOLÓGICA DEL COMPROMISO ÓSEO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Gabriel Aguilar

Médico Especialista en Diagnóstico por Imágenes, Jefe del Área Musculoesquelética,
Centro de Diagnóstico Dr. Enrique Rossi (CDR), Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

Fecha de envío

11/10/2015

Fecha de aprobación

11/11/2015

Palabras clavesEnfermedad de Gaucher
Imágenes radiológicas

La Enfermedad de Gaucher (EG) es la enfermedad de depósito lisosomal más frecuente. La deficiente actividad de la enzima Hidrolasa- β -glucosidasa lleva a la acumulación de glucocerebrósidos principalmente en médula ósea, bazo, hígado y pulmones causando daño celular y disfunción orgánica. El compromiso óseo en la EG es causa importante de discapacidad y reducción de la calidad de vida. El diagnóstico por Imágenes cumple un rol fundamental en la evaluación de la alteración ósea en la EG. La cantidad de hueso evaluada por densitometría ósea, la forma y estructura ósea evaluada por radiología y fundamentalmente la evaluación de la médula ósea por RM, contribuyen a la caracterización del estado del esqueleto y a la evaluación del mismo con el tratamiento instaurado. Haremos una breve revisión imagenológica de los métodos y hallazgos observados en la Enfermedad de Gaucher.

RADIOLOGIC EVALUATION OF OSSEOUS COMPROMISE IN GAUCHER'S DISEASE

ABSTRACT

KeywordsGaucher disease
Radiological imaging

Gaucher disease is the most frequent lisosomal storage disease. It is an inherited and autosomal recessive disorder caused by mutations in the GBA1 gene. The decreased catalytic activity and /or stability of the glucocerebrosidase enzyme cause the accumulation of glucosylceramide in organs rich in monocytes such as spleen, liver bone marrow and lungs causing organ dysfunction and progressive disability. Skeletal manifestations are common even before diagnosis of GD. Radiological evidence of bone disease rang up to 94% of patients in the ICGG registry. Skeletal complications have a high impact on patients' quality of life. Radiological imaging plays a fundamental roll in the evaluation at base line and follow-up of these patients. Three studies must be done to complete this task: simple radiology will give us information on bone structure and deformities, dual X-ray absorptiometry (DXA) in gr/cm^2 bone to determine bone mineral density and finally MR for the evaluation of bone marrow infiltration. The aim of this article is to present a resume of Gaucher images and the correct protocol to apply.

**Autor para
correspondencia**Correo electrónico:
gaguilar@cdrossi.com

(G. Aguilar)

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Gaucher (EG) es la enfermedad de depósito lisosomal más frecuente. Es el resultado de una mutación autosómica recesiva en el gen que codifica la síntesis de la enzima Hidrolasa- β -glucosidasa. La deficiente actividad de la enzima lleva

a la acumulación de glucosilceramida en los lisosomas del sistema monocito macrófago (Células de Gaucher) produciendo acumulación de glucocerebrósidos principalmente en médula ósea, bazo, hígado y pulmones causando daño celular y disfunción orgánica¹. En las

formas neurológicas se produce acumulación en el sistema nervioso central. La enfermedad es de presentación crónica con afectación multisistémica. Los síntomas más frecuentemente encontrados al diagnóstico son citopenias periféricas, visceromegalias y distintos grados de enfermedad ósea.

El compromiso óseo en la Enfermedad de Gaucher es causa importante de discapacidad y reducción de la calidad de vida.

La médula ósea (MO) es infiltrada por las células de Gaucher con predilección por la columna, la pelvis y en particular la región diafisaria de los fémures, tibias y húmeros. La acumulación del glucocerebrósido induce la activación de los macrófagos que promueven procesos inflamatorios. La liberación de factores inflamatorios por las células de Gaucher podría interferir en la actividad de las células óseas tanto de la progenie osteoclástica como osteoblástica. También se postula que la infiltración por las células de Gaucher en la MO aumenta la presión intraósea y ocasiona edema doloroso e isquemia, pudiendo ser una de las causas de los infartos y crisis óseas².

El Diagnóstico por Imágenes es fundamental para la evaluación de la alteración ósea en la EG. Disponemos de tres métodos básicos: la Radiología (RX), la Densitometría Osea (DO) y la Resonancia Magnética (RM). Los mismos son los pilares fundamentales en la evaluación imagenológica del esqueleto. Cada uno de

ellos aporta información necesaria y complementaria entre sí^(3,4).

La DO medida por DXA nos da información de la Densidad Mineral Ósea, o sea de la cantidad de hueso que tiene el paciente, permitiendo diagnosticar la presencia de osteopenia u osteoporosis. Nos da un valor objetivo y exacto de la cantidad de hueso en gramos por centímetro cuadrado. No da información acerca de la calidad ósea. Por eso combinamos la DO con RX y RM para tener información completa de las características del esqueleto⁵.

La Radiología muestra la forma y estructura del hueso además de sus relaciones articulares. Es un método simple, rápido y de fácil acceso. El hueso se afecta de manera secundaria a la afectación de la médula ósea. Por eso los cambios son tardíos. Sin embargo nos permite saber de manera rápida la historia de la enfermedad y la gravedad del compromiso óseo, evaluar la presencia de fracturas, infartos, necrosis avascular, compromiso articular y grado de remodelación ósea. Secundariamente y de manera menos precisa también podemos evaluar la densidad mineral ósea (Fig. 2 y 3).

La evaluación de la infiltración de la médula ósea en la Enfermedad de Gaucher se realiza adecuadamente con Resonancia Magnética (RM)^{6,7,8}. La RM es el método de elección para la evaluación de la MO (gold standard). En la EG, la MO se encuentra afectada por

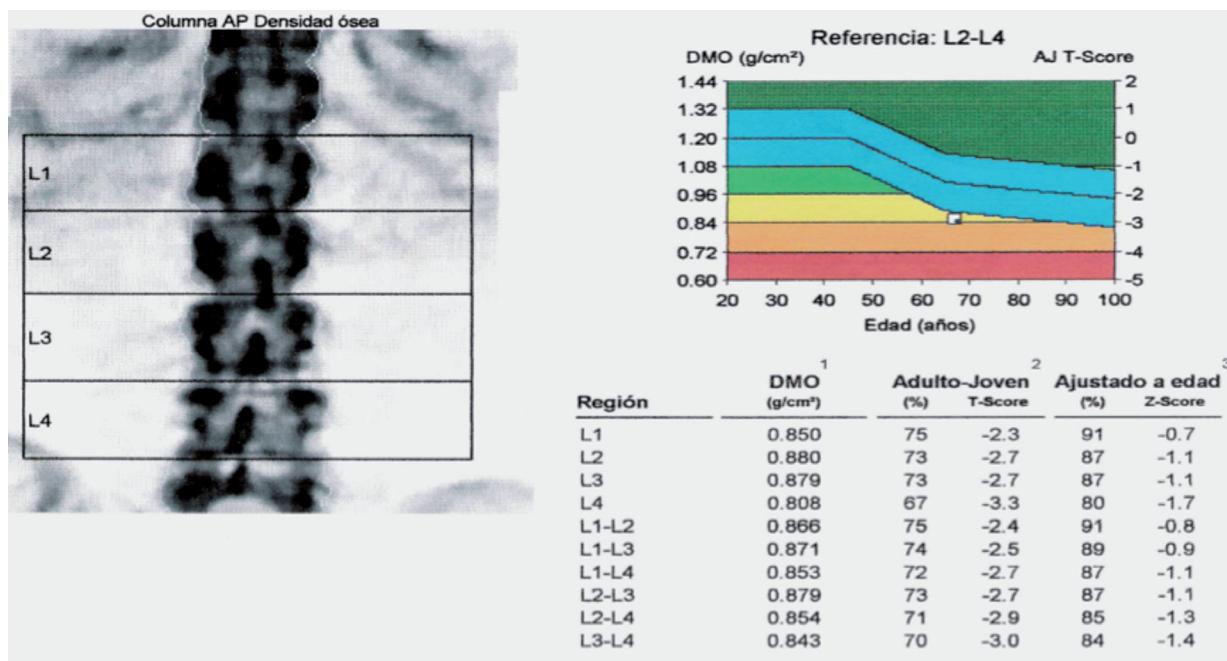


Figura 1 DO de columna lumbar en paciente femenino con EG de 67 años con un T score L1-L4 de -2,7 en rango de osteoporosis.

la expansión del sistema reticuloendotelial a partir de células de Gaucher. Este reemplazo se evalúa adecuadamente con RM, no teniendo franca representación en radiología convencional o tomografía computada. La RM discrimina adecuadamente entre medula ósea normal amarilla (grasa) o roja (células hematopoyéticas). Esta MO tiene una señal habitual determinada en las diferentes secuencias utilizadas para la evaluación del esqueleto. Al verse afectada por la EG, la señal de la MO se modifica con un patrón característico de la enfermedad (infiltración o sustitución del componente habitual de la MO). Asimismo pueden evaluarse las complicaciones tanto agudas como crónicas y también observar cambios evolutivos de las mismas. Se pueden realizar evaluaciones semicuantitativas del grado de infiltración según diferentes protocolos y de esta manera monitorear la evolución de la infiltración medular frente al inicio de la terapia o la evolución natural de la enfermedad.



Figura 2 RX de ambos fémures en proyección de frente con alteración en la remodelación ósea en Frasco de Erlenmeyer. Alteración de la estructura ósea con áreas osteocondensantes que alternan con áreas radiolúcidas por infartos óseos metáfisis diafisarios.



Figura 3 Radiografía de pelvis frente. Cambios evolutivos de necrosis avascular en ambas cabezas femorales, con modificaciones displásicas y degenerativas.



Figura 4 RMCT de pacientes diferentes. Secuencias T1 en A y secuencia Stir en B. La combinación de ambas secuencias muestra adecuadamente las características de la MO.



Figura 5 RM coronal FSET2 demostrando infiltración de la médula ósea por EG la cual es hipointensa (flecha) en secuencias T2 con respecto a la MO amarilla normal. Infartos óseos.

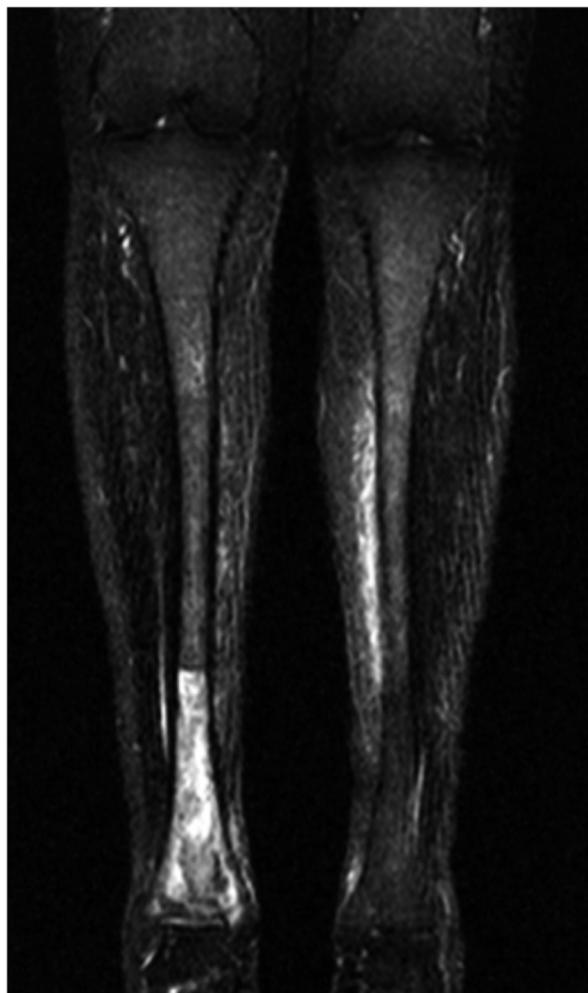


Figura 7 Secuencia Stir de ambas piernas coronal. Paciente con EG y dolor óseo en pierna derecha demostrando evolución de infarto óseo agudo en el extremo distal de la tibia con edema óseo (flecha).

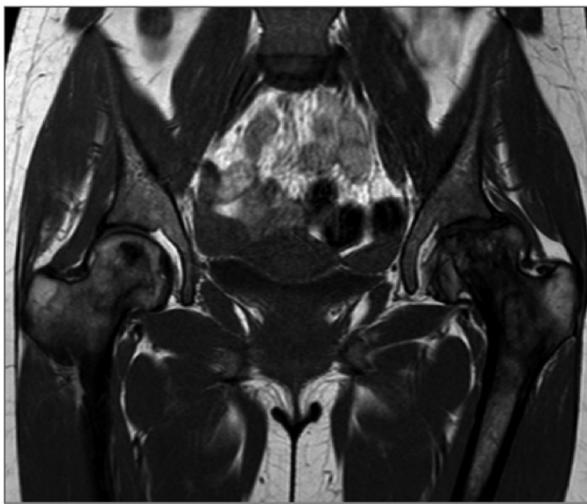


Figura 6 Secuencias SET1 coronal de ambas caderas. Paciente con EG y necrosis avascular bilateral grado 2 de Ficat derecha y grado 4 de Ficat izquierda con cambios degenerativos.

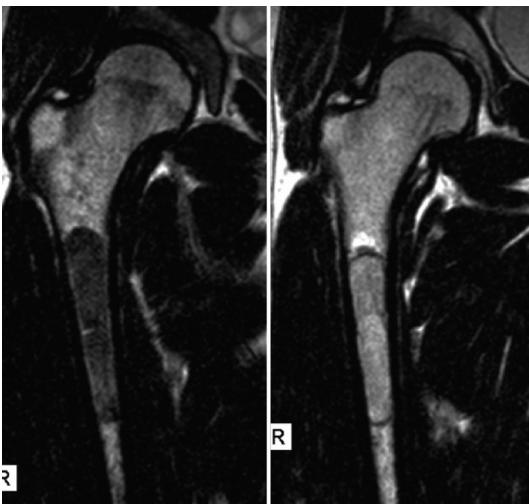


Figura 8 Secuencias FSE T2 coronal del sector proximal del fémur derecho. Se observa aclaramiento de médula ósea y depósito focal de células de Gaucher en la RM realizada en el control a dos años de la RM inicial ante el tratamiento con Imiglucerasa. La señal de la MO en el segundo año presenta mayor intensidad de señal como respuesta a la terapia efectiva de reemplazo enzimático.

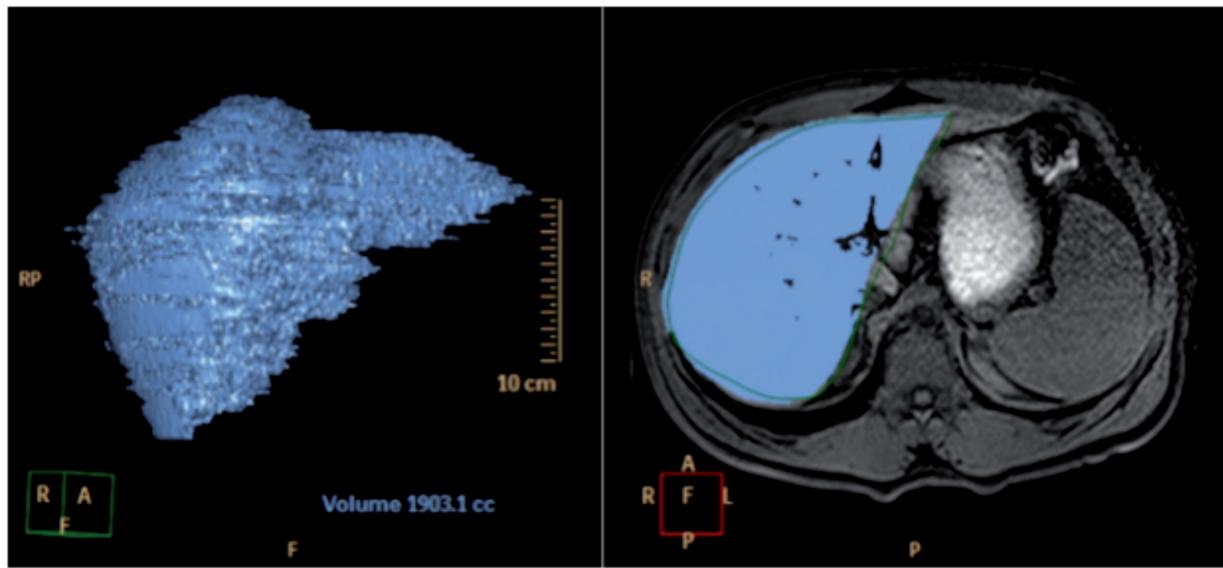


Figura 9 Secuencia Thrive para la evaluación del volumen del hígado y bazo (T1 GRE 3D fat sat).

Para la evaluación de la médula ósea utilizamos Resonancia Magnética Corporal Total (Whole Body) en equipos de alto campo (1,5 o 3 Tesla). Las secuencias utilizadas son SE T1 y Stir en cuerpo entero y columna y FSE T2 de fémures. No utilizamos contraste endovenoso (Fig.4).

La combinación de secuencias SE T1 y Stir permite una exacta valoración de la médula ósea. El reemplazo de la médula ósea habitual por células de Gaucher (hipointenso) se ve reflejado claramente en las secuencias T1 y T2 sin saturación de grasa gracias a su calidad anatómica y alto contraste con la grasa hiperintensa normal de la MO grasa o amarilla. En secuencias SE T1 comprobamos el grado de infiltración, tipo de infiltración (homogéneo o heterogéneo) y el daño estructural óseo. En secuencias STIR se evalúa también la infiltración de la MO y pero principalmente y gracias a su gran sensibilidad al edema óseo (hipointenso en Stir) se evalúa la presencia de lesiones agudas, destacándose las crisis óseas, los infartos, la necrosis avascular y las fracturas (Fig. 5).

Las lesiones óseas en la EG se clasifican en reversibles a la terapia de reemplazo enzimático (TRE) como la infiltración medular y la alteración en frasco de Erlenmeyer especialmente en la edad pediátrica y lesiones óseas irreversibles a la TRE: necrosis ósea avascular e infarto medular. La deformación en matraz de Erlenmeyer en un paciente en edad adulta debe ser considerada como lesión ósea irreversible (Fig. 6).

La evaluación de la enfermedad ósea es necesaria tanto al diagnóstico como en el seguimiento del pacien-

te por lo menos una vez al año o frente a sintomatología aguda (dolor óseo-crisis óseo)^{9,10} (Fig. 7 y 8).

Para evaluar el volumen del hígado y bazo, utilizamos secuencias volumétricas rápidas con software volumétrico específico² (Fig. 9).

CONCLUSIÓN

El Diagnóstico por Imágenes cumple un rol fundamental en la evaluación de la alteración ósea en la enfermedad de Gaucher. Tanto la DO, como la Rx y la RM son estudios que aportan información de suma importancia que es complementaria entre sí no anulándose mutuamente. Estos estudios contribuyen al diagnóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento de reemplazo enzimático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jmoudiak M, Beutler E; Grabowski GA, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol.* 2005;129(2):178-88.
2. Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr.* 2010;160/23-24: 609-624.
3. Roca Espiau M. Aspectos óseos de la enfermedad de Gaucher. *Med Clin. (Barc)*; 2011;137(1):23-31.
4. Marcucci G, Zimran A, Bembi B, Kanis J, Reginster J. Gaucher Disease and Bone Manifestations. *Calcif Tissue Int.* 2014; 95:477-494.
5. Leib ES, Lewiecki M, Binkley N, Hamdy R. Positions of the International Society for Clinical Densitometry. Official. *J Clin Dens.* 2004;7:1-5.

6. Ludger W. Poll , Cox ML , Godehardt E, Steinhof V, Vom Dahl S. Whole body MRI in type I Gaucher patients: Evaluation of skeletal involvement. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2011; 46:53–59.
7. Laudermann K, Moos L, Mengel KE, Lollert A, Reinke J, Brixius-Huth M, Wagner D, Düber C, Staatz G. Evaluation of Bone Marrow Infiltration in Non-Neuropathic Gaucher Disease Patients with Use of Whole-Body MRI –A Retrospective Data Analysis. *Fortschr Röntgenstr*. 2015;187(12):1093-1098.
8. Poll L.W, Willers R, Häussinger D, Mödder U, Vom Dahl S. *Fortschr Röntgenstr*. 2010;182: 979–985.
9. Maas T, Hangartner G, Mariani K, McHugh S, Moore G, A, Grabowski P, Kaplan A, Vellodi J, Yee L, Steinbach. Recommendations for the assessment and monitoring of skeletal manifestations in children with Gaucher disease. *Skeletal Radiol*. 2008;37:185–188.
10. Giuffrida G, Cappellini MD, Carubbi F, Di Rocco M, Lolascon G. Management of Bone Disease in Gaucher Disease Type 1: Clinical Practice. *Adv Ther*. 2014;31:1197–1212.