

Artículo de revisión

Manifestaciones óseas en enfermedad de Gaucher entre pacientes mexicanos

Blass-Jaimes P*

Unidad Médica de Alta Especialidad,
 «Magdalena de las Salinas» del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

RESUMEN. La enfermedad de Gaucher (EG) es la más común entre las enfermedades por depósito lisosomal (EDL) definidas a la fecha. Posee una tasa de incidencia bastante baja a nivel mundial, pero su perfil de afectación orgánica es perturbador ya que se traduce en una morbitmortalidad importante, así como en elevados costos de atención y pobre calidad de vida. Es una patología genética recesiva y autosómica asociada con la insuficiencia de la enzima glucocerebrosidasa. El depósito de sustrato produce deterioro orgánico considerable en esqueleto, hígado, riñones, pulmones, bazo, cerebro y médula ósea. Este informe presenta varios casos clínicos de pacientes mexicanos, caracterizados por el daño óseo con el objetivo de difundir los hallazgos y evoluciones típicas de la enfermedad entre los ortopedistas. Se discuten las particularidades de los pacientes, así como su respuesta al tratamiento con terapia de reemplazo enzimático (TRE) y los resultados en su seguimiento clínico, con los recursos terapéuticos actualizados.

Palabras clave: enfermedades por almacenamiento lisosomal, hueso, tratamiento, enzimas, México.

ABSTRACT. Gaucher's disease (GD) is the most common of the lysosomal storage diseases (LSDs) that have been defined so far. Its incidence rate is quite low, but its organ involvement profile is disrupting as it results in a considerable morbidity and mortality rate, as well as in high health care costs and poor quality of life. It is a recessive and autosomal genetic disease associated with the insufficiency of the enzyme glucocerebrosidase. The storage of the substrate produces considerable organ deterioration in the skeleton, liver, kidneys, lungs, spleen, brain and bone marrow. This report presents several clinical cases of Mexican patients characterized by bone damage with the purpose of disseminating among orthopedic surgeons the typical findings and course of the disease. The particularities of the patients are discussed, as well as their response to enzyme replacement therapy (ERT) and the results of their clinical follow-up with the latest therapeutic resources.

Key words: lysosomal storage diseases, bone, therapy, enzymes, Mexico.

Nivel de evidencia: IV (Act Ortop Mex, 2010)

* Cirugía Ortopédica. Unidad Médica de Alta Especialidad, «Magdalena de las Salinas» del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Dirección para correspondencia:

Dr. Paul Blass Jaimes,
 Hospital San Ángel Inn Chapultepec.
 Av. Chapultepec 489, 2º piso, consultorio Núm. 210. Colonia Juárez. C.P. 06600, México, Distrito Federal,
 Teléfono: 1162-0200, extensión 2230.
 Móvil: 044 55 91 99 93 71
 E-mail: paul_blass@yahoo.com.mx

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actaortopedia>

Introducción

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) conforman un grupo de entidades con una tasa de incidencia bastante baja, pero con un perfil de afectación orgánica significativo, lo cual las convierte en un problema de salud con tasas de morbitmortalidad importantes, que menoscaba significativamente la calidad de vida de los pacientes y requiere de gastos considerables para su tratamiento adecuado. La Enfermedad de Gaucher (EG) es la EDL más frecuente entre las 41 existentes (aspartiglicosaminuria, leucodistrofia metacromática, mucopolisacaridosis, cistinosis, enfermedades o síndromes de Pompe, Tay Sachs, Niemann-Pick, Wolman, Fabry y otros), caracterizados todos por deficiencia de una proteína o enzima lisosomal.

La EG fue descrita originalmente por Phillip Charles Ernst Gaucher en 1882, en una paciente de 32 años. Pasó-

Tabla 1. Clasificación de la Enfermedad de Gaucher.^{1,2}

Aspectos clínicos	Tipo 1 no neuropático	Tipo 2 neuropático agudo	Tipo 3 neuropático subagudo
Inicio	Infancia/adulvez	Primera infancia	Infancia
Hepatoesplenomegalia	+ a +++	+	+ a +++
Hiperesplenismo	+ a +++	+	+++
Crisis ósea/fracturas	- a +++	-	++ a +++
Compromiso neurológico	-	+++	++
Sobrevida (años)	6-80	< 2	20-40
Etnia	Penética (judíos Askenazi)	Penética	Penética (polacos, suecos, árabes)
Frecuencia	1/40,000 a 1/60,000	< 1/100,000	< 1/100,000

Adaptada de Grabowski GA et al. *Eur J Pediatr.* 2004; 163(2):58-66. Beutler E, Grabowski G. Gaucher Disease. In: Scriver CR, Baudet AL, Sly WS and Valle D (Eds). *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th ed. Vol III, McGraw-Hill, New York, 2001: 3635. (Consenso para el Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de la Enfermedad de Gaucher No Neuropática en la República Argentina)

rían casi ochenta años, hasta que, en 1965, Brady dilucidara sus bases bioquímicas y se le clasificara en tres formas: 1) tipo no neuropático [tipo I]; 2) tipo neuropático agudo [tipo II] y 3) tipo neuropático subagudo [tipo III]. Esta clasificación sintética permite un parámetro clínico general, pero muy útil, ya que las EDL se registran en un amplio y complejo espectro de fenotipos (*Tabla 1*).^{1,2}

Esta patología congénita es el resultado de una deficiencia de la enzima beta glucosidasa ácida (β -GA) que da lugar a la acumulación del esfingolípido, glucosilceramida en los macrófagos y a su vez a una afectación sistémica heterogénea. El daño en el tejido óseo forma parte medular de ella y tema de este artículo, ya que también involucra compromiso del Sistema Nervioso Central (SNC).³

La mayoría de los pacientes cursa con EG de tipo I (no neuropático) y las manifestaciones sintomáticas varían considerablemente. La EG de tipo I no suele comprometer al SNC y en ~50% de los pacientes se realiza diagnóstico infantil. En lo que respecta al nivel óseo, se registran problemas que van desde la osteopenia y el dolor hasta fracturas en terreno patológico, osteonecrosis y discapacidad a largo plazo.⁴ La EG de tipo II o neuropática aguda es la forma más severa y la EG de tipo III neuropática subaguda o de tipo juvenil es una variante intermedia entre los tipos I y II.⁵

Enfermedad de Gaucher en México

En nuestro país, los primeros registros se establecieron desde 1966 en el Centro Médico Nacional «La Raza» del IMSS por los hematólogos y los genetistas. Despues en 1991, se conformó el primer equipo multidisciplinario para su manejo y dado que el número de casos incrementaba, para 2005 se realizó el Primer Consenso Nacional sobre Manejo de las Enfermedades de Depósito Lisosomal en el estado de Querétaro. En esa ocasión, se realizó un censo general y se descubrió que los pacientes con EG residían en Sinaloa, Nuevo León, Michoacán, Morelos, Jalisco, Puebla, Baja California Sur, Coahuila y Ciudad de México, así como la incidencia de EG en siete instancias de salud. Se encontró un total de 68 casos, de los cuales 52 correspondían al IMSS, institución que trató a 75% de ellos⁶ (*Tabla 2*).

Tabla 2. Estadísticas del Primer Consenso Nacional de Enfermedad de Gaucher (Juriquia, Querétaro, 2005).

Institución	Tratados	Sin Tratar	Total
IMSS	39	13	52
ISSSTE	4	1	5
PEMEX	1	1	2
SSA	0	7	7
SEDENA	0	1	1
Estatales	0	0	0
Seguro Popular	0	1	1
Total	44	24	68

En 2006, un centro de alta especialidad en tratamiento de enfermedades de depósito lisosomal inició actividades en el CMN «La Raza» del IMSS. Dos años más tarde, el registro de dicho hospital encontró que la EG de tipo I comprende 90% de los casos, mientras que los tipos II y III afectan al 1 y 2%, respectivamente. Respecto a la distribución por género se sabe que la EG afecta a más del doble de pacientes del género femenino, dos ejemplos claros de ello es que en la Ciudad de Monterrey hubo diez casos; seis femeninos y cuatro masculinos; mientras que de los siete casos registrados en la Ciudad de México, seis eran femeninos y uno masculino.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de EG se establece ante insuficiencia en la actividad de la enzima beta glucosa ácida o β -GA (EC 3.2.1.45). Asimismo, la presencia de células de Gaucher en biopsias de hígado, ganglio y médula ósea ayudan a conformar el diagnóstico, pero no son mejores que la determinación de niveles enzimáticos. Con todo, gracias a un trabajo de investigación realizado en Argentina (2002), se cuenta con el uso de gotas de sangre seca en papel de filtro⁷ como una nueva alternativa para el conteo enzimático, que permite el envío de muestras, diagnóstico retrospectivo y estrategias de tipo poblacional. Así, el diagnóstico debe confirmarse en conteo de leucocitos y no debe olvidarse que los niveles de actividad enzimá-

tica entre sujetos heterocigotos pueden superponerse con los normales, por lo que, entre éstos, la determinación enzimática con sangre seca en papel puede no ser el método idóneo. Igualmente, resulta indispensable asegurarse del nivel de actividad de glucocerebrosidasa para iniciar el tratamiento con la terapia de reemplazo enzimático (TRE).¹

El gen de la enzima glucocerebrosidasa es un factor genético determinante de EG ya que se halla en el cromosoma 1q2.1 y presenta 11 exones. Se han identificado 196 mutaciones, de ellas siete son las más frecuentes. Dentro de la población judía askenazi, la frecuencia de portadores es aproximadamente de 1/14, con 4 mutaciones que dan cuenta de alrededor de 90% de las alteraciones: N370S, 84GG, L444P e IVS2+1.⁷ Entre no judíos, las mutaciones más comunes son N370S, L444P, D409H, R463C e IVS2+1.¹ El hecho de detectar un solo alelo N370S excluye el compromiso neurológico, mientras que el genotipo L444P/L444P señala riesgo alto para enfermedad neuropática. De ahí la pertinencia de realizar exámenes moleculares que señalen la presencia o no de la mutación de los alelos de mayor riesgo, es decir de la diáada L444P/L444P y N370S/-, a pesar de que de este último no ha sido identificado el otro alelo.⁸ La quitotriosidasa de macrófagos activados y su actividad es elevada en pacientes con EG. Por eso es el indicador más sensible de cambios en la enfermedad, por lo cual se prefiere y recomienda.⁹

De acuerdo con los casos registrados, se sabe que la efectividad de los estudios de imagenología es variable y que se prefiere la sensibilidad de 100% de la resonancia magnética, al 40% de los rayos X. A pesar de ello, los altos costos de la resonancia en numerosas ocasiones orillan a médicos y pacientes a optar por la serie ósea de rayos X, ya que es más barata, se encuentra más disponible y permite costear la terapia de reemplazo enzimático.

Tanto la resonancia magnética como la serie ósea ayudan a determinar la etapa de evolución de EG y a conformar el diagnóstico. Aunque el criterio de diagnóstico radiológico más usado ha sido el propuesto por Herman y colaboradores –osteoporosis difusa, osteólisis, destrucción y colapso– (1986),¹⁰ la evidencia mexicana, obtenida de los casos estudiados por el autor de este documento es suficiente para proponer la siguiente clasificación nacional (*Tabla 3*).

Tabla 3. Clasificación nacional, modificada por el Dr. Paul Blass Jaimes en 2005, IMSS.

Estadio I	Infiltrado medular
Estadio II	Osteopenia
Estadio III	Osteoporosis
Estadio IV	Zonas líticas en canal medular y zonas de microinfartos
Estadio V	Necrosis avascular femoral y humeral, macroinfarto óseo en tercio distal de fémur
Estadio VI	Fracturas en terreno patológico (columna vertebral y huesos largos)

Terapia de reemplazo enzimático (TRE)

La TRE se administra con autorización de la FDA desde 1991 y ha modificado el fenotipo de la enfermedad; sin embargo, por tratarse de un padecimiento muy complejo con gran heterogeneidad entre los pacientes –inclusive en hermanos con el mismo genotipo– la respuesta ante la TRE varía. Sus principales objetivos son eliminar las crisis óseas; prevenir y retrasar la osteopenia y la osteoporosis; prevenir y disminuir las fracturas en terreno patológico y normalizar los percentiles de crecimiento en los niños.¹¹ Entonces, dado que el diagnóstico en las primeras décadas de vida sugiere severidad y progresión rápida y que los pacientes con EG tienen riesgo alto de condiciones irreversibles –en especial esqueléticas–,⁴ la intervención terapéutica temprana con TRE puede evitar la aparición de complicaciones y recuperar las funciones deficientes a dosis adecuadas –administración continua cada 15 días– y bajo supervisión médico-hospitalaria. Con todo, es imprescindible recordar que al suspender la administración de esta terapia, su efectividad es nula.

Fisiopatología ósea

A nivel óseo, la EG inicia desde la médula ósea, sitio donde se observaron las primeras células de Gaucher. Su aparición incrementa la presión mecánica intramedular, como evento que inicia el desarrollo ulterior de la secuencia de liberación de enzimas, edema, isquemias, infartos óseos y fracturas en terreno patológico. En la formación de hueso participan varios factores sistémicos sobre los osteoblastos y osteoclastos (corticosteroides, hormona paratiroides, prostaglandinas, citocinas, factor de crecimiento mediado por plaquetas), que al ser afectados por la EG, promueven remodelación ósea asociada a función osteoclástica anormal e infartos óseos.

En la casuística de pacientes mexicanos, el hueso a nivel femoral y de la columna vertebral (60 y 30%, respectivamente) son los más afectados con sólo 5% para húmero, 3% para tibia y 2% para manos y cráneo. La extensión del daño óseo asociado con EG depende de factores como el tipo de EG (I, II, III), perfil genético (1Q21), fenotipo/genotipo (N370S-L444P/L444P), tiempo de evolución previa al diagnóstico, que el paciente sea esplenectomizado o no y por último, la TRE y la dosificación y seguimiento.

Igualmente, en los casos mexicanos se observaron algunas variantes óseas comunes en pacientes con Gaucher en México, a saber:

- Cráneo: microinfiltado con cambios de densidad en corticales en más de 60% de los pacientes.
- Tórax en tonel: sólo en pacientes pediátricos y adolescentes: de 7 a 15 años con xifosis y escoliosis congénita.
- Manos: datos de osteoporosis con huesos osteopénicos-trabeculados y zonas líticas en los metacarpianos y falanges.

Informe de casos clínicos

Los informes de casos clínicos de EG frecuentemente son heterogéneos, tanto en sus manifestaciones clínicas, como en el procedimiento diagnóstico y el tratamiento, aunque en algunas series, como ésta, parecen ser muy similares en evolución. No todos los pacientes tienen la fortuna de ser diagnosticados y derivados oportunamente a los centros de tercer nivel o especializados en ortopedia. En estos centros hospitalarios se cuenta, como en el caso de este informe, con una casuística heterogénea porque la información desde el diagnóstico no es uniforme ni abundante en la gran mayoría de los casos. El análisis de los siguientes casos clínicos pretende mostrar el tipo de manejo clínico de las características de cada caso, con lo cual se demostrará el desarrollo del padecimiento y su marcada afectación a nivel óseo, así como su manejo clínico y tratamiento con TRE.

Comentarios sobre los casos clínicos

La recuperación de estos casos clínicos a menudo muestra una vigilancia deficiente a largo plazo de estos pacientes en el medio nacional. De los diez casos clínicos que aquí se comentan, sólo se tiene consignada objetivamente la fecha de inicio del manejo de la EG en uno de los casos (10%), mientras que de los demás se desconoce la fecha de diagnóstico. Se trata de una población compuesta por personas de la ciudad de Monterrey y Nuevo León (50%), mientras que el otro 50% corresponde a pacientes del Distrito Federal.

Edad y otras características (TRE)

La mediana de edad fue consignada en 9 de los 10 pacientes (sólo 26.6 años) ya que la gran mayoría de los pacientes (> 70%) se encuentran en la segunda década de la vida. Se incluyó a un paciente con 15 años y a otro de 52 años, quien nunca recibió TRE y aunque se presentó con cráneo normal, también mostró un deterioro óseo muy avanzado, con osteopenia generalizada, necrosis avascular, osteoporosis del tercio proximal del húmero, infiltrado medular; tercio distal con deformidad de matraz de Erlenmeyer, con presencia de zona de infarto óseo y un gaucheroma que ha roto la cortical posteromedial del fémur. Ese paciente es, sin duda, una muestra del deterioro que se registra, hacia la quinta década de la vida, cuando no se administra TRE entre pacientes con EG. En esta serie, la TRE fue suministrada a 9 de los 10 pacientes y siempre se usó el mismo fármaco (Cerezyme, Genzyme®), aunque en ocasiones se administró en dosis bajas. El fármaco empleado en todos los pacientes bajo tratamiento activo en esta revisión fue enzima imiglucerasa (± 10 U/kg c/2 semanas).

Diagnósticos registrados

Los diagnósticos consignados de estos pacientes fueron para enfermedad de Gaucher; si bien, se registró un par de

pacientes como portadores de la EG y sólo dos genotipos implicados, N370SS/L444P y N370SS. En algunos casos, al asentarse el diagnóstico se detallan determinadas características de los pacientes y en el período en que se les han vigilado y tratado sus complicaciones óseas. En éstos se consignó también la sintomatología informada en las crisis óseas (artralgias, coxalgia, gonalgias, etc.). Veamos ahora datos básicos de esta serie de pacientes mexicanos:

- Frecuencia por género: femenino 70%/masculino 30%.
- Hallazgos en cráneo: densidad ósea en la región tecal con imagen en «sal y pimienta» en 50% de los pacientes con el resto presentando cráneo sin cambios.
- Hallazgos en cadera: necrosis avascular lateral y bilateral (50%); epifisiolistesis lateral y bilateral (20%); coxa vara (30%).
- Hallazgos en fémur: osteopenia y deformidad en el tercio distal tipo Matraz de Erlenmeyer en un 90%; osteoporosis (70%); infarto óseo (30%), gaucheroma con rotura de cortical (10%), infiltrado medular (10%).
- Hallazgos en columna: osteopenia (60%), apófisis transversa/fracturas en terreno patológico (20%).
- Hallazgos en húmero: osteopenia generalizada (100%); microinfartos (30%); engrosamiento de trabéculas (10%), osteoporosis (40%).
- Hallazgos en mano: osteopenia (100%), osteopenia generalizada (40%), afectación trabecular en metacarpianos (80%) y microinfartos (40%).
- Hallazgos en tibia y peroné: osteopenia (100%), osteoporosis (100%), esclerosis subcondral (30%), microinfartos óseos (20%), infiltrado medular (30%).

Comentarios y sinopsis de los casos

Caso 1

Paciente femenino de 26 años con genotipo no consignado, tratada con TRE en dosis bajas. Cursa crisis óseas dos o tres veces por año. Cráneo con densidad ósea en región tecal con imagen en «sal y pimienta» (*Figura 1*), así como la constelación de síntomas señalados arriba. Se le identifica como paciente de EG con daño óseo severo y estadio V de la clasificación nacional. Se recomienda incremento de dosis con lo cual se busca revertir los problemas hematológicos. La dosis se eleva a 120 unidades. En la imagen de resonancia magnética no se observa actividad infiltrativa medular (*Figura 1*).

Caso 2

Paciente masculino de 15 años de edad con genotipo desconocido y diagnóstico de EG tipo I. Portador de prótesis de cadera derecha no cementada (*Figura 2*) por necrosis avascular. A nivel de tibia y peroné existe ensanchamiento medular, con deformidad de los bordes óseos a nivel metafisiario. Se trata de un paciente con estadio V.

El médico tratante manejó sostenimiento de TRE a 90 u/kg de peso (*Figura 2*).

Caso 3

Paciente femenino de 20 años de edad con diagnóstico de EG tipo I. Recibe imiglucerasa. Refiere dolor óseo tipo crisis más o menos 2 veces al año con discapacidad para el movimiento. El cráneo también registra cambios de densidad ósea de tipo «sal y pimienta». Como el resto de los pacientes, presenta afectación ósea grave a nivel de manos (*Figura 3*), incluyendo microinfartos óseos y trabéculas engrosadas. En cadera exhibe necrosis avascular femoral derecha y coxa vara. También cursa con tercio distal en forma de matraz de Erlenmeyer a nivel del fémur –al igual que 100% de los pacientes–. Se le clasifica también en estadio V. Se le mantiene con 90 unidades de TRE por kilogramo de peso. Evoluciona con necrosis avascular femoral con daño irreversible (*Figura 3*).



Figura 1. Cambios de densidad ósea en «sal y pimienta».

Caso 4

Paciente femenino de 24 años de edad con genotipo desconocido. Se reporta con cráneo normal. Tratamiento con imiglucerasa como TRE. A nivel de fémur existe microinfiltación y las características señaladas en la mayoría. El médico tratante le mantiene con 90 u/kg de peso de imiglucerasa. Presenta lesión de coxa vara del lado derecho (*Figura 4*).

Caso 5

Paciente femenina de 27 años, portadora de lesión ósea por EG estadio V. Candidata para artroplastía total de cadera derecha no cementada. Recibe TRE con imiglucerasa. El cráneo es normal. Existe microinfiltrado en húmero. Presenta osteopenia, engrosamiento trabecular predominante en metacarpianos en forma bilateral. Deformidad de tipo coxa



Figura 3. Afectación ósea en manos, condición poco común en los casos informados en la literatura mundial.



Figura 2. Prótesis no cementada de cadera derecha por necrosis avascular.



Figura 4. Coxa vara derecha.

vara derecha. Fémur, como en todos los pacientes con osteoporosis y deformidad de Matraz de Erlenmeyer (*Figura 5*), lo que se considera un mal pronóstico para la función a corto plazo. Existen zonas de infarto óseo en tercio distal de fémur, así como tendencia a gauchoma. Debe continuar con infusiones sin interrumpir en dosis mínimas de 90 u/kg (*Figura 5*).

Caso 6

Paciente femenino con 24 años de edad con genotipo N370SS/L444P. Recibe TRE con imiglucerasa para diagnóstico de EG de tipo I. Presenta crisis sintomática una vez al año con artralgias, coxalgia y gonalgias. Cráneo con proceso infiltrativo en «sal y pimienta». Ambas caderas con deformidad ósea de las cabezas femorales con presencia de necrosis avascular. Infiltrado medular, osteopenia, osteoporosis con presencia de zonas de microinfartos en región distal, cambios de densidad ósea por infartos óseos y escler-

rosis subcondral de tobillos (*Figura 6*), lo que la ubica con un pronóstico pobre para la función a corto plazo. Zonas de infarto óseo en tercio distal de fémur y tendencia a realizar gauchoma. Debe continuar con infusiones sin interrumpir a dosis mínimas de 90 u/kg.

Caso 7

Paciente femenina de 20 años con daño óseo mínimo (lesiones de tipo II). Ha recibido tratamiento con TRE y cursado con osteopenia como el síntoma dominante. Se trata de la paciente menos afectada del grupo, con cráneo normal y sin deformaciones irreversibles. Tiene un pronóstico muy bueno bajo la administración de TRE en dosis estándar (*Figura 7a y b*).

Caso 8

Paciente femenino de 28 años de edad y genotipo N370SS/L444P. La paciente recibe TRE con imiglucerasa.

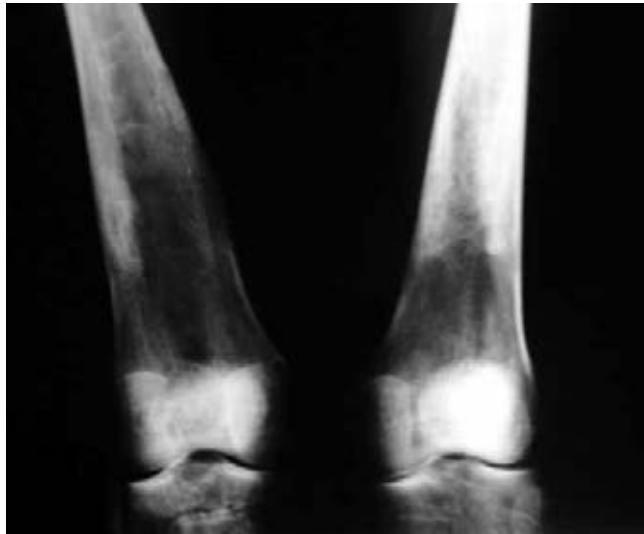


Figura 5. Deformidad de matraz de Erlenmeyer bilateral con zonas de microinfarto óseo.



Figura 6. Cambios de densidad distal de tibia con zonas de microinfarto óseo.



Figura 7a. Coxa vara bilateral sin necrosis avascular. **b.** Deformidad de matraz de Erlenmeyer de fémur.

Presenta cráneo con cambios de densidad de tipo «sal y pimienta». En húmero presenta microinfartos, zonas líticas en diáfisis humeral y presencia de necrosis avascular de cabeza humeral izquierda. La cadera presenta necrosis avascular bilateral. Secuelas de fracturas en terreno patológico sobre trocánter mayor de fémur derecho y coxa vara (*Figura 8a*). La paciente tiene mal pronóstico en calidad de vida y función. Ha recibido recientemente TRE con dosis alta, pero el daño óseo está ya estructurado. Se le considera como estadio VI (*Figura 8b*).

Caso 9

Paciente femenino de 47 años de edad con cráneo normal. Tratada con la misma TRE que el resto de los pacientes de la cohorte. Presentó fractura en terreno patológico de ca-

dera izquierda, se colocó prótesis hace cinco años y ha evolucionado con aflojamiento de la misma. El daño óseo es de nivel generalizado que se ha venido refiriendo en diversas zonas. Se le clasifica como estadio óseo V. Se maneja con imiglucerasa en dosis estándar de 90 u/kg (*Figura 9*).

Caso 10

Paciente masculino de 52 años. Presenta genotipo N370SS. Nunca tratado con TRE y sin embargo, muestra cráneo normal. Es un paciente con lesiones óseas severas con osteopenia y osteoporosis. Con gran presencia de zona de infarto óseo necrótico en fémur derecho (*Figura 10*). El pronóstico es muy pobre.

Discusión

Hasta la fecha existen relativamente pocos conocimientos entre los clínicos que atienden las complicaciones de las enfermedades por depósito lisosomal. Esta carencia se debe en buena medida a su baja incidencia, así como a la falta de información hasta hace una década en la literatura. En el panorama actual, se cuenta con fármacos biotecnológicos que modifican positivamente el curso y la calidad de vida de los pacientes afectados. Los productos denominados «huérfanos» son medicamentos que, gracias a políticas públicas promotoras de su desarrollo y comercialización fueron diseñados para modificar el curso de estas enfermedades.

Este artículo describe la condición de los pacientes afectados por la enfermedad de Gaucher –concretamente en el terreno óseo–, así como el beneficio que representa el tratamiento con la terapia de reemplazo enzimático. En la medida en que se difunda un conocimiento básico sobre estas



Figura 8a. Fractura en terreno patológico, coxa vara, necrosis avascular. **b.** Pequeñas zonas de microinfartos óseos, osteopenia generalizada y necrosis avascular de cabeza humeral.



Figura 9. Prótesis de cadera derecha con aflojamiento.



Figura 10. Presencia de deformidad de matriz de Erlenmeyer con gran zona de infarto óseo llamado gauchoma.

enfermedades, la importancia de un diagnóstico oportuno y el manejo relativamente sencillo y muy eficaz que presenta el reemplazo enzimático, se podrá proporcionar una mejor calidad de vida a estos enfermos, podremos disminuir las complicaciones y estandarizar manejos tan dispares como los mostrados en este artículo. Finalmente, hemos de comentar que entre los rezagos y desafíos para el tratamiento efectivo y digno de las enfermedades por depósito lisosomal en México, también se encuentra carecer de una política pública para enfermedades poco prevalentes en México que incluya a los medicamentos huérfanos.

Bibliografía

1. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, et al: Pediatric non-neuropathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004; 163(2): 58-66.
2. Beutler E, Grabowski G: Gaucher disease. In: Scriver CR, Baudet AL, Sly WS and Valle D (Eds). *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. Vol III, McGraw-Hill, New York, 2001: 3635.
3. Jmoudiak M, Futerman AH: Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol* 2005; 129(2): 178-88.
4. Charrow J, Anderson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al: Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type I Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 2004; 144: 112-205.
5. Sidransky E, Sherer DM, Ginns E: Gaucher disease in the neonate: a distinct Gaucher phenotype is analogous to a mouse model created by targeted disruption of the glucocerebrosidase gene. *Pediatr Res* 1992; 32: 494-8.
6. Janssen-Cilag: IMSS. Consenso Nacional por Enfermedades por Depósito Lisosomal, 2005; 6-11 de Junio, Juriquilla, Querétaro, México.
7. Chamois N, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C: Gaucher and Niemann-Pick diseases –enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards. *Clin Chim Acta* 2002; 317: 191-7.
8. Barranger JA, Rice E, Sakallah SA, Sansieri C, Mifflin TE, Cooper DL: Enzymatic and molecular diagnosis of Gaucher disease. *Clin Lab Med* 1995; 15(4): 899-913.
9. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, et al: International Collaborative Gaucher Group (ICGG). Gaucher disease type I: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004; 41(4 Suppl 5): 15-22.
10. Herman G, Goldblatt J, Levy RN, Goldsmith SJ, Desnick RJ, Grabowski GA: Gaucher's Disease type 1: assessment of bone involvement by CT and scintigraphy. *Am J Roentgenol* 1986; 147: 943-8.
11. Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, Weinreb NJ: The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet* 2007; 71: 205-11.