

Consenso Mexicano de Enfermedad de Gaucher

RESUMEN

Las enfermedades de depósito lisosomal conforman un grupo de entidades con un perfil de afectación orgánica significativo, con importantes tasas de morbilidad y mortalidad. Actualmente se describen nuevas enfermedades de depósito lisosomal con cierta frecuencia por haberse reconocido su mecanismo fisiopatológico y porque se puede incidir en éstas con terapia de reemplazo enzimático. En 2009, un grupo multidisciplinario de expertos mexicanos en el manejo de la enfermedad de Gaucher se reunió para desarrollar guías de diagnóstico y tratamiento. Este documento presenta la perspectiva y recomendaciones de los expertos del país, de acuerdo con la demografía, los recursos y la realidad epidemiológica en México, un país con más de 100 millones de habitantes.

SUMMARY

The lysosomal storage diseases (LSD) are a group of entities with a meaningful organic affection profile and important morbidity-mortality rates, which considerably affect the patients' quality of life. At present, new LSD are regularly described because their physiopathological mechanism is recognized and they are susceptible to be treated with enzyme replacement therapy. During 2009, a cross-disciplinary group of Mexican experts on the Gaucher's disease gathered to develop diagnosis and treatment guidelines. This document presents the approach and recommendations of Mexican experts, according to the demography, resources, and epidemiologic reality in Mexico, a country with over 100 million inhabitants.

Centro Médico Nacional
La Raza, Instituto
Mexicano del Seguro
Social, Distrito Federal,
México

Comunicación con:
Sergio Franco-Ornelas.
Tel: (55) 5566 5118
Correo electrónico:
s_franco_ornelas@yahoo.
com.mx

Panorama socioepidemiológico

La enfermedad de Gaucher es el trastorno metabólico de depósito lisosomal más común (OMIM 606463) causado por la deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa ácida; fue descrita por Phillipe Gaucher en 1882.¹ Es un padecimiento crónico, progresivo, multisistémico y con un patrón de herencia autosómico recesivo que resulta de mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa ácida (*GBA*, *glucosidase beta acid*, OMIM 606463).¹⁻³ Esta deficiencia enzimática favorece la acumulación del sustrato glucocerebrósido en los lisosomas de macrófagos (células de Gaucher) y monocitos, que eventualmente conducen a hipertrofia del sistema lisosomal celular, que infiltran tejido esquelético, médula ósea, bazo, hígado, pulmones y cerebro causando daño celular y disfunción orgánica.^{4,5}

El diagnóstico y la clasificación de la enfermedad de Gaucher son importantes para el pronóstico y tratamiento del paciente. El espectro clínico

varía desde *hidrops fetalis* hasta la ausencia de síntomas en adultos mayores a quienes incidentalmente se les diagnostica enfermedad de Gaucher.⁴⁻⁶ Aproximadamente 90 % de los pacientes presenta el tipo I o clásico, que se puede desarrollar a cualquier edad y que por lo general cursa con hepatoesplenomegalia, esplenomegalia, pancitopenia, hepatomegalia, dolor óseo, fracturas y necrosis avascular, sin que el sistema nervioso esté involucrado;^{2,4,6} la progresión puede ser lenta o rápida y el grado de afectación visceral puede ser moderado o severo.

Todos los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I presentarán esplenomegalia en grado variable, así como anemia y trombocitopenia;⁷ los tipos II y III cursan con un componente neurológico de inicio temprano o tardío, respectivamente. En fecha reciente se han identificado otros dos tipos:

- La forma letal-perinatal asociada con anomalías de piel (colodión) o *hidrops fetalis* no inmunológica.

Palabras clave

enfermedad de gaucher
enfermedades por
almacenamiento
lisosomal
lisosomas
glucosilceramidasa

Key word

Gaucher disease
lysosomal storage
diseases
lysosomes
glucosylceramidase

- La forma cardiovascular caracterizada por la calcificación de las válvulas aórtica y mitral, esplenomegalia moderada, opacidad corneal y oftalmoplegía supranuclear.⁷⁻⁹

Las complicaciones cardiopulmonares se han descrito en todos los tipos, variando en frecuencia y severidad (figura 1).⁸⁻¹¹

La gran diversidad de las manifestaciones clínicas puede ser explicada por el gran número de mutaciones identificadas en el gen, sin embargo, incluso el mismo genotipo presenta variabilidad fenotípica (figura 2).^{12,13} Existen evidencias que sugieren que la variabilidad de las manifestaciones clínicas son también moduladas o atribuibles a diferencias individuales, hereditarias o ambientales (infecciones virales, dieta, pH intralisosomal), expresión o modificación de otros genes, etcétera.⁶

La enfermedad de Gaucher es un padecimiento común en la población judía Ashkenazi (su prevalencia aproximada es de 1/450 homocigotos, 100 veces más que la prevalencia en población general: 1/40 000 a 1/60 000).¹⁴ El tipo I es el más frecuente en todas las poblaciones; los tipos II y III se observan en menor proporción.^{2,14} La frecuencia de portadores (heterocigotos) es de 1/14 en individuos con ancestros judíos Ashkenazi y 1/500 en la población general.^{2,14}

El gen betaglucocerebrosidasa (OMIM 606463)

El locus del gen *GBA* está situado en la banda q21 del cromosoma 1 humano, mide 10.218 kb y consta de 11 exones y 10 intrones. El gen *GBA* se expresa principalmente en tres órganos: bazo, hígado y cerebro, y en dos tipos de células: macrófagos y monocitos, razón por la cual son los órganos y células más afectados. Otros genes involucrados en la enfermedad de Gaucher son el pseudogen de la glucocerebrosidasa (*GBAp*) a 16 kb del extremo 3', el cual conserva

una homología de 6 % con el gen funcional (*GBA*) y el gen *PSAP* (prosaposina, OMIM 176801), involucrado en el metabolismo de los esfingolípidos.¹⁵⁻¹⁷

Epidemiología molecular

Actualmente se han informado 214 mutaciones en la base de datos de mutaciones del genoma humano (HGMD). No existe alguna región o dominio preferencial sino que se encuentran a lo largo del gen *GBA*. La mayor parte de las mutaciones son producto del cambio de un nucleótido y aproximadamente 20 % se debe a deleciones, inserciones y arreglos complejos. De estas mutaciones, clasificadas en ocho tipos, solo 124 han sido asociadas con fenotipos de la enfermedad de Gaucher: 42 a tipo I, 37 a tipo II, ocho a tipo III, dos a enfermedad de Parkinson y una a un fenotipo parecido al tipo I.¹⁸

Mutaciones en el gen *GBA*

De las más de 200 mutaciones identificadas a la fecha, cuatro son las más comunes en las diversas poblaciones: N370S, L444P, 84GG y IVS2 + 1G→A, y representan 93 y 49 % en población judía Ashkenazi y no judía, respectivamente.^{19,20} La mutación N370S asociada con el tipo I es el alelo identificado hasta en 77 % de población judía y muy variable en poblaciones no judías, hasta 63 y 46 % en la portuguesa y española, respectivamente, y prácticamente ausente en pacientes japoneses, en quienes los alelos más comunes son L444P (41 %) y F213I (14 %), más asociados con las formas neuronopáticas.^{3,6}

Aspectos sociales

Los aspectos sociales de la enfermedad de Gaucher se deben ver desde tres perspectivas: personal, familiar y grupo social.

- Personal:** el primer reto es el diagnóstico tardío, por que muchos médicos la desconocen o no consideran esta patología como causa del cuadro clínico; la mayoría de los pacientes debe esperar mucho tiempo (cinco a 30 años) y evaluaciones por múltiples especialistas antes de que sean diagnosticados definitivamente.²¹ El impacto va desde las manifestaciones clínicas ya descritas y las limitaciones que le imponen al paciente para integrarse a las actividades de acuerdo con la edad. Por ejemplo, en la edad pediátrica, la hepatoesplenomegalia limita al paciente para asistir a la escuela por el riesgo de trauma abdominal y ruptura de vísceras secun-

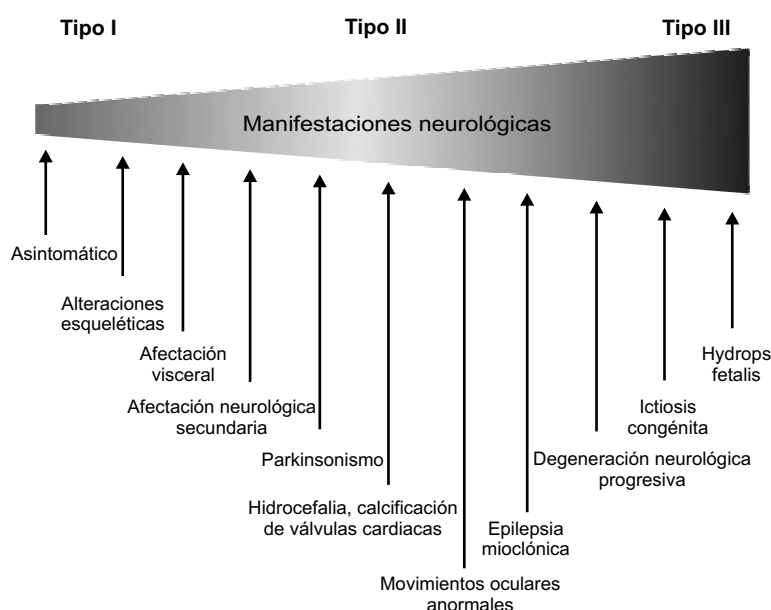


Figura 1. Espectro clínico de enfermedad de Gaucher (modificado de referencia 11)

daria a éste, para acudir a consulta por alguna complicación o simplemente para seguimiento. Además, los pacientes tienen riesgo incrementado para muerte prematura. Incluso los pacientes que reciben terapia de reemplazo enzimático, con la significativa mejoría clínica y de calidad de vida, deben faltar a sus actividades habituales una vez cada 15 días para la infusión correspondiente. Y aunque ha habido avances en la infusión domiciliaria en otros países, en México continúa siendo un proyecto.

- **Familiar:** el nacimiento o la identificación de un paciente con enfermedad de Gaucher puede ocasionar un sentimiento de culpa en los padres, por tratarse de un padecimiento genético que se suma a un riesgo de recurrencia de 25 % para futuras gestaciones. La actitud de los padres puede ir desde la negación hasta la sobreprotección, sin embargo, se requiere una posición de equilibrio donde se comprenda la magnitud del problema en su justa medida. Las complicaciones que se puedan derivar de la enfermedad de Gaucher llevan a hospitalizaciones, a veces frecuentes, lo que altera el ritmo de las actividades de la familia. Esto sin contar los gastos adicionales que implica cada hospitalización.
- **Grupo social:** existen algunos grupos sociales/étnicos con un elevado número de portadores (heterocigotos) de mutaciones en el gen de la betaglucosidasa, por ejemplo, en los judíos Ashkenazi la incidencia de la enfermedad de Gaucher es de 1:450 nacidos vivos, con una frecuencia de heterocigotos de 1:10, secundaria a un alto grado de consanguinidad. En la población mexicana no parece ser este último un problema, pues se considera una población abierta con alto grado de mestizaje, aunque en poblaciones aisladas geográficamente se pueden presentar situaciones similares. Para el grupo social, el impacto se refleja en las horas/hombre que las personas afectadas deben destinar para acudir a consulta con el objetivo de resolver complicaciones derivadas de la enfermedad. Esto implica para el grupo social (ciudad, estado o país) una disminución en la productividad, además de los gastos de la atención médica, particularmente con la terapia de reemplazo enzimático para enfermedades por depósito lisosomal, sin negar la significativa mejoría en la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Gaucher que la reciben.

Por otro lado, debido al desconocimiento de esta patología, en las políticas de salud no se considera a

la enfermedad de Gaucher en los programas de identificación y tratamiento.

Características clínicas

La enfermedad de Gaucher se ha clasificado en tres tipos de acuerdo con la evolución clínica y a la presencia o ausencia de cuadro neurológico en la evolución (cuadro I). La mayoría de los pacientes cursa con el tipo 1 y las manifestaciones clínicas varían en un amplio rango. En aproximadamente 50 % de pacientes el diagnóstico se realiza en la infancia. La tipo 1 no suele comprometer el sistema nervioso central.

Los signos clínicos más frecuentes son anemia, hepatoesplenomegalia, esplenomegalia y trombocitopenia. En el sistema óseo se puede registrar osteopenia, dolor óseo, fracturas patológicas, osteonecrosis y discapacidad a largo plazo. A nivel pulmonar se puede registrar enfermedad intersticial e hipertensión pulmonar, especialmente en mujeres esplenectomizadas y sin tratamiento o con un mal abordaje terapéutico.^{3,4}

La enfermedad de Gaucher tipo 2, infantil o *neuronopática aguda*, es sin duda la forma más severa. La visceromegalia y los problemas de tipo neurológico se manifiestan desde el nacimiento (retroflexión de la cabeza, *trismus* facial, estrabismo). Característicamente existe compromiso de los centros motores bulbares acompañado de trastornos en la deglución y oculomotores. Las convulsiones son frecuentes y el paciente puede cursar

Franco-Ornelas S.
Tratamiento
de la enfermedad
de Gaucher

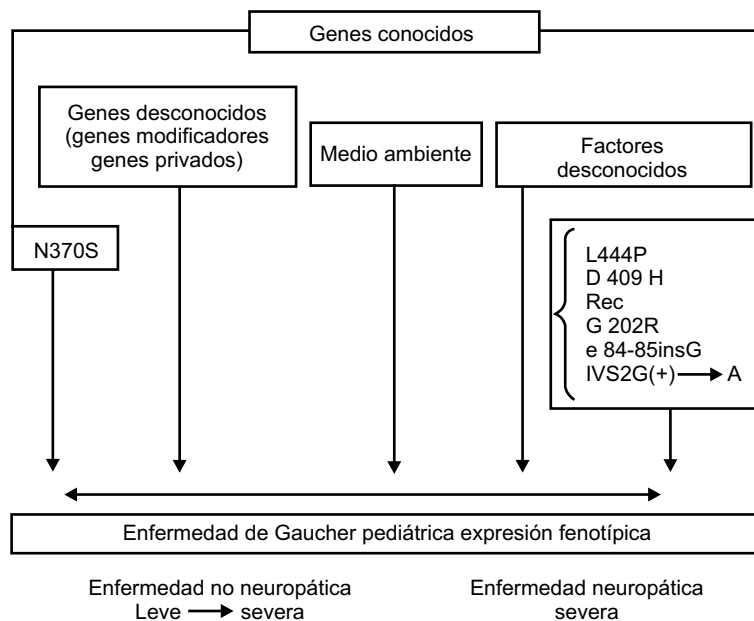


Figura 2. Correlación genotipo/fenotipo

con desnutrición y cuadriplejía espástica. La tasa de mortalidad es alta: la mayoría de los pacientes fallece hacia el segundo año de vida por complicaciones como bronconeumonía recurrente. Se ha descrito una forma particularmente fatal en la que la evolución es muy rápida y desde el parto, con ictiosis cutánea e *hidrops fetalis*.⁵

La enfermedad de Gaucher de tipo 3, neuronopática subaguda o tipo juvenil, se presenta como una variante intermedia entre los tipos 1 y 2. La hepatomegalia y síntomas neurológicos inician entre las primeras dos décadas de la vida, con síntomas neurológicos como retardo mental progresivo, oftalmoplejía, convulsiones y espasticidad. La esplenomegalia es severa. Los síntomas esqueléticos pueden comprender fracturas patológicas y compresión vertebral. El promedio de vida es de 10 a 15 años después de iniciados los síntomas.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece cuando se demuestra la insuficiencia en la actividad de la enzima β -GA (EC 3.2.1.45). La presencia de células de Gaucher en biopsias de hígado, ganglio y médula ósea aproximan al diagnóstico, pero no es un mejor indicador que la determinación de niveles enzimáticos. El examen enzimático se realiza con leucocitos de sangre periférica o en cultivo de fibroblastos, si bien la cuantificación en leucocitos no predice la severidad de la enfermedad.⁶ En heterocigotos, los niveles de la actividad enzimática pueden super-

ponerse con los normales, por lo que la determinación enzimática en sangre seca en papel puede no ser el método idóneo. La determinación del nivel de actividad de la glucocerebrosidasa es indispensable antes de iniciar la terapia de reemplazo enzimático.⁷

El gen de la glucocerebrosidasa se localiza en el cromosoma 1q2.1 y consta de 11 exones. Se han identificado 196 mutaciones, siete son las más frecuentes. Dentro de la población judía Ashkenazi, la frecuencia de portadores es aproximadamente de 1/14, con cuatro mutaciones que dan cuenta de cerca de 90 % de las alteraciones: N370S, 84GG, L444P e IVS2+1.⁸ Dentro de la población no judía, las mutaciones más comunes son N370S, L444P, D409H, R463C e IVS2+1.⁹ Para distinguir las formas no neuronopáticas de las neuronopáticas, la detección de un solo alelo N370S excluye el compromiso neurológico, mientras que el genotipo L444P/L444P se asocia con riesgo alto para enfermedad neuronopática. Aún no está elucidado cómo se modifica la expresión del genotipo por factores medio ambientales y epigenéticos. Los exámenes moleculares siempre deben acompañarse del correspondiente asesoramiento genético.¹⁰

La quitotriosidasa, la enzima convertidora de angiotensina y la fosfatasa ácida tartratorresistente son proteínas séricas que se muestran elevadas en la enfermedad de Gaucher, y sus valores pueden ser correlacionados con la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.¹¹ La quitotriosidasa es secretada por macrófagos activados y su actividad en plasma se ve marcadamente incrementada.

Cuadro I
Clasificación de la enfermedad de Gaucher

Aspectos clínicos	Tipo 1 no neuronopático	Tipo 2 neuronopático agudo	Tipo 3 neuronopático subagudo
Inicio	Infancia/adultez	Primera infancia	Infancia
Hepatoesplenomegalia	+ a +++	+	+ a +++
Hiperesplenismo	+ a +++	+	+++
Crisis óseas/fracturas	- a +++	-	++ a +++
Compromiso neurológico	-	+++	++
Supervivencia (años)	6-80	< 2	20-40
Etnia	Panétnica (judíos Ashkenazi)	Panétnica	Panétnica (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. En: Scriver CR, Baudet AL, Sly WS, Valle D, editores. The metabolic & molecular bases of inherited disease. 8th edition Vol III. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3635

Es el indicador más sensible de cambios en la actividad de la enfermedad.¹²

Historia clínica y examen físico

La historia clínica deberá ser detallada, incluyendo los antecedentes personales y familiares del paciente.

Cuadro II

Evaluación inicial de los pacientes con enfermedad de Gaucher

Historia clínica

Historia clínica completa del paciente y de la familia (árbol genealógico)

Examen físico detallado

Laboratorio

Pruebas primarias

Hemograma

Calcio, fósforo, urea, creatinina

Marcadores biológicos

- Quitotriosidasa
- Enzima convertidora de angiotensina
- Fosfata ácida tartrato resistente
- Dosaje β-glucosidasa. Análisis molecular muestra detección de anticuerpos

Pruebas adicionales según criterio médico

Hepatograma Proteinograma

T. protrombina Inmunolectroforesis en suero

KPTT Ferremia

Tiempo de sangría Capacidad de fijación del hierro

Ferritina Vitamina B₁₂

Visceral (resonancia magnética o tomografía)

Volumen esplénico

Volumen hepático

Esquelética

Resonancia magnética (coronal; en T1 y T2

ponderados) de ambos

fémures completos

Radiografía de ambos fémures completos en

proyección anteroposterior y lateral de la columna

DEXA: columna lumbar y cuello femoral

Edad ósea (en menores de 14 años)

Pulmonar

Electrocardiograma, radiografía de tórax,

ecocardiograma Doppler (presión sistólica de ventrículo derecho)

Calidad de vida

Salud funcional y bienestar informado por el paciente (Cuestionario de Salud SF-36) > 14 años
Score de Lansky (*Lansky Play performance Scale* [1 a 16 años])

te, la consanguinidad y sintomatología en padres y hermanos. Muchos pacientes subestiman la sintomatología. El examen físico debe ser minucioso y realizado con regularidad. En los niños debe registrarse peso, talla, perímetro cefálico y estado puberal de acuerdo con la estadificación de Tanner. El examen neurológico y oftalmológico debe ser realizado por especialistas (cuadro IV). La evaluación de la calidad de vida se realizará utilizando un método estándar válido como el Cuestionario de Salud SF-36 o el Perfil de Impacto de la Enfermedad (*sickness impact profile*). En pacientes pediátricos se adaptará la metodología a la edad.¹⁴

Evaluación y monitorización

Es indispensable realizar evaluación periódica de los patrones de la enfermedad y de su evolución para llevar adelante un manejo idóneo, en consideración de lo heterogéneo de la patología. La monitorización requiere un equipo multidisciplinario y bien organizado. Las recomendaciones se observan en los cuadros II y III.

Ante la sospecha de coexistencia con patologías como hemoglobinopatía (talasemia), se realizará electroforesis de hemoglobina, con cuantificación de hemoglobina A2 y fetal. En el estudio de hemostasia, de acuerdo con los antecedentes y las manifestaciones de sangrado del paciente, se amplificará el estudio para descartar otras etiologías además de la trombocitopenia (disfunción plaquetaria, déficit de factores, enfermedad de von Willebrand). Los pacientes requieren estudio completo de la hemostasia antes de realizarles procedimientos invasivos (incluidos los odontológicos y obstétricos). Se debe estudiar el metabolismo del hierro, de vitamina B₁₂ y ácido fólico. Se deberá vigilar también la urea, la creatinina, del ácido úrico y la glucemia, y se debe realizar hepatograma, proteinograma y lipidograma. Es importante el control de las enfermedades transmisibles por transfusiones de componentes sanguíneos y del nivel de anticuerpos posvacunación contra hepatitis A y B.⁸

Para la medición de los volúmenes hepático y esplénico se recomienda la resonancia magnética nuclear y la tomografía computarizada helicoidal. Ambos métodos permiten una medición precisa y reproducible, particularmente cuando el órgano es irregular, detectando cambios en el parénquima. El valor normal de los volúmenes esplénico y hepático es de 0.2 y 2.5 % del peso corporal en kilogramos, respectivamente. La esplenomegalia es moderada cuando el volumen es mayor de cinco y menor de 15 veces el valor normal, y severa cuando supera

Franco-Ornelas S.
Tratamiento
de la enfermedad
de Gaucher

Franco-Ornelas S.
Tratamiento
de la enfermedad
de Gaucher

15 veces el valor normal. Se considera que el paciente presenta hepatomegalia cuando el volumen es mayor de 1.25 veces el parámetro normal. Los pacientes con enfermedad de Gaucher necesitan una evaluación ecocardiográfica con Doppler para estimar la presión sistólica ventricular derecha, una placa de tórax y un electrocardiograma. La hipertensión pulmonar severa, potencialmente mortal, se observa en 1 % de los pacientes. La hipertensión pulmonar leve tiene una incidencia de 30 % en pacientes no tratados y de 7 % en los pacientes en tratamiento con enzima de reemplazo de acuerdo con el registro del grupo (cuadros V y VII).

Las evoluciones iniciales tienen como objetivo principal evaluar el grado de compromiso y clasificar a los pacientes por riegos (bajo y aumentado)

con la consiguiente decisión de la dosis de comienzo de la terapia de reemplazo enzimático: pacientes con riesgo bajo pueden comenzarla con imiglucerasa a dosis de 30 UI/kg cada dos semanas; pacientes adultos y pediátricos con alto riesgo la iniciarán con 60 UI/kg/cada dos semanas.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Gaucher cambió radicalmente desde la introducción de la terapia de reemplazo enzimático. Hasta entonces, la mayoría de los pacientes solo recibía tratamientos paliativos para aliviar las manifestaciones multisistémicas de la enfermedad: transfusiones de componentes de

Cuadro III
Recomendaciones mínimas para el control de los pacientes con enfermedad de Gaucher

	Pacientes sin terapia de reemplazo enzimático		Pacientes que reciben terapia de reemplazo enzimático			
	Cada 12 meses	Cada 12-14 meses	No han alcanzado los objetivos Cada 3 meses	Han alcanzado los objetivos Cada 12-24 meses	Han alcanzado los objetivos Cada 12-24 meses	Al cambiar dosis o ante complicación
Examen físico	cada 6		●		●	●
Laboratorio						
Hemoglobina	●		●		●	●
Recuento de plaquetas	●		●		●	●
Marcadores bioquímicos						
Quitotriosidasa						
ECA	●		●		●	●
FATR						
Visceral						
Volumen esplénico (RMN o TC volumétrica)		●		●	●	●
Volumen hepático (RMN O TC volumétrica)		●		●	●	●
Evaluación respiratoria						
Estudio funcional respiratorio	●			●	●	
ECG/ecocardiograma	●			●	●	
Esquelético						
RMN (coronal; en T1 y T2 de ambos fémures completos)		●		●	●	●
Radiografía anteroposterior de fémures y proyección lateral de la columna		●		●	●	●
DEXA: columna lumbar y cuello femoral		●		●	●	●
Calidad de vida						
Salud funcional y bienestar informado por el paciente (Cuestionario de salud SF-36 o escala de Lansky)	●			●	●	●

la sangre destinados a corregir la anemia o los sangrados; la esplenectomía total o parcial para aliviar el efecto de masa y el hiperesplenismo; radioterapia para el manejo del dolor óseo, entre otros. El resultado de estas terapias, lejos de aliviar a los pacientes, trajo aparejada la aparición de nuevas complicaciones o el agravamiento de las ya existentes. El tratamiento ortopédico sigue ocupando un lugar importante (cuadros VIII y IX).^{15,16}

Terapia de reemplazo enzimático

En 1974 se demostró que la infusión intravenosa de glucocerebrosidasa placentaria purificada reducía los niveles hepáticos y sanguíneos del glucocerebrósido, pero los resultados no fueron consistentes.¹⁷ Posteriormente, y luego de la modificación química de la enzima para dirigirla hacia los macrófagos, se observaron respuestas clínicas objetivas en un estudio piloto realizado por Barton y colaboradores.¹⁸ Desde su aprobación en 1991 por la *Food and Drug Administration*, la terapia de reemplazo enzimático ha modificado el fenotipo de la enfermedad de Gaucher; pero dado que se trata de una enfermedad metabólica compleja con gran heterogeneidad entre los pacientes —aun entre hermanos con el mismo genotipo—, es probable que la respuesta a la terapia de reemplazo enzimático varíe de paciente a paciente. El diagnóstico en las primeras décadas de la vida debido a signos o síntomas físicos es en general indicativo de una severidad y progresión rápida. La intervención terapéutica temprana con dosis adecuadas permite, especialmente en niños, evitar la aparición de complicaciones. Los pacientes con enfermedad de Gaucher tienen alto riesgo de sufrir complicaciones mórbidas irreversibles, fundamentalmente a nivel óseo.³

Los objetivos de la terapia de reemplazo enzimático deben ser:¹⁹

- Normalizar los niveles de hemoglobina.
- Mejorar el recuento de plaquetas alcanzando niveles seguros (no asociados con aumento del riesgo de padecer hemorragias).
- Reducir la visceromegalia hasta un nivel en el que ya no provoque síntomas.
- Prevenir la necesidad de una esplenectomía.
- Prevenir las crisis óseas y las fracturas.
- Promover un crecimiento óptimo.

La dosis inicial debe ser determinada de una manera individual, según la severidad de la patología y su progresión de acuerdo con la evaluación clínica, de laboratorio, radiológica y a la calidad de vida.³ El

80 % de todos los pacientes en Estados Unidos informados en el Registro del *International Collaborative Gaucher Group* ha comenzado la terapia de reemplazo enzimático con dosis de 30 a 60 UI/kg cada dos semanas, y la dosis media de la terapia a largo plazo es de aproximadamente 30 UI/kg cada dos semanas. Los niños con alto riesgo de complicaciones deben recibir una dosis de 60 UI/kg cada dos semanas, con un ajuste posterior de acuerdo con la respuesta clínica y el logro de las metas terapéuticas.³ Pocas veces son necesarias dosis superiores a 60 UI/kg.

El análisis del Registro del *International Collaborative Gaucher Group* mostró que la velocidad y alcance de la respuesta hematológica fueron significativamente menores entre pacientes tratados con dosis bajas, comparados contra quienes recibían un régimen de dosis altas, consistente con una relación dosis-respuesta.²⁰ El ajuste de la dosis posterior al inicio se deberá hacer en forma individual y se podrá aumentar o disminuir, según el logro de las metas terapéuticas evaluadas en la monitorización de cada paciente (figura 3). La falta de respuesta en seis meses indica que el paciente necesita una dosis más alta.³ El objetivo final es determinar y mantener la dosis terapéutica que logre y conserve los beneficios de la terapia. Los pacientes que requieren terapia de reemplazo enzimático deben continuarla por tiempo indefinido para mantener las mejorías clínicas. La interrupción se asocia con recaída de las mediciones hematológicas y volúmenes de órganos, y de los parámetros esqueléticos. La terapia de reemplazo enzimático es un tratamiento de por vida.^{3,20}

En resumen, el plan terapéutico sugerido para los pacientes con enfermedad de Gaucher es:²¹

- Imiglucerasa 60 UI/kg cada dos semanas en adultos y niños con riesgo alto.
- Imiglucerasa 30-45 UI/kg cada dos semanas en pacientes adultos bajo riesgo (cuadro VI).
- En pacientes adultos con alto riesgo que alcanzaron la meta terapéutica, la dosis se podrá disminuir 15 a 25 % durante tres a seis meses, con posterior evaluación.
- La dosis de mantenimiento no debe ser inferior a 30 UI/kg cada dos semanas.

Cuadro IV

Evaluación inicial del compromiso neurológico en pacientes con enfermedad de Gaucher

1. Examen clínico
 - Examen neurológico realizado por un neurólogo, preferentemente neurólogo pediátrico y/o un neurólogo con experiencia en enfermedad de Gaucher neuronopática.
 - Cada tres meses durante el primer año, luego cada seis meses.
 - Examen de movimientos oculares, preferentemente por un oftalmólogo y con mediciones objetivas cada seis meses.
 - Investigación neurooftalmológica adicional, incluyendo oftalmólogo y con mediciones objetivas cada seis meses.
 - Medición de la audición periférica cada doce meses.
2. Imágenes cerebrales
 - Resonancia magnética o tomografía axial computarizada
3. Neurofisiología
 - Electroencefalograma
 - Respuestas evocadas del tallo cerebral cada doce meses.
4. Neuropsicometría cada doce meses
 - Evaluar el cociente intelectual.

Franco-Ornelas S.
Tratamiento
de la enfermedad
de Gaucher

- En pacientes adultos con bajo riesgo que alcanzaron la meta terapéutica se podrá disminuir 25 a 50 % de la dosis inicial, durante tres a seis meses, con posterior evaluación.
- La dosis de mantenimiento no debe ser inferior a 20 UI/kg cada dos semanas.

Con base en los datos analizados por el Registro del *International Collaborative Gaucher Group* se han definido las metas a alcanzar con la terapia de reemplazo enzimático: nivel de hemoglobina, recuento de plaquetas, volumen hepático y esplénico, compromiso óseo, pulmonar y calidad de vida (cuadro X). Se han establecido como una guía para los médicos que asisten a pacientes con enfermedad de Gaucher y deberán ser utilizados en la evaluación global. Los pacientes que no mantengan la respuesta y reúnan algunos de los criterios que se detallan a continuación, son candidatos a un aumento en la dosis. Del análisis realizado de los trabajos publicados se concluye que la terapia de reemplazo enzimático es el tratamiento estándar actual en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, es de por vida y el establecimiento de objetivos terapéuticos estimula su cumplimiento y minimiza las interrupciones. El alcance de los objetivos terapéuticos sirve como marcador para evaluar las consecuencias de cambios o ajustes en el régimen terapéutico.

Los ajustes de la dosis o de la frecuencia de administración solo deben ser considerados cuando los objetivos terapéuticos más relevantes han sido alcanzados, que deberán mantenerse ante cualquier modificación del régimen. La pérdida de algún objetivo alcanzado indica una falla en las modificaciones, aunque se debe considerar también la posibilidad de una patología asociada que pudiera influir en la evolución. La individualización de la terapia de reemplazo enzimático asociada con otros fármacos o medidas terapéuticas dirigida por un equipo multidisciplinario y especializado en enfermedades metabólicas, es el método más eficiente y de mejor relación costo-beneficio. Aunque existen otras posibilidades como la terapia de reducción de sustrato, sus indicaciones están limitadas a un grupo muy reducido de pacientes y debe ser realizadas solo por profesionales entrenados. El presente trabajo representa la evaluación de la información científica actual, que será revisada, analizada y ampliada periódicamente.

Suspensión de la terapia de reemplazo enzimático

La terapia de reemplazo enzimático en la enfermedad de Gaucher ha probado ser eficaz y segura por

Cuadro V
Criterios para determinar la severidad y progresión de la enfermedad de Gaucher

Edad actual

Edad al momento del diagnóstico
Factores hematológicos

- Hemoglobina
- Recuento de plaquetas
- Leucocitos
- Manifestaciones de sangrado (hematomas, hemorragias)

Bazo

- Esplenectomía o bazo intacto
- Volumen esplénico
- Infartos o patología hepática

Hígado

- Volumen hepático
- Función hepática
- Pruebas de función hepática
- Ictericia
- Cirrosis
- Várices esofágicas

Esqueleto

Síntomas

- Antecedentes de crisis óseas/infartos óseos
- Antecedentes de dolor óseo
- Evidencia radiológica
- Deterioro o reemplazo de articulación
- Fractura patológica
- Osteopenia
- Necrosis avascular
- Osteoesclerosis
- Infiltración de médula ósea
- Deformidad de Erlenmeyer
- Lesiones líticas

Crecimiento y desarrollo

- Edad ósea retrasada
- Baja talla. Pubertad retrasada
- Índice de masa corporal

Nutrición

- Caquexia

Gastrointestinales

- Diarrea
- Malabsorción

Calidad de vida

- Desempeño físico y social
- Dolor, fatiga
- Bienestar psicosocial
- Depresión

Sistema pulmonar

- Shunt intrapulmonar: hipoxemia
 - Hipertensión pulmonar
 - Pruebas de función respiratoria anormales
 - Radiografía de tórax anormal
 - Infiltración pulmonar
-

casi dos decenios, sin embargo, existen escasos informes de los efectos clínicos de la suspensión del tratamiento en adultos y niños.^{22,23}

Uno de los primeros informes en la literatura sobre los efectos de esa suspensión fue realizado por Elstein y colaboradores en el año 2000,²² en 15 pacientes (12 adultos, dos adolescentes y un niño), tratados con alglucerasa o imiglucerasa durante ocho a 47 meses. Se realizó un seguimiento promedio posterior a la suspensión de la terapia de 26.4 meses. En los resultados no se observaron cambios significativos en el volumen visceral ni en los niveles de hemoglobina respecto con los basales y al momento de suspender de la terapia, pero sí un considerable descenso en el nivel de plaquetas.

Los informes más recientes de la evaluación de pacientes en quienes se ha suspendido la terapia de reemplazo enzimático demuestran repercusión en diferentes órganos y sistemas, como visceromegalias en 50 % de los casos, afección ósea severa irreversible en 90 % y detención del crecimiento en cinco pacientes pediátricos, con un periodo de seguimiento de 15 a 36 meses posterior a la suspensión de la terapia de reemplazo enzimático.^{22,23} Weinreb y colaboradores,²⁴ con cuestionarios de evaluación clínica para afección física y mental (SF-36 PCS y MCS), identificaron deterioro significativo en las puntuaciones de pacientes con suspensión del tratamiento mayor a tres meses, dentro de un periodo de seguimiento de 48 meses.

Los motivos más comunes de suspensión de la terapia de reemplazo enzimático en los países en desarrollo son el bajo nivel socioeconómico, las condiciones demográficas y las dificultades administrativas institucionales y gubernamentales para otorgar el tratamiento por su alto costo. En países desarrollados, las principales causas de suspensión del tratamiento son los efectos secundarios del reemplazo y las enfermedades concomitantes.

Está claramente documentado que la evolución de la sintomatología posreinicio de la terapia de reemplazo enzimático es más lenta y con menor respuesta que en la fase de tratamiento inicial, con mayor número de secuelas viscerales y óseas.

La experiencia personal de los autores respecto a la evolución de los pacientes con suspensión de la terapia de reemplazo enzimático es muy similar a la informada en la literatura:^{23,24} la gravedad y la progresión de la sintomatología hematológica, visceral y ósea son más severas que al inicio del tratamiento y con más lesiones irreversibles.

El seguimiento clínico-paraclínico de los pacientes con suspensión de la terapia de reemplazo enzimático debe realizarse con evaluaciones seme-

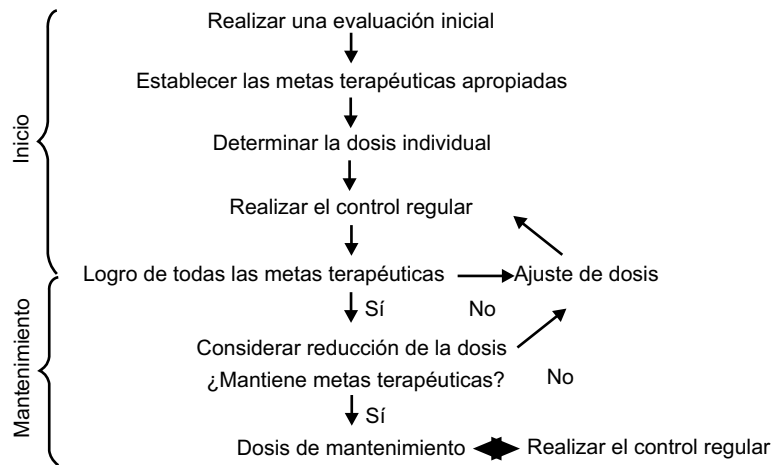


Figura 3. Algoritmo para el manejo de la enfermedad de Gaucher

Cuadro VI

Evaluación de la severidad en pacientes adultos con enfermedad de Gaucher

Riesgo aumentado	Riesgo bajo
Uno o más de los siguientes aspectos:	Función hepática, cardíaca, pulmonar y renal normales
Enfermedad ósea sintomática afectada	Calidad de vida mínimamente
Osteopenia moderada a severa rápida de la enfermedad de Gaucher	Ausencia de signos o de evolución
Dolor óseo crónico, osteopenia o deformación de Erlenmeyer	Enfermedad ósea limitada a leve
Crisis óseas	Hemoglobina > 10.5 g/dL
Necrosis avascular	Recuento de plaquetas > 60 x 10 ⁹ /L
Fracturas patológicas	Hígado < 2.5 veces lo normal
Reemplazos articulares	Bazo < 15 veces lo normal
Calidad de vida alterada por enfermedad de Gaucher	
Enfermedad cardiopulmonar incluida H. P.	
Recuento de plaquetas < 60 x 10 ⁹ /L o episodios de sangrados documentados	
Anemia sintomática o Hemoglobina < 8 g/dL	
Dependencia transfusional	
Hepatomegalia > 2.5 veces lo normal	
Infartos hepáticos	
Hipertensión portal	
Hepatitis	
Esplenomegalia > 15 veces lo normal	
Infartos esplénicos	
Enfermedad renal	
Cualquier situación que complique o exacerbe a la enfermedad de Gaucher o sus signos o síntomas	

Franco-Ornelas S.
Tratamiento
de la enfermedad
de Gaucher

jantes a las de seguimiento del paciente en reemplazo: principalmente la medición de biomarcadores como la quitotriosidasa, cuyo incremento plasmático está directamente relacionado con el depósito aumentado de glucosilceramida en macrófagos y su asociación directa con el desarrollo de lesiones en diversos órganos y sistemas.

Derivado de los informes en la literatura internacional y de la experiencia en nuestro país, la suspensión de la terapia de reemplazo enzimático en la enfermedad de Gaucher produce recidiva de la enfermedad y agravamiento de la sintomatología, por lo que debe evitarse la interrupción del tratamiento y optar por disminuir la dosis a la mínima

recomendada, cuando sea posible. En pacientes pediátricos debe continuarse la terapia de reemplazo enzimático hasta la conclusión de la pubertad, incluso ante mejoría visceral y de los parámetros hematológicos (cuadro XI), para evitar el retardo en el crecimiento.^{22,25}

Terapia sustitutiva y embarazo

Toda mujer con enfermedad de Gaucher puede embarazarse siempre y cuando reciba terapia enzimática y lleve un buen control prenatal.²⁶ Podrá embarazarse una vez que se encuentre controlada y con niveles enzimáticos que se aproximen a la normalidad, sin manifestaciones clínicas de la enfermedad y sin suspender la terapia de reemplazo enzimático.²⁶

Por otra parte, para disminuir la posibilidad de complicaciones se requiere un manejo y un seguimiento multidisciplinario por genetista, infectólogo, obstetra, hematólogo, traumatólogo, anestesiólogo y pediatra.²⁶

A pesar de que no se informan efectos teratogénicos debidos a la terapia de reemplazo enzimático, aun existe duda sobre ello, por lo que en una paciente bien controlada, con niveles normales enzimáticos, sin procesos infecciosos ni complicaciones inherentes al embarazo, podrá iniciarse después del primer trimestre del embarazo respetando la etapa de organogénesis.²⁷

Los marcadores ideales para conocer la buena evolución de la embarazada con enfermedad de Gaucher son la quitotritidasa, CCL18/PARC, enzima convertidora de la angiotensina y TRAP.²⁶

En relación con el tipo de anestésico indicado para la atención obstétrica, la paciente con enfermedad de Gaucher es considerada con alto riesgo, por lo que deberá evaluarse clínicamente las condiciones hematológicas y de urgencia obstétrica:

1. Paciente controlada puede ser tratada con anestésico local (bloqueo epidural).
2. Paciente no controlada, con anestesia general y obtención por cesárea del producto.²⁷

Sobre la vía ideal para la atención del producto obstétrico, la decisión debe individualizarse; sin embargo, ante antecedentes de lesión ósea se recomienda la operación cesárea; cuando no exista antecedentes de lesión ósea con vía vaginal, la base son los artículos de referencia.²⁷

En relación con la lactancia materna, los estudios actuales indican que aproximadamente a los

Cuadro VII Niños con riesgo elevado de sufrir complicaciones por la enfermedad de Gaucher

Uno o más de las siguientes

Enfermedad sintomática con manifestaciones de dolor abdominal u óseo, fatiga, capacidad de esfuerzo limitada, debilidad y caquexia

Falta de crecimiento

Evidencia de compromiso esquelético, incluyendo la deformidad en matraz de Erlenmeyer

Recuento de plaquetas $\leq 60 \times 10^9/L$ y/o episodios documentados de hemorragia

Hemoglobina ≥ 2 g/dL debajo del límite inferior de lo normal para edad y sexo

Calidad de vida deteriorada por la enfermedad de Gaucher

Cuadro VIII Evaluación y objetivos terapéuticos para la anemia

Definición de la anemia

Varones > 12 años < 12.0 g/dL

Mujeres > 12 años < 11.0 g/dL

Niños > 2 años < 12 años < 10.5 g/dL

Niños 6 meses a 2 años < 9.5 g/dL

Niños < 6 meses < 10.0 g/dL

Evaluación de la anemia

Medición de la concentración de hemoglobina

Objetivos terapéuticos para la anemia posinicio de la terapia de reemplazo enzimático

Incrementar los niveles de hemoglobina en los primeros 12-24 meses a:

> 11 g/dL a mujeres y niños

< 12 g/dL para hombres > 12 años

Eliminar el requerimiento transfusional

Reducir la fatiga, disnea y angina

Mantener los valores de hemoglobina alcanzados luego de los primeros 12-24 meses

cinco minutos de administrada la terapia de reemplazo enzimático, ésta es captada por los macrófagos tisulares y hepatocitos. Por otro lado, se ha detectado la enzima en la leche materna, pero debido al pH neutro es rápidamente depurada por el intestino. Desde nuestro punto de vista, la terapia de reemplazo enzimático debe continuarse durante la lactancia.²⁶ El otro tema a destacar es la importancia de la terapia sustitutiva en la embarazada esplenectomizada. Algunos estudios indican que las pacientes esplenectomizada tienden a tener patología más severa, traducida en mayor falla hepática o medular o ambas; sin embargo, por aspectos legales de probable teratogenicidad se ha optado por no administrar terapia de reemplazo enzimático durante el primer trimestre y obviamente deberá individualizarse la dosis de acuerdo con la falla hematológica, hepática y pulmonar.²⁶

Respecto a la seguridad de administrar terapia de reemplazo enzimático en el primer trimestre del embarazo, no hay evidencia de que la enzima atraviese la barrera placentaria ni se han demostrado malformaciones congénitas. Por lo mismo se recomienda considerar cuidadosamente la administración durante el primer trimestre del embarazo y reiniciar al comienzo del segundo trimestre. La decisión deberá individualizarse y ser analizada con el comité de ética si así se considera necesario. Es de vital importancia obtener el consentimiento informado de la paciente y proporcionarle toda la información disponible.^{26,27}

Enfermedad de Gaucher y cáncer

Desde hace algunos años se reconoce la posible asociación de algunos tipos de cáncer en pacientes con enfermedad de Gaucher, siendo el mieloma múltiple el más común. En 2005, Rosenbloom²⁸ estudió a 1742 pacientes del Registro Internacional de Gaucher, obteniendo un riesgo seis veces mayor para presentar mieloma múltiple al realizar la comparación con población sin enfermedad de Gaucher, sobre todo en pacientes mayores de 50 años de edad. El riesgo relativo para otros tipos de cáncer como tumores sólidos y otras enfermedades hematológicas malignas no se vio incrementado, ni el riesgo para presentar algún tipo de neoplasia en los heterocigotos de las familias con pacientes Gaucher.

La fisiopatología no está completamente dilucidada, sin embargo, se sabe que el atesoramiento *per se* causa, de forma crónica y persistente, un estímulo paracrino o autocrino para la producción de citocinas y factores de crecimiento celular.

Se han visto alterados los mecanismos de inmunidad celular (linfocitos *T* citotóxicos, células natural *killers* y presentadoras de antígeno) y humoral (incremento de IL6, IL8, IL10, FNT-alfa) que ocasionan desequilibrio del sistema inmune provocando alteración en la vigilancia antitumoral.^{29,30}

Se ha observado una prevalencia de 2.2 a 25 % de hipergammaglobulinemia y gamopatías de significación indeterminada, consideradas alteraciones premalignas para mieloma múltiple, en pacientes con enfermedad de Gaucher.³¹

En 2009, Taddei en un estudio de 403 casos encontró un riesgo elevado de mieloma múltiple, particularmente en pacientes homocigotos para la mutación N370S en el gen que codifica para glucocerebrosidasa.³²

Algunas manifestaciones de la enfermedad de Gaucher son comunes a las de mieloma múltiple, tales como citopenias, amiloidosis, destrucción ósea y osteoporosis difusa, así como macrófagos cargados de lípidos, por lo que siempre se debe realizar

Franco-Ornelas S.
Tratamiento
de la enfermedad
de Gaucher

Cuadro IX Evaluación y objetivos terapéuticos para la trombocitopenia

Definición de la trombocitopenia

Moderada	> 60.0 < 120.0 x 10 ⁹ /L
Grave	< 60.0 x 10 ⁹ /L

Evaluación de la trombocitopenia

Medición del recuento de plaquetas

Objetivos terapéuticos para la trombocitopenia posinicio de terapia de reemplazo enzimático

Todos los pacientes

Incrementar el recuento de plaquetas durante el primer año de tratamiento lo suficiente para prevenir hemorragias (quirúrgicas, obstétricas, espontáneas)

Pacientes esplenectomizados

Normalización del recuento plaquetario en el primer año de tratamiento

Pacientes con bazo intacto

Trombocitopenia basal moderada: el recuento plaquetario debe incrementarse 1.5 a 2 veces en el primer año y aproximarse al nivel normal en el segundo
Trombocitopenia basal severa: el recuento plaquetario debe incrementarse 1.5 veces el primer año y continuar incrementándose lentamente hasta el quinto año (alcanzando el doble en el segundo año), pero no se debe esperar la normalización.

Evitar la esplenectomía (puede ser necesaria durante hemorragias que comprometan la vida)

Mantener estable el recuento plaquetario para eliminar los riesgos de hemorragia luego de que se ha alcanzado una respuesta terapéutica

Franco-Ornelas S. diagnóstico diferencial con esta patología mediante inmunoelectroforesis en suero al momento del diagnóstico y antes del inicio de la terapia de reemplazo enzimático con seguimiento cada dos años (cada año en mayores de 50 años). Ante sospecha de malignidad deberá realizarse análisis citogenético (cariotipo) en aspirado de médula ósea en busca de anomalías cromosómicas consistentes con mieloma múltiple, sin embargo, la estrategia diagnóstica preferida

es la inmunofenotipificación de células plasmáticas malignas por citometría de flujo.³³

La relación de la enfermedad de Gaucher con otras enfermedades hematológicas malignas está menos definida. Se sugiere que la estimulación crónica del sistema inmune por el atesoramiento de glucocerebrósidos causa linfoproliferación y puede conducir a neoplasias de células β, leucemias, linfomas, proliferación de células mieloides y síndrome mielodisplásico. En 2006, de Fost identificó en 131 pacientes con enfermedad de Gaucher en el este de Europa, un riesgo incrementado de mieloma múltiple, así como de carcinoma hepatocelular en ausencia de cirrosis preexistente.³⁴ Algunos otros autores han tratado de correlacionar la enfermedad de Gaucher con cáncer de mama, de próstata, de colon, pulmonar, renal, óseo y cáncer de piel, sin obtener en las grandes series un valor estadístico significativo.

Cuadro X
Evaluación de objetivos y compromiso esquelético. Evaluación de la respuesta a la terapia de reemplazo enzimática

- Disminuir o eliminar el dolor óseo en los primeros dos años de tratamiento
- Prevenir las crisis óseas
- Prevenir la osteonecrosis y el colapso articular subcondral
- Mejorar la densidad mineral ósea (DMO)
- En pacientes pediátricos
 - Alcanzar la masa esquelética pico normal o ideal
 - Incrementar la DMO cortical y trabecular al segundo año
- En pacientes adultos
 - Incrementar la DMO entre el tercer y quinto año

Enfermedad de Gaucher y las manifestaciones neurológicas

Aunque la enfermedad de Gaucher es una de las clásicas alteraciones genéticas con patrón hereditario recesivo, la relación genotipo-fenotipo para la enfermedad no es clara y existe una amplia cantidad de heterogeneidad fenotípica inexplicable, desde pre-

Cuadro XI
Valores hematológicos normales en niños

Edad	Hemoglobina (g/dL)		Hematócrito (%)		Cuenta de eritrocitos (10 ¹² /L)		MCV (fl)		MCH (pg)		MCHC (g/dL)	
	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE
Nacimiento	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98	34	31	33	30
1-3 días (capilar)	18.5	14.5	55	45	5.3	4.0	108	95	34	31	33	29
1 semana	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9	107	88	34	28	33	28
2 semanas	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86	34	28	33	28
1 mes	14.0	10.0	43	31	4.2	3.0	104	85	34	28	33	29
2 meses	11.5	9.0	35	28	3.8	2.7	96	77	30	26	33	29
3-6 meses	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1	91	74	30	25	33	30
0.5-2 años	12.0	10.5	36	33	4.5	3.7	78	70	27	23	33	33
2-6 años	12.5	11.5	37	34	4.6	3.9	81	75	27	24	34	31
6-12 años	13.5	11.5	40	35	4.6	4.0	86	77	29	25	34	31
12-18 años												
Mujer	14.0	12.0	41	36	4.6	4.1	90	78	30	25	34	31
Hombre	14.5	13.0	43	37	4.9	4.5	88	78	30	25	34	31
18-49 años												
Mujer	14.0	12.0	41	36	4.5	4.0	90	80	30	26	34	31
Hombre	15.5	13.5	47	41	5.2	4.5	90	80	30	26	34	31

sentaciones casi asintomáticas hasta gran compromiso óseo, hematológico o neurológico.

Aunque históricamente la enfermedad de Gaucher tipo 1 se ha considerado libre de manifestaciones neurológicas y se la ha llamado por lo mismo no neuronopática, publicaciones recientes han señalado que el compromiso del sistema nervioso central no es infrecuente, habiéndose informado una prevalencia global de hasta 36 %, superior a la esperada en la población general. Las manifestaciones que con mayor frecuencia se informan son la falta de concentración, diversas neuropatías, incoordinación, temblor e hipoacusia.^{35,36}

La susceptibilidad genética en los pacientes con enfermedad de Gaucher ha llevado a pensar en la vinculación con otro problema, también con una tendencia genética en su patogénesis: la enfermedad de Parkinson. En enfermos con enfermedad de Parkinson se ha encontrado que 13.7 a 17.9 % tiene mutaciones relacionadas con la enfermedad de Gaucher, comparados con 4.2 a 6.3 % en adultos mayores y jóvenes controles, respectivamente, además de presentarse a una edad más temprana y con una respuesta más pobre al tratamiento convencional.^{37,38}

Las mutaciones que con mayor frecuencia se han asociado a la presentación de estas dos entidades, además de un inicio más temprano de parkinsonismo son la N370S, R496H en las formas leves de enfermedad de Gaucher y L444P y la 84GG para las formas severas de enfermedad de Gaucher.^{36,37}

Es indispensable realizar examen neurológico sistemático a los pacientes con enfermedad de Gaucher y a sus familiares con el objetivo de identificar anomalías neurológicas, especialmente en portadores de las mutaciones de riesgo (III-B).

Enfermedad de Gaucher y las manifestaciones óseas

El compromiso esquelético en los pacientes portadores de enfermedad de Gaucher incluye una gran variedad de complicaciones sintomáticas y asintomáticas.³⁹

Es importante insistir en que las lesiones óseas son las manifestaciones más tardías de esta enfermedad y generalmente son irreversibles, por lo cual debe tenerse especial cuidado debido a que la patología ósea puede ocasionar fracturas patológicas múltiples, dolor considerable, deformidad ósea y discapacidad funcional.^{39,40}

Se cree que las alteraciones esqueléticas de la enfermedad de Gaucher se originan en la infiltración de la médula ósea por la acumulación de macrófa-

gos anormales cargados de glucocerebrósidos, provocando presión mecánica intraósea, la cual libera enzimas que alteran la homeostasis entre el osteoblasto y el osteoclasto.³⁹

La remodelación ósea es un proceso fisiológico normal en que el hueso antiguo es reabsorbido por los osteoclastos, y el hueso nuevo es depositado por los osteoblastos. Los estímulos para la remodelación ósea incluyen fuerzas metabólicas, mecánicas y gravitacionales. La remodelación del hueso desempeña un papel importante en la fisiología esquelética debido a que repara los daños microscópicos y aumenta la fuerza de los huesos cuando los procesos de reabsorción y síntesis se encuentran adecuadamente balanceados. La función de los osteoblastos está regulada por varias hormonas tales como los estrógenos, los factores de crecimiento y las citocinas. La actividad de los osteoclastos está regulada directamente por hormonas, factores de crecimiento y, en forma indirecta, por los osteoblastos.

La reabsorción del hueso es mediada por los osteoclastos bajo la influencia de los osteoblastos y las citocinas, tales como IL1, IL6 y el factor de necrosis tumoral, producidos por las macrófagos, los monocitos y otras células.

Se ha propuesto que las células de Gaucher influyen en la función de los osteoclastos y los osteoblastos, condicionando más depósitos de osteoclastos, favoreciendo la desmineralización ósea en la matriz ósea y cartilaginosa del hueso. Esta alteración se hace por medio de las citocinas, entre ellas IL6 y el factor de necrosis tumoral, elevadas en las enfermedades óseas como la artritis reumatoide y otras donde hay reabsorción ósea y lesiones líticas.

Cuadro clínico

El dolor óseo se presenta en forma variable; puede ser leve e inespecífico o agudo y localizado, asociado con fracturas y crisis óseas que pueden pos-trar en cama a los pacientes.

El dolor de una crisis ósea es de aparición súbita; en la anemia de células falciformes, el dolor severo asociado con la osteonecrosis por lo general se manifiesta rápidamente.

La mayoría de los pacientes son asintomáticos en relación con el aspecto óseo, hasta que se tiene más de una articulación dañada por procesos infiltrativos.

El dolor óseo en pacientes pediátricos puede simular datos de artritis séptica de cadera, de rodilla o simplemente trastornos del crecimiento, además de retardar el crecimiento y provocar dolores discapacitantes en la fase aguda.

Franco-Ornelas S.
Tratamiento
de la enfermedad
de Gaucher

En el adulto se puede manifestar necrosis avascular de cadera o coxartrosis, con dolor y limitación de los arcos de movimientos de dicha articulación, con acortamiento del miembro pélvico afectado. Asimismo, se pueden presentar dolor poliarticular y dolor en las manos y tobillos, así como dolor dorso-lumbar persistente e inespecífico.

Topografía de las lesiones óseas

Más de 98 % de los pacientes con enfermedad de Gaucher es portador de una o varias manifestaciones de infiltraciones ósea en diferentes regiones del sistema esquelético.

Los huesos más afectados son los largos, como el fémur, con tendencia a lesión en la porción distal, provocando una deformidad ósea característica de la enfermedad en matraz de Erlenmeyer, aunque no es patognomónica; así como lesiones líticas en la metáfisis y diáfisis de los huesos largos como húmero, tibia y peroné, y en la porción distal de los huesos largos. No debemos olvidar que la lesión ósea mas común y primera en aparecer es en la columna vertebral, por su gran aporte sanguíneo.

Es importante considerar que existen varios tipos de mutaciones en la fisiopatología de esta enfermedad, por lo que puede considerarse que los tipos N370S + L444P tienen las mismas características en las lesiones óseas y en la predilección por ciertos huesos, pero las tipo L444P + L444P son más severas, al menos en los pacientes mexicanos.

El tiempo de diagnóstico y el inicio de la terapia de reemplazo enzimático dependen según los tipos I y III. Por ejemplo, los tipo G-I tienen lesiones óseas tardías en huesos largos y necrosis avascular de cabeza femoral y húmero, y los G-III tienen una deformidad temprana en tórax, del tipo *antecurvatum* del esternón (paloma) y en columna dorsal de tipo cifosis. Predominante se acompañan de escoliosis, además de lesiones líticas en los metacarpiños de ambas manos, en las regiones de la diáfisis de los huesos.

El antecedente de esplenectomía tiene importancia debido que los pacientes esplenectomizados tuvieron daño severo prematuro en su estructura ósea.

Clasificación ósea

Ya existía una clasificación de las lesiones óseas por German y colaboradores (osteopenia, osteonecrosis, colapsos), según el daño óseo y su manifestación en radiografías simples. Los tipos de lesión ósea radiográficamente observados en pacientes mexicanos son:

- *Estadio I.* Infiltrado medular óseo.
- *Estadio II.* Osteopenia de huesos largos.
- *Estadio III.* Osteoporosis de huesos largos.
- *Estadio IV.* Zonas líticas en la diáfisis y metadiáfisis en huesos largos, fémur y húmero.
- *Estadio V.* Zonas de necrosis avascular de cabeza femoral y humeral.
- *Estadio VI.* Fracturas patológica (clasificación en pacientes mexicanos, modificada por Paul Blass Jaimes, basada en los cambios radiográficos de pacientes mexicanos).

Evaluación

La evaluación esquelética debe ser una parte integral de la atención médica. La enfermedad de Gaucher puede estar presente en ausencia de hepatome-

galia, esplenomegalia u otros trastornos hematológicos y la patología ósea puede ser el primer síntoma de enfermedad.

Aproximadamente dos tercios de los pacientes con enfermedad de Gaucher son diagnosticados antes de los 20 años y aproximadamente la mitad antes de los 10 años. Los niños pueden presentar los mismos tipos de complicaciones óseas que los adultos, incluyendo fracturas, necrosis avascular de cabezas femorales. El diagnóstico en la niñez generalmente indica una forma severa de la enfermedad, que con frecuencia afecta el crecimiento de los pacientes.

- Radiografías de huesos largos: serie ósea de huesos largos y de manos cada 24 meses.
- Radiografías de columna dorsolumbar, anteroposterior y lateral.
- Radiografías de ambos fémures que incluyan cadera, anteroposterior y lateral.
- Radiografía de tibia y peroné.
- Radiografía anteroposterior de ambos húmeros.
- Resonancia magnética (corporal, ponderales T1 y T2 completa de columna, dorso-lumbar y ambos fémures) cada 12 meses.
- Absorciometría de rayos X de energía dual de columna y fémures cada 18 meses.

Estudios de gabinete

■ *Resonancia magnética:* en los estudios de gabinete, sin duda la resonancia magnética es el estándar de oro ya que permite valorar la cavidad medular sin distorsión por cauda del hueso circundante y permite delimitar los infartos óseos y las osteonecrosis. Los protocolos utilizados en la enfermedad de Gaucher incluyen spin eco con señal ponderada T1 y secuencias de turbo eco, T2 turbo spin eco o gradientes. La médula amarilla normal tiene una concentración de grasa relativamente alta debido a que los adipocitos son el tipo celular predominante y este alto contenido de grasa genera una señal ponderada T1 hiperintensa y una señal ponderada T2, entre intermedia e hipertenso. Cuando los adipocitos de la médula amarilla son reemplazados por células de Gaucher, se reduce en gran proporción la intensidad en las señales ponderadas T1 y T2, por lo que la interpretación de la resonancia magnética en relación con los huesos largos en el canal medular puede sugerir la actividad de las células de enfermedad de Gaucher.

Este estudio determina también cambios vasculares a nivel de las articulaciones mayores, como cabeza femoral con necrosis avascular o necrosis avascular de cabeza humeral.

■ **Radiografías simples:** aunque este estudio tiene la ventaja de ser relativamente económico comparado con la resonancia magnética y tiene una disponibilidad más amplia, no es de gran utilidad para la evaluación de la patología ósea en enfermos con enfermedad de Gaucher ya que no se permite visualizar con facilidad las alteraciones esqueléticas.

Los estudios radiográficos simples sirven para identificar de forma inicial algunas de las lesiones más comunes en este tipo de pacientes, por ello se deben solicitar series óseas (anteroposterior y lateral) de huesos largos (fémur, columna dorsolumbar), húmeros, tibia y peroné, manos (anteroposterior y oblicua), para evaluar el estadio óseo en el paciente. En la mayoría de los pacientes portadores de enfermedad de Gaucher, con radiografía anteroposterior y lateral de cráneo también se observan cambios en la densidad ósea de las láminas tecales de los huesos del cráneo. Son características la deformidad en matraz de Erlenmeyer en la porción distal de los fémures (100 % de los casos), así como la gran extensión de las zonas de infartos óseo en fémur, llamados gaucheromas.

■ **Densitometría ósea:** método estándar para medir la densidad de la médula ósea en los pacientes portadores de enfermedad de Gaucher; este estudio es una cuantificación de la magnitud de la atenuación de un haz radiográfico causado por la masa ósea, técnica precisa para determinar la osteopenia generalizada. Investigaciones en pacientes mexicanos indican que tienen un z-score menor de 2.5 a temprana edad, confirmando que la desmineralización y el recambio óseo entre osteoclastos y osteoblastos se encuentra severamente afectado predisponiendo a osteopenia y a osteoporosis.

Es importante comentar que la densitometría ósea debe ser tomada con el mismo aparato y por el mismo técnico, para tener validez de precisión; además, en los pacientes pediátricos se debe utilizar un densitómetro especial por las graduaciones diferentes y el peso y talla de los pacientes.

Laboratorio

- Estudios básicos de laboratorio.
- Metabolismo mineral y óseo.
- Calcio, fósforo, creatinina.
- Calcio y creatinina en orina de 24 horas.

Marcadores óseos

- **Formación:** fosfatasa alcalina total y sérica, osteocalcina.
- **Reabsorción:** deoxipiridinolina urinaria.

Terapia de reemplazo enzimático

La terapia de reemplazo enzimático en estos pacientes debe ser permanente, cada 15 días, sin interrupción, ya que los efectos de la terapia de reemplazo enzimático no son permanentes y una vez suspendida se reactiva la enfermedad.

Las dosis se deberán individualizar en cada paciente, ya sea pediátrico o adulto, y dependerán de los criterios clínicos y de gabinete y de las normas establecidas en los consensos internacionales establecidos. Los objetivos de la terapia de reemplazo enzimático son:

- Eliminar o disminuir las crisis óseas.
- Estandarizar los percentiles de crecimiento y desarrollo en los pacientes pediátricos.
- Retrasar el daño óseo estructural.
- Mejorar la densidad ósea (osteopenia y osteoporosis).
- Retrasar los infartos óseos, la necrosis avascular y los infiltrados óseos medulares.

La dosis en pacientes pediátricos se inicia con 60 UI/kg/peso cada dos semanas. Se realiza el ajuste de dosis en forma individual de acuerdo con la respuesta clínica y alcance de los objetivos terapéuticos. En adultos comenzar con 60 UI/kg/peso cada dos semanas. En los pacientes estables y controlados puede administrarse 30 a 45 UI/kg de peso cada dos semanas. No es conveniente administrar dosis menores de 30 UI/kg/peso.

Fármacos alternativos de complemento

- **Bifosfonatos vía oral y endovenosa:** se recomienda el uso de bifosfonatos por vía oral cada 30 días del tipo del ibandronato de 150 mg y el uso por vía endovenosa de aclasta (ácido zoledrónico) en infusión cada 24 meses. Seguimiento y control con densitometría ósea de columna y cadera.
- **Analgésicos y antiinflamatorios:** paracetamol, diclofenaco, piroxicam, celecoxib y etorocoxib.
- **Fármacos protectores de cartílago:** sulfato de coindritín sulfato y glucosamida, vía oral.

Complicaciones óseas y diagnósticos diferenciales

La más severas son las fracturas patológicas de huesos largos, fémur y húmero. De forma crónica y degenerativa, la coxartrosis de ambas caderas o necrosis avascular de cabeza femoral bilateral o de húmero. Los gaucheromas son grandes infartos óseos

Franco-Ornelas S.
Tratamiento
de la enfermedad
de Gaucher

bien delimitados en el tercio proximal del fémur, que se agrandan hasta provocar lisis de la cortical con riesgo mayor de fracturas patológicas.

Las lesiones ortopédicas de esta enfermedad comparten ciertas características con algunas enfermedades hematológicas, oncológicas de los huesos, entre ellas es importante hacer el diagnóstico diferencial con la displasia fibrosa, mieloma múltiple y osteocondromas.

Enfermedad de Gaucher tipos 2 y 3

La enfermedad de Gaucher se transmite en forma autosómica recesiva. En población abierta se presenta un caso por cada 40 000 a 60 000 habitantes de población no judía. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy heterogéneas en cuanto a la severidad de la enfermedad y a los patrones de involucro orgánico. Clínicamente se identifican tres subtipos basados en la ausencia o presencia de síntomas neurológicos. El 90 % de los pacientes corresponde al tipo 1 no neuronopático.

La enfermedad de Gaucher neuronopática se define como la presencia de alteraciones neurológicas en un paciente con enfermedad bioquímicamente demostrada, para las cuales no se puede demostrar una explicación distinta.³⁹

Los tipos 2 y 3 corresponden a las formas neuronopáticas de la enfermedad de Gaucher y representan el grupo menos numeroso de la enfermedad, con una incidencia estimada menor de uno en 100 000 habitantes.

La presentación neurológica de la enfermedad de Gaucher tipo 2 es homogénea y se caracteriza por degeneración cerebral precoz, severa y rápidamente progresiva.

La causa de la afección neurológica se ha tratado de explicar por dos mecanismos: la formación de un agente citotóxico glucosil esfingocina en el cerebro y la acumulación perivascular de las células de Gaucher alrededor de los pequeños vasos sanguíneos cerebrales.³⁹ La enfermedad de Gaucher neuronopática no tratada tiende a ser progresiva y la velocidad de progresión es variable, difícil de predecir, en ocasiones se agrava lentamente, pero aun en grupos genéticamente homogéneos varía considerablemente.

La enfermedad de Gaucher neuronopática aguda (tipo 2) es la forma más infrecuente; se presenta en 1:500 000 habitantes y se caracteriza por inicio temprano: 95 % de los casos tiene ≤ 1 año de edad, con media de 3.5 meses.^{39,40}

Asimismo se observa afección bulbar progresiva, estridor, dificultad para deglutir y estrabismo.

Se presentan episodios de apnea debido a espasmos laríngeos, que inicialmente se relacionan con tos o durante la alimentación y después aparecen espontáneamente, siendo cada vez más frecuentes y prolongados. Se informa también dismotilidad esofágica que se relaciona con la desnutrición y caquexia.

También se presenta involucro piramidal: opistótonos, retroflexión cefálica, espasticidad y trismus facial. En algunos pacientes, la hiperextensión del cuello inicialmente es intermitente y eventualmente termina en un opistótonos definitivo. A ello se suma retraso en el crecimiento, que se presenta en 78 % de los pacientes, con bajo peso para la edad e incluso caquexia. Las crisis convulsivas son una manifestación frecuente y el paciente evoluciona a cuadriplejía espástica.

Respecto a las alteraciones cognoscitivas se reconoce una forma neonatal de evolución rápidamente mortal que se presenta desde el nacimiento con ictiosis cutánea e *hidrops fetalis*.

Las manifestaciones neurológicas pueden aparecer en el curso de la enfermedad progresivamente o todas simultáneamente, lo que empeora el pronóstico (figura 4). Se reconocen dos subgrupos:

- A, leve o nulo involucro del tracto piramidal, irritabilidad y alteraciones cognoscitivas leves.
- B, marcada evidencia de afección del tracto piramidal, irritabilidad y evidentes alteraciones cognoscitivas, que es un signo de mal pronóstico. Ocasiona la muerte antes de los cinco años de edad.

La enfermedad de Gaucher neuronopática crónica (tipo 3) tiene una incidencia estimada de 1:200 000 habitantes, se caracteriza por iniciar en la infancia, en la niñez o en el adulto joven. En este tipo se incluyen los pacientes con alteraciones neurológicas no agudas con un espectro clínico muy heterogéneo. Puede cursar o no con hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, alteraciones esqueléticas. Los pacientes presentan parálisis supranuclear, apraxia oculomotora, crisis convulsivas mioclónicas, retraso del crecimiento y pobre ganancia de peso. Cursan también con infiltrados pulmonares e hipertensión pulmonar, cirrosis hepática y várices esofágicas. Sin tratamiento mueren por las complicaciones hepáticas, pulmonares o por epilepsia mioclónica progresiva y demencia.⁴¹

Park y colaboradores reconocen dos subgrupos en la forma neuronopática crónica, basados en la edad de presentación de las alteraciones neurológicas: un subgrupo con aparición de la enfermedad en la infancia, con apraxia oculomotora, crisis convulsivas años después del diagnóstico, impor-

tante involucro visceral y esquelético, déficit cognoscitivo, retraso en el desarrollo y riesgo de muerte en la infancia; otro subgrupo con crisis convulsivas mioclónicas en el que el involucro neurológico se instala lentamente, de inicio en la infancia tardía o en el comienzo de la adultez. Algunos pacientes fueron diagnosticados en la infancia y desarrollaron las alteraciones neurológicas en la edad adulta. En los adultos también se observó retraso mental y alteraciones del lenguaje, así como de presión clínica. Casi todos los pacientes presentaron crisis convulsivas generalizadas además de las mioclonías. Una característica presente en todos los pacientes fue la alteración de los movimientos horizontales de los ojos. Las imágenes por resonancia magnética fueron normales, excepto en dos pacientes adultos y en un niño que mostraron atrofia cerebral. Las mioclonías no mejoraron con la terapia de reemplazo enzimático.⁴¹

El prototipo de la enfermedad de Gaucher tipo 3 es la forma norrbottniana, caracterizado por una presentación tardía en la adolescencia, ataque neurológico lentamente progresivo pero de evolución muy severa con demencia y ataxia, observado en un grupo étnico aislado del norte de Suecia. El tipo 3 a su vez está dividido en tres subtipos:

- El tipo 3A corresponde al fenotipo observado en la forma norrbottniana, que se ha observado más en la provincia de Norrbotten, al norte de Suecia.
- El tipo 3B comienza en la primera infancia con manifestaciones viscerales predominantes y rápidamente progresivas, con muerte debida a las complicaciones de la hipertensión portal o pulmonar. El ataque neurológico se limita esencialmente a una parálisis supranuclear horizontal.
- El tipo 3C, de descripción más reciente, se caracteriza por la existencia de una parálisis oculomotora aislada, de presentación precoz y con pocas manifestaciones viscerales. En esta misma se han reportado valvulopatías, mitral o aórtica, sobre todo en pacientes con mutación homocigota, D409H la más frecuente para este subtipo.⁴²

Los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 3 pueden presentar demencia lenta y progresiva, que progresa más rápidamente si el paciente está esplenectomizado. Los genotipos identificados son la forma homocigoto para D409H/D409H, G46E/N188S, N188S/desconocido, F231I/F231I y L444P/L444P, además de heterocigotos para L444P, F231I y D409H.^{43,44}

Diagnóstico

La sospecha clínica se basa en astenia, retraso en el crecimiento, retraso de la maduración sexual, palidez, petequias, equimosis, hemorragias espontáneas, hepatoesplenomegalia, distensión abdominal, alteraciones esqueléticas y alteraciones cutáneas. Puede existir presencia aislada o combinada de estos signos y síntomas, así como de las alteraciones del sistema nervioso central, como las alteraciones de los movimientos sacádicos, estrabismo, ataxia, trismus, epilepsia mioclónica y deterioro intelectual.

Los exámenes de laboratorio que deben realizarse son biometría hemática completa, anemia y trombocitopenia; estos son hallazgos de una biometría hemática; asimismo, se identifica fosfatasa ácida tartratorresistente elevada, quitotriosidasa elevada y presencia de células de Gaucher en el aspirado medular.

La confirmación diagnóstica se basa en la comprobación de actividad de la beta glucocerebrosidasa disminuida en leucocitos, fibroblastos u otras células nucleadas del paciente.

Evaluación inicial del paciente

- Valoración neurológica pediátrica completa: inicial y cada tres meses durante el primer año y después cada seis meses.
- Valoración por oftalmólogo: medición de los movimientos oculares cada seis meses, con oftalmoscopia directa cada 12 meses.
- Medición de la audición periférica cada 12 meses.
- Resonancia magnética o tomografía axial computarizada inicial.
- Neurofisiología: enfermedad de Gaucher y potenciales evocados del tallo cerebral cada 12 meses.
- Evaluación del coeficiente intelectual.
- Definición individual del riesgo: una vez establecidos los objetivos terapéuticos, debe definirse el grado de riesgo que tienen los pacientes de evolucionar mal y seleccionar el tratamiento inicial inmediato y dosis adecuadas al riesgo evaluado.

Todos los niños con síntomas neurológicos secundarios a la enfermedad de Gaucher son considerados con alto riesgo⁴⁵ y todos los pacientes con enfermedad confirmada deben recibir terapia de reemplazo enzimático.

Los niños con riesgo de sufrir la forma crónica neuronopática son aquellos que tienen hermanos

con el tipo 3, los niños con genotipos de “riesgo” (44P/L444P, D40 9H/D409H, L444P/D409H, etcétera), los niños con inicio de la enfermedad antes de los dos años de edad y manifestaciones clínicas severas. El tratamiento debe ser con enzima recombinante a dosis de 120 UI/kg cada dos semanas por el resto de su vida.

La terapia de reemplazo enzimático en la forma neuronopática revierte las manifestaciones tisulares fuera del sistema nervioso central. La imiglucerasa administrada por vía intravenosa no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Aspectos éticos

No existe duda en la realización de pruebas diagnósticas en pacientes con manifestaciones clínicas de enfermedad de Gaucher, independientemente de la edad. En años recientes han surgido controversias sobre realizar diagnóstico de enfermedades genéticas en pacientes asintomáticos, particularmente en menores de edad; después de múltiples discusiones se ha concluido que en adultos o familiares del caso índice, el diagnóstico presintomático depende de la información previa, incluyendo las consecuen-

cias que tenga para el paciente y su familia, así como de la obtención del consentimiento bajo información. En menores de edad, el consenso actual de las asociaciones médicas es que no se debe hacer diagnóstico presintomático si no se puede ofrecer alguna alternativa terapéutica o prevenir complicaciones relacionadas con el padecimiento. Debe tomarse en cuenta la opinión del paciente menor de edad de acuerdo con su grado de madurez y su edad, tal como lo recomienda la Sociedad Europea de Genética Humana.²²

En la enfermedad de Gaucher, el diagnóstico presintomático, tanto en adultos como en menores de edad, está completamente indicado, ya que se pueden ofrecer ambas condiciones: terapia específica y vigilancia para la prevención de complicaciones.

Es recomendable que la atención, diagnóstico y manejo del paciente se haga de acuerdo con los principios de equidad, justicia, beneficencia y no maleficencia.

Grupo de Expertos en Enfermedad de Gaucher

Carmen Araceli Arellano-Valdez, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional (CMN) de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco; Elsa Verónica Ávila-Arreguín, Hospital de Especialidades, CMN La Raza IMSS, D. F.; Diego Antonio Ávila-Tapia, Hospital General de Zona 11, Xalapa, Veracruz; Leticia Barrios, Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto Nacional de Pediatría, D. F.; Leticia Belmont-Martínez, Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto Nacional de Pediatría, D. F.; Paul Blass-Jaimes, Hospital “Magdalenas de las Salinas”, IMSS, D. F.; Luis Carbajal-Rodríguez, Clínica de Enfermedades por Depósito Lisosomal, Instituto Nacional de Pediatría, D. F.; Euler Chargoy-Vivaldo, Hospital de la Niñez Oaxaqueña, Oaxaca; Lourdes Cecilia Correa-González, Hospital General 1, IMSS; Guillermo Drelichman, Hospital de Niños “Ricardo Gutiérrez”, Argentina; Luis Eduardo Figueroa-Villanueva, División Genética, CIBO-IMSS; Sergio Ramón Figueroa-Sauceda, UMAE, IMSS, Ciudad Obregón; José Luis Flores-Díaz, Hospital General Regional 1, IMSS; Sergio Franco-Ornelas, CMN La Raza, IMSS, D. F.; Galindo Patricia, Pemex-Picacho, D. F.; Mayra Celina Gallegos-Rivas, Hospital de Gineco-Pediatría 48, IMSS; José Elías García-Ortiz, División Genética, CIBO-IMSS; María Guadalupe González-Villareal, UMAE 25, IMSS, Monterrey, Nuevo León; Mario González-Vite, Hospital General, CMN La Raza, IMSS, D. F.; César Martí Hernández-Guadarrama, Hospital General Regional 110, IMSS; Islas Francisco, Médico hematólogo; Gerardo López-Hernández, Hospital para el Niño Poblano; Miguel Arturo Márquez-Gutiérrez,

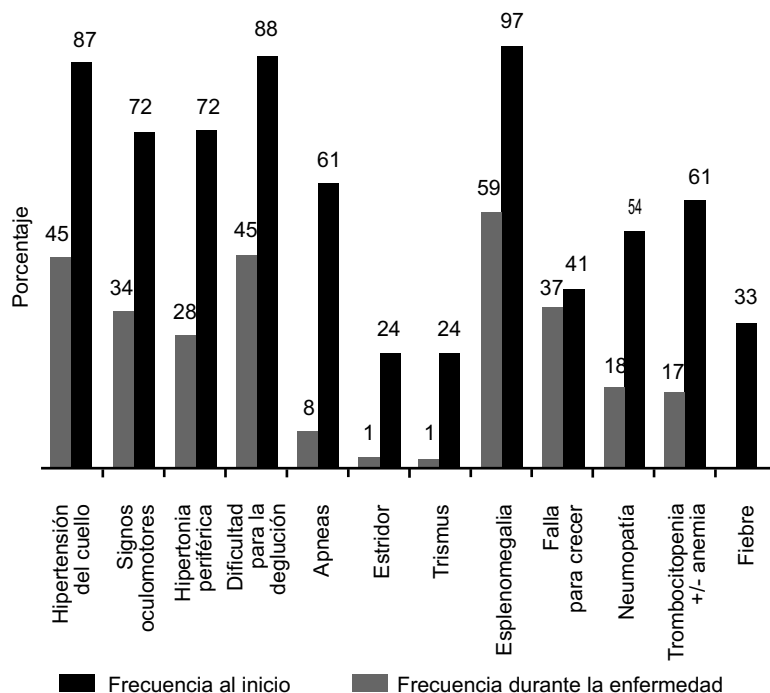


Figura 4. Frecuencia de los signos neurológicos en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 2

Hospital General, CMN La Raza, IMSS, D. F. ;Elsa Ofelia Martínez-Puente, Secretaría de Asuntos Escolares, Facultad de Medicina Universidad Autónoma de San Luis Potosí; Juana Inés Navarrete-Martínez, Departamento de Genética HCSAE, Pemex; Martha Patricia Oropeza-Martínez, Hospital General de Zona 8; Martha Ortiz, Unidad Médica de Alta Especialidad, CMN Occidente, IMSS; Uendy Pérez-Lozano, Hospital de Especialidades “Manuel Ávila Camacho”, Puebla, IMSS; María Teresa Pompa-Garza, Hospital de Especialidades 25, IMSS, Monterrey, Nuevo León; Alicia Rivera-Trujillo, Hospital General “Miguel Silva”, Secretaría de Salud en el Estado, Morelia, Michoacán; Etta Rozen-Füller, Hospital General de México; Víctor Manuel Zaragoza-Sandoval, Hospital General Regional 20, IMSS, Tijuana, Baja California; Jorge Zarco-Román, Instituto Nacional de Pediatría, D. F.

Referencias

1. Vilchez-Padilla JJ. Enfermedades de sistema nervioso por errores metabólicos congénitos. *Medicine* 2003;8(103):5548-5557.
2. Beutler E. Gaucher disease as a paradigm of current issues regarding single gene mutations of humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(12):5384-5390.
3. Sidransky E. Gaucher disease and parkinsonism. *Mol Genet Metab* 2005;84(4):302-304.
4. Beutler E, Gelbart T, Scott CR. Hematologically important mutations: Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2005;35(3):355-364.
5. Manger B, Menge E, Schaefer R, Haase C, Seidel J, Michels H. Gaucher disease, Fabry disease and mucopolysaccharidosis type I—how can the rheumatologist recognise these patients? *Z Rheumatol* 2006;65(1):32,34-43.
6. Beutler E. Discrepancies between genotype and phenotype in hematology: an important frontier. *Blood* 2001;98(9):2597-2602.
7. Accardo A, Bembi B, Pensiero S, Perissutti P. Type 3 Gaucher's disease in a three-year-old child: saccadic eye movements analysis. *JAAPOS* 2005; 9(5):501-503.
8. Grabowski GA. Recent clinical progress in Gaucher disease. *Curr Opin Pediatr* 2005;17(4):519-524.
9. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(6):603-608.
10. Mignot C, Doummar D, Maire I, De Villemeur TB. French Type 2 Gaucher Disease Study Group. Type 2 Gaucher disease: 15 new cases and review of the literature. *Brain Dev* 2006;28(1):39-48.
11. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a “simple” disorder. *Mol Genet Metab* 2004;83(1-2):6-15.
12. Amato D, Stachiw T, Clarke JT, Rivard GE. Gaucher disease: variability in phenotype among siblings. *J Inherit Metab Dis* 2004;27(5):659-669.
13. Liou B, Kazimierczuk A, Zhang M, Scott CR, Hegde RS, Grabowski GA. Analyses of variant acid beta-glucosidases: effects of Gaucher disease mutations. *J Biol Chem* 2006;281(7):4242-4253.
14. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT; International Collaborative Gaucher Group (ICGG). Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004;41(4 Suppl 5):15-22.
15. Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol* 2005;129(2):178-188.
16. Michelin K, Wajner A, Bock H, Fachel A, Rosenberg R, Pires R, et al. Biochemical properties of beta-glucosidase in leukocytes from patients and obligated heterozygotes for Gaucher disease carriers. *Clin Chim Acta* 2005;362(1-2):101-109.
17. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man 2009, [base de datos en Internet] USA; Johns Hopkins University; 1995. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
18. HGMD. Human Gene Mutation Database. [base de datos en Internet]. USA: Institute of Medical Genetics in Cardiff; 2005. Disponible en <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
19. Pastores GM, Barnett NL. Current and emerging therapies for the lysosomal storage disorders. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005;10(4):891-902.
20. Pastores GM. Gaucher disease. *GeneReviews* [base de datos en Internet]. Seattle; University of Washington, 1993. Disponible en <http://www.genetests.org/query?dz=gaucher>
21. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet* 2008;371(9629):2039-2041.
22. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Withdrawal of enzyme replacement therapy in Gaucher's disease. *Br J Haematol* 2000;110(2):488-492.
23. Drelichman G, Ponce E, Basack N, Freigeiro D, Aversa L, Graciela E, et al. Clinical consequences of interrupting enzyme replacement therapy in Children with type I Gaucher disease. *J Pediatr* 2007; 151(2):197-201.
24. Weinreb N, Barranger J, Packman S, Prakash-Cheng A, Rosenbloom B, Sims K, et al. Imigluc-

Franco-Ornelas S.
Tratamiento
de la enfermedad
de Gaucher

- rase (Cerezyme) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clin Genet* 2007;71(6):576-588.
25. Brunel-Guitton C, Rivard GE, Galipeau J, Alos N, Miron MC, Therrien R, et al. Enzyme replacement therapy in pediatric patients with Gaucher disease: what should we use as maintenance dosage? *Mol Genet Metab* 2009;96(2):73-76.
28. Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, Capellini MD, von Dahl S, Goldblatt J, et al. Management of non-neuropathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use to biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(3):319-336.
27. Elstein Y, Eisenberg V, Granogvsky-Grisaru S, Rabinowitz R, Samueloff A, Zimran A, et al. Pregnancies in Gaucher disease: a 5 year study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(2):435-441.
28. Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood* 2005;105(12):4569-4572
29. Allen MJ, Myer BJ, Knokher AM, Rushton N, Cox TM. Proinflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher disease: increased release of interleukin-6 e interleukin-10. *QJM* 1997;90(1):19-25.
30. Hollak CE, Evers L, Aerts JM, van Oers MH. Elevated levels of M-CSF, sCD14 and IL-8 in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 1997;23(2):201-212.
31. Hughes D, Cappellini MD, Berger M, Van Droogenbroeck J, de Fost M, Janic D, et al. Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *Br J Haematol* 2007;138(6):676-686.
32. Taddei TH, Kacena KA, Yang MA, Yan R, Mahhotra A, Boxer M, Aleck KA, et al. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *Am J Haematol* 2009;84(4):208-214.
33. Bataille R, Jégo G, Robillard N, Barillé-Niön S, Harousseau JL, Moreau O, et al. The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica* 2006;91(9):1234-1240.
34. de Fost M, Vom Dahi S, Weverling GJ, Brill N, Brett S, Häussinger D, et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis* 2006;36(1):53-58.
35. Biegstraaten M, van Schaik IN, Aerts JM, Hollak CE. Non neuropathic Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and a systemic review of the literature. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(3):337-349.
36. Giraldo P, Capablo Liesa JL, Alfonso P, Latre P, García B, Pocovi M. Manifestaciones neurológicas en pacientes con enfermedad de Gaucher y en sus familiares. *Med Clin* 2008;131(5):175-179.
37. Gan-Or Z, Giladi N, Rozovski U, Shifrin C, Rosner S, Gurevich T, et al. Genotype-phenotype correlations between GBA mutations and Parkinson disease risk and onset. *Neurology* 2008;70(24):2277-2283.
38. Clark LN, Ross BM, Wang Y, Mejía-Santana H, Harris J, Louis ED, Cote LJ, et al. Mutations in the glucocerebrosidase gene are associated with early-onset Parkinson disease. *Neurology* 2007;69(123):1270-1277.
39. Pastores GM, Patel MJ, Firooznia H. Bone an joint complications related to Gaucher disease. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2(2):175-180.
40. Mankin HJ, Rosenthal DI, Xavier R. Gaucher disease. New approaches to an ancient disease. *J. Bone Joint Surg Am* 2001;83-A(5):748-762.
41. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000;16(18):2835-2843.
42. Moore SG, Dawson KL. Red and yellow marrow in the femur: age-related changes in appearance at MR imaging. *Radiology* 1990; 175(1):219-223.
43. Weinreb NJ, Charrow J. The Bone in Gaucher Disease. *Am J Med* 2002;113:1-7.
44. Rosenthal DI, Scott JA, Barranger J, Mankin HJ, Saini S, Brady, LK et al. Evaluation of Gaucher disease using magnetic resonance imaging. *J. Bone Joint Surg Am.* 1986;68(6):802-808.
45. Rose JS, Graboski GA, Barnett SH, Desnick RJ. Accelerated skeletal deterioration after splenectomy in Gaucher type 1 disease. *AJR Am J Roentgenol* 1982;139(6):1202-1204.