

**ACTUALIZACIONES
EL MEDICO**

Actualización en Enfermedad de Gaucher

**Coordinación:
Juan Ignacio Pérez Calvo**



Actividad acreditada por la Comisión Nacional de
Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con
3,8 créditos

Test de evaluación disponible en:
www.elmedicointeractivo.com/Documentos/Evaluacion

Grupo
saned

© SANED 2008

Reservado todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo, sin el permiso de los editores.

Sanidad y Ediciones, S.L.

Capitán Haya, 60. 28020 Madrid. Tel: 91 749 95 00

Fax: 91 749 95 01. saned@medynet.com

Anton Fortuny, 14-16. Edificio B, 2º 2ª.

08950 Esplugues de Llogregat (Barcelona). Tel: 93 320 93 30

Fax: 93 473 75 41. sanedb@medynet.com

Depósito legal: M-4.972-2008

Composición y Fotomecánica: Artecomp

Coordinación de la edición:

Juan Ignacio Pérez Calvo

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa".
Zaragoza.

Autores:

A. Baldellou

Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Universitario Miguel Servet.
Zaragoza.

R. Fernández de la Puebla

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario "Reina Sofía". Córdoba.

Marta Matía

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa".
Zaragoza.

Susana Olivera

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa".
Zaragoza.

Juan Ignacio Pérez Calvo

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa".
Zaragoza.

Miguel Ángel Torralba

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa".
Zaragoza.

Jesús Villarubia

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Actualización en Enfermedad de Gaucher

INTRODUCCIÓN	7
● Enfermedades raras.....	7
● Enfermedades lisosomales.....	7
● Momentos históricos de la Enfermedad de Gaucher.....	8
● Epidemiología y genética.....	9
● Bibliografía recomendada.....	10
CUADRO CLÍNICO	11
● Síntomas clínicos.....	11
● Formas de presentación clínica, heterogeneidad de la enfermedad y correlaciones genotipo-fenotipo.....	11
● Bibliografía recomendada.....	13
DEFECTO ENZIMÁTICO Y ALTERACIONES GENÉTICAS EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER	14
● La sustancia acumulada: la glucosilceramida.....	14
● Características generales.....	14
● Síntesis.....	14
● Catabolismo.....	14
● Características de la distribución en órganos y tejidos.....	15
● La B-glucosidasa ácida.....	15
● Propiedades y características generales.....	15
● Proceso postranslacional de la enzima.....	16
● Propiedades del centro activo de la enzima.....	16
● Anomalías enzimáticas en la Enfermedad de Gaucher.....	17
● El gen de la B-glucosidasa ácida.....	18
● Propiedades y características generales.....	18
● Mutaciones.....	18
● Estrategias diagnósticas.....	20
● Bibliografía recomendada.....	21
DOMINIOS DE LA ENFERMEDAD	22
● Afectación visceral.....	22
● Afectación hematológica.....	23
● Afectación ósea.....	23
● Manifestaciones pulmonares.....	27
● Alteraciones cardiacas.....	27
● Manifestaciones infrecuentes.....	28
● Afectación renal.....	28
● Enfermedades malignas.....	29
● Trastornos neurológicos.....	29
● Bibliografía recomendada.....	29
ASPECTOS PEDIÁTRICOS DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER	30
● Introducción.....	30
● Diagnóstico de la Enfermedad de Gaucher en la infancia.....	31
● Clínica.....	31
● Enfermedad de Gaucher, no neuronopática (tipo 1) en el niño.....	31
● Enfermedad de Gaucher neuronopática (tipos 2 y 3) en el niño.....	31

● Tipo clínico 2.....	32
● Variante letal fetal y neonatal de la Enfermedad de Gaucher tipo 2.....	32
● Tipo clínico 3.....	32
● Exámenes complementarios.....	33
● Tratamiento de las formas infantiles de la Enfermedad de Gaucher...	33
● Tratamiento inespecífico.....	33
● Tratamiento específico.....	34
● Definición de los objetivos terapéuticos.....	34
● Definición individual del riesgo.....	35
● Esquema terapéutico.....	36
● Criterios de pérdida en el mantenimiento de los objetivos previamente alcanzados.....	38
● Seguimiento.....	39
● Bibliografía.....	41
DIAGNÓSTICO	43
● El diagnóstico morfológico de la Enfermedad de Gaucher.....	43
● El diagnóstico bioquímico: la 4 metilumbeliferona.....	43
● El diagnóstico genético.....	44
● El retraso diagnóstico en la Enfermedad de Gaucher.....	45
● Marcadores biológicos en la Enfermedad de Gaucher.....	45
● Características generales.....	45
● Citoquinas plasmáticas.....	46
● Ferritina, inmunoglobulinas, fosfatasa ácida, α-Hexosaminidasa y enzima convertora de angiotensina ..	46
● Quitotriosidasa plasmática.....	47
● PARC (quimocina de activación y regulación pulmonar)	49
● Marcadores de la afectación ósea en la EG.....	49
● Bibliografía recomendada.....	50
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	52
PRONÓSTICO	53
TRATAMIENTO	55
● Indicaciones de la TSE.....	56
● Pautas de dosificación y formas de administración.....	57
● Efectos secundarios y contraindicaciones.....	59
● ¿Qué respuesta podemos esperar?.....	60
● Seguimiento del paciente en tratamiento.....	62
● Ajuste de la dosis inicial.....	64
● Alternativas al tratamiento substitutivo.....	64
● Perspectivas terapéuticas en la EG.....	66
● Fármacos bioequivalentes (TSE).....	66
● Pequeñas moléculas (TRS).....	66
● Chaperones.....	67
● Terapia génica.....	67
● Modificaciones del tráfico celular.....	67
● Bibliografía recomendada.....	67

Introducción

ENFERMEDADES RARAS

La Enfermedad de Gaucher es una enfermedad rara que, desde el punto de vista epidemiológico, en Europa se define como aquella patología que afecta a menos de 5 de cada 10.000 habitantes; en Estados Unidos, sin embargo, se clasifica como enfermedad rara aquella que la padecen menos de 200.000 personas.

Aunque una de las características que comparten la mayoría de las enfermedades raras es que no hay muchos datos epidemiológicos, está claro que la Enfermedad de Gaucher tiene una prevalencia mucho menor a cualquiera de las dos tasas arriba mencionadas; a día de hoy ya se empieza a hablar de enfermedades ultrahuérfanas y se asocian a prevalencias mucho menores de lo expuesto, en torno a menos de 10.000 pacientes en el mundo, que estaría más en línea con la frecuencia de presentación de la Enfermedad de Gaucher.

La noción de enfermedad rara no solo tiene implicaciones epidemiológicas; casi todas las patologías clasificadas como tales tienen una serie de características comunes: suelen ser patologías graves, crónicas y degenerativas y ponen en peligro la vida del paciente. Generalmente son invalidantes y tienen un gran impacto en la calidad de vida. No suelen tener tratamiento específico, aunque en esto el caso de la Enfermedad de Gaucher es una excepción, como, afortunadamente, ya empieza a ocurrir en algunas de ellas. Se estima que hay entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras y que en torno al 6-8% de la población mundial padece alguna de estas patologías. Alrededor del 80% de las enfermedades raras tienen una base genética.

Uno de los principales problemas, de nuevo común a casi todas ellas, es que por su baja prevalencia existe un gran desconocimiento y por tanto grandes dificultades diagnósticas. Por esta razón, es de gran importancia la difusión de estas patologías entre los especialistas para, en la medida de lo posible, contribuir a un diagnóstico precoz y a un posterior tratamiento y seguimiento adecuados que mejoren el pronóstico de estos pacientes.

ENFERMEDADES LISOSOMALES

Si desde el punto de vista epidemiológico (y social) la Enfermedad de Gaucher es una enfermedad rara, desde el punto de vista etiopatológico es una enfermedad lisosomal o de depósito lisosomal. El concepto de enfermedad lisosomal

nace a partir de los estudios sobre la glucogenosis tipo II (Enfermedad de Pompe). El esquema general de la enfermedades lisosomales es una mutación genética que hace que una o más enzimas lisosomales sean deficientes (o ausentes); como consecuencia hay un paso metabólico (catabolizado por la enzima involucrada) disminuido (o interrumpido) dando como resultado un depósito de sustrato no metabolizado a nivel de los lisosomas de distintas líneas celulares, dependiendo de la patología. El acumulo de los diversos sustratos está en la base fisiopatológica de estas enfermedades. En el caso de la Enfermedad de Gaucher la enzima deficiente es la glucocerebrosidasa o β -glucosidasa ácida y el sustrato acumulado a nivel de los lisosomas de las células del sistema monocito-macrófago es el glucocerebroside o glucosil-ceramida. En función del sustrato acumulado las enfermedades lisosomales se pueden clasificar, de forma muy somera, en **Esfingolipidosis** (Enfermedad de Fabry, Enfermedad de Gaucher), **Mucopolisacaridosis** (Mucopolisacaridosis tipo I: Hurler, Hurler-Scheie, Scheie; Mucopolisacaridosis tipo II: Hunter; Mucopolisacaridosis tipo VI: Maroteaux-Lamy) **Oligosacaridosis** (Fucosidosis, Manosidosis), Otras (Enfermedad de Pompe dentro de las glucogenosis, Mucopolisacaridosis, etc.). Son, como vemos, un grupo de patologías muy heterogéneas. Hay alrededor de 50 enfermedades catalogadas como lisosomales. Aunque, de nuevo, cada una de estas patologías, tomadas individualmente son enfermedades poco frecuentes, en su conjunto tienen una frecuencia de alrededor de 1 por cada 7.000-8.000 nacidos vivos. Es de resaltar que cada vez hay más enfermedades lisosomales que presentan un tratamiento específico, la mayoría de las veces mediante terapia enzimática de sustitución, es decir mediante suplementación exógena de la enzima deficitaria. Al igual que se comentaba más arriba para todo el grupo de enfermedades raras, en el caso de las enfermedades lisosomales y, muy especialmente para aquellas en las que hay disponible tratamiento específico, el diagnóstico precoz y el inicio de tratamiento tan pronto como sea posible pueden prevenir consecuencias clínicas irreversibles.

MOMENTOS HISTÓRICOS DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

La Enfermedad de Gaucher recibe su nombre de Philippe Charles Ernest Gaucher. En su época de estudiante de medicina, este médico francés describió en su tesis doctoral de 1882 el caso de una mujer con una esplenomegalia masiva e inexplicable desde su infancia y que después presentó sangrado grave, anemia y complicaciones infecciosas (**Figura 1**). Se pensó que las células grandes e inusuales observadas en el bazo en la autopsia eran células epiteliales malignas.

Fue Brill quien le puso el nombre de "Enfermedad de Gaucher", cuando

hizo el primer diagnóstico *premortem* de un paciente con este trastorno. Posteriormente se descubrieron las características metabólicas y la naturaleza grasa del material (glucocerebrósido) almacenado en esas células esplénicas grandes y alteradas. Pero no fue hasta 1965 cuando se demostró el defecto metabólico subyacente, el déficit de glucocerebrosidasa.

Otro hito importante en la historia de la Enfermedad de Gaucher fue el descubrimiento de un mecanismo de receptor glicoproteico de los macrófagos, publicado en 1978, que se convirtió en la base del desarrollo del tratamiento específico mediante sustitución enzimática dirigida a los macrófagos. La **Tabla 1** enumera los hitos históricos importantes en relación con la Enfermedad de Gaucher y su tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA

La Enfermedad de Gaucher aparece en todas las etnias, pero es particularmente prevalente entre Judios Ashkenazi en la que se estima una prevalencia que oscila entre 1:400-1:2.500. Estudios epidemiológicos llevados a cabo en Holanda y Australia proponían una prevalencia de 1:50.000 en la población general. En poblaciones de Europa occidental u originarias de Europa occidental se han observado tasas de incidencia de nacimientos con Enfermedad de Gaucher sintomática de entre 1:57.000 y 1:111.000, lo que se traduciría en una tasa de prevalencia de la población general del orden de 1 por 100.000, aunque hay estudios que dan cifras de prevalencia menores, de alrededor de 1/150.000-200.000.

Según los últimos datos del Registro Internacional de Gaucher (www.gaucherregistry.com) más del 90% de los pacientes de Gaucher serían de tipo 1 (no neuropático), el 47% de los pacientes serían varones y el 53% mujeres y la mayoría de los pacientes se diagnostican entre los 4 y los 30 años, siendo la media de edad al diagnóstico de 19 años.

Las variantes de Enfermedad de Gaucher con afectación primaria del sistema nervioso central, es decir, la forma neuropática aguda (tipo 2) y la forma neuropática crónica (tipo 3), son menos frecuentes. En la mayoría de los países

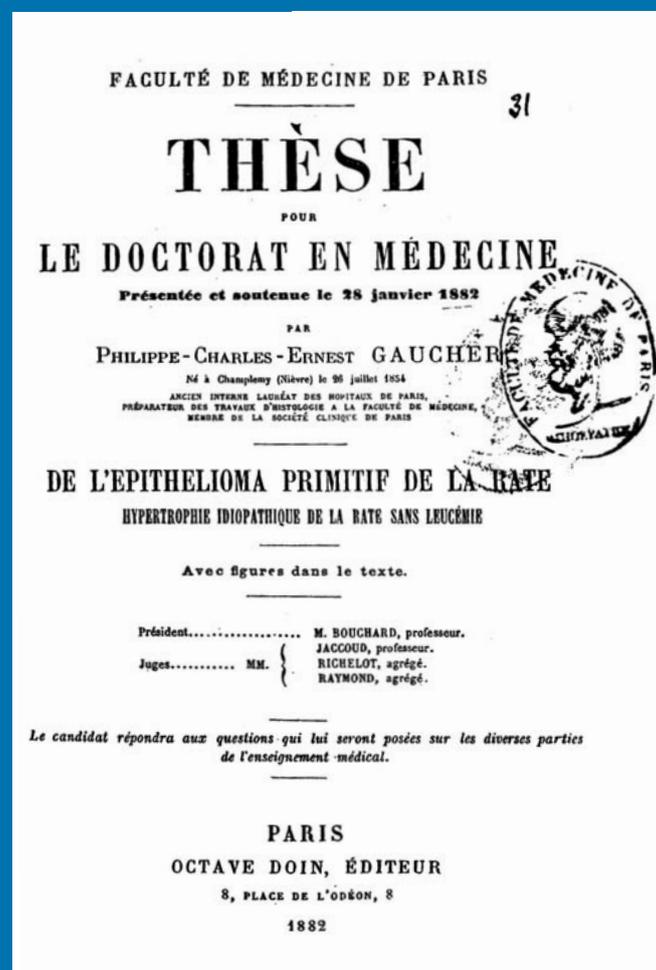


Figura 1. Tesis de Gaucher.

Tabla 1

Momentos clave en la historia de la Enfermedad de Gaucher

1882	Primer paciente descrito con Enfermedad de Gaucher
1905	Primer diagnóstico <i>premortem</i> de la Enfermedad de Gaucher
1907	Descubrimiento de la naturaleza metabólica de la Enfermedad de Gaucher
1927	Descripción del primer paciente con Enfermedad de Gaucher neuropática aguda (tipo 2)
1934	Descubrimiento de la naturaleza grasa del material almacenado
1955	Descubrimiento de los lisosomas
1959	Primera documentación del patrón de herencia autosómica recesiva
1959	Descripción del primer paciente con Enfermedad de Gaucher neuropática crónica (tipo 3)
1965	Publicación de la deficiencia de glucocerebrosidasa
1978	Publicación del mecanismo de receptor glicoproteico macrófago
1974	Primer ensayo clínico en humanos con glucocerebrosidasa purificada
1984	Genzyme inicia el ensayo clínico con alglucerasa
1985	Publicación de los genes codificadores de la glucocerebrosidasa y de las primeras mutaciones genéticas
1991	Aprobación en EE.UU. por la FDA de Ceredase™, alglucerasa obtenida de placenta
1994	Primeras aprobaciones de Ceredase™ en países europeos
1994	Aprobación en EE.UU. por la FDA de imiglucerasa recombinante (Cerezyme®)
1997	Aprobación en Europa por la EMEA de Cerezyme®
2002	Aprobación de miglustat como inhibidor de sustrato.

sólo el 5-10% de los pacientes con Enfermedad de Gaucher presentan características neuropáticas. En poblaciones del norte de Suecia, Polonia y la población árabe Jenin se ha documentado una prevalencia relativamente elevada de Enfermedad de Gaucher con afectación neurológica.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Grabowski GA. Gaucher disease. Enzymology, genetics, and treatment. Adv Hum Genet 1993;21:377-441.
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999;28:249-254.
- Zimran A, Gelbart T, Westwood B, et al. High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. Am Hum Gen 1991;49:855-859.

Cuadro clínico

SÍNTOMAS CLÍNICOS

Dejaremos a un lado las formas neuropáticas, en las que aparece afectación del sistema nervioso central, y que se verán en mayor profundidad en el capítulo dedicado a las formas pediátricas, y nos centraremos en los síntomas clínicos de los pacientes de Gaucher tipo 1, que por otra parte representan la gran mayoría (alrededor del 95%).

Entre las manifestaciones más frecuentes que refieren los pacientes de Gaucher están:

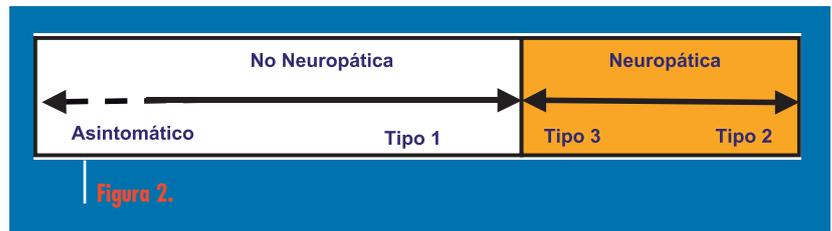
- **Astenia, adinamia y fatiga.** Es interesante hacer notar que, en algunos casos, estas manifestaciones no son percibidas por los pacientes ya que es su situación habitual. Muchos pacientes refieren que lo perciben retrospectivamente, cuando están en tratamiento y notan una mayor energía para realizar actividades cotidianas. Se ha descrito un mayor gasto metabólico para los pacientes de Gaucher, dato que apoyaría la aparición de este tipo de manifestaciones.
- **Sangrado espontáneo tanto a nivel nasal como en encías, propensión a hematomas y la aparición de hipermenorreas en las mujeres.**
- **Molestias y dolores abdominales, sensación de plenitud, pinchazos en el costado al realizar ejercicios y abdomen dilatado** ligado a la hepatoesplenomegalia.
- **Dolores óseos** y otras manifestaciones óseas, incluido un **retraso en el crecimiento.**

En una encuesta realizada a 77 pacientes estadounidenses con Enfermedad de Gaucher tipo 1, al preguntarles por los primeros síntomas, el 48% refería fácil sangrado o aparición frecuente de hematomas, el 44% abdomen dilatado, el 33% fatiga, el 30% refería dolor en huesos, en articulaciones o fracturas óseas y el 15% un retraso en el crecimiento.

FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA, HETEROGENEIDAD DE LA ENFERMEDAD Y CORRELACIONES GENOTIPO-FENOTIPO

En 1962 se publicó por primera vez una clasificación de la Enfermedad

de Gaucher basada en las características clínicas, considerando la presencia o ausencia de signos neurológicos y en la tasa de progresión de la neuropatía. La clasificación se dividía en: tipo 1 o no neuropático; tipo 2 o neuropático infantil; y tipo 3 o neuropático juvenil y adulto. Esta clasificación ha evolucionado hasta otra más reciente propuesta por el "Neuronopathic Gaucher Disease Task Force" del "European Working Group on Gaucher Disease", que divide la Enfermedad de Gaucher en: tipo 1 o no neuropático; tipo 2 o neuropático agudo; y tipo 3 o neuropático crónico (Figura 2). Existe una gran heterogeneidad en la forma y momento de presentación, así como en la evolución de la enfermedad en los pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1 (no neuropática) en la que la expresión clínica es especialmente variable. De hecho, se ha observado que pacientes con las mismas mutaciones genéticas (los que pertenecen a la misma familia o incluso gemelos) pueden presentar grandes variaciones (intrafamiliares) en las manifestaciones de la enfermedad. Esto refuerza la teoría de que otros factores distintos del genotipo, como los factores epigenéticos y/o ambientales, contribuyen a la expresión fenotípica.



Los intentos de establecer correlaciones entre los genotipos y las manifestaciones clínicas han permitido llegar a conclusiones más o menos precisas. La primera es que la presencia de al menos una copia de la mutación N370S se asocia con la enfermedad no neuropática (tipo 1) y excluye la afectación neuropática. La segunda es que la mutación L444P en homocigosis generalmente predice la enfermedad neuropática crónica (tipo 3).

La mutación N370S en homocigosis no debe interpretarse como enfermedad leve, como se ha sugerido en el pasado. Aunque la gran mayoría de los pacientes con Enfermedad de Gaucher identificados como doble portadores de la mutación N370S pueden, en un principio, presentar una afectación leve o incluso sin síntomas, este genotipo es el que presenta mayores variaciones en la expresión clínica. Esta circunstancia se ha puesto de manifiesto recientemente en un estudio llevado a cabo por Mistry y col., donde se llega a la conclusión de que los pacientes homocigotos para la mutación N370S son especialmente vulnerables a sufrir retrasos diagnósticos y, por tanto, a sufrir complicaciones posteriores. Esto podría ser debido a la poca expresividad con que las manifestaciones clásicas de la enfermedad pueden aparecer en estos pacientes inicialmente.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Grabowski GA Lysosomal Storage diseases. In: Braunwald E, Fauci AS, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. New York: McGraw-Hill 2001:2276-81.
- Hughes D, Capellini MD, Berger M, et al. Recommendation for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. Br J Haematol 2007;138:673-5.
- Mistry PK, Sadan S, et al Consequences of diagnostics delays in type 1 Gaucher disease. The need for greater awareness among Hematologists-Oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. Am J Hematology 2007;82:697-701.

Defecto enzimático y alteraciones genéticas en la Enfermedad de Gaucher

El punto de inflexión en el estudio de la Enfermedad de Gaucher (EG) se produjo en la década de los 80 con el desarrollo de la biología molecular. Desde entonces y hasta ahora se han ido encontrando las diferentes razones genéticas y bioquímicas para los diversos fenotipos que se dan entre los pacientes. En la actualidad se conocen más de 200 mutaciones en el gen de la B-Glucosidasa ácida (GBA) responsables de la enfermedad. Actualmente, el importante impulso de la bioquímica y la biología molecular y celular ha permitido el desarrollo de técnicas de expresión de genes con la consecuente caracterización de dichas mutaciones.

LA SUSTANCIA ACUMULADA: LA GLUCOSILCERAMIDA

Características generales

El substrato natural para la B-glucosidasa ácida es el esfingosil-1-O-B-D-glucósido. Este compuesto, también llamado glucosilceramida, B-glucósido ceramida o glucocerebrósido, es degradado por una enzima denominada glucocerebrosidasa, glucosilceramidasa, ceramida B-glucosidasa o B-glucosidasa ácida. La glucosilceramida se distribuye en muchos tejidos de especies mamíferas en pequeñas cantidades, como un metabolito intermedio en la síntesis y degradación de glucoesfingolípidos complejos, tales como los gangliósidos y los globósidos.

Síntesis

La glucosilceramida es sintetizada a partir de la UDP-glucosa por la glucosilceramida sintetasa. Este proceso se produce en el cerebro y en una gran variedad de tejidos y células. Comparándolo con la síntesis de ceramida y esfingosina que se dan en el retículo endoplásmico, la glucosilceramida se produce en el complejo de Golgi y se destina a la membrana plasmática celular.

Catabolismo

La glucosilceramida es el penúltimo producto de la cadena de la degradación de los glucoesfingolípidos complejos. En general, la fuente fundamental pro-

ductora de glucosilceramida son las membranas de los hematíes viejos (vida media de 100 a 120 días) y los leucocitos senescentes (vida media alrededor de 30 días) que deben ser degradados por la B-glucosidasa ácida presente en los lisosomas de los macrófagos existentes en los tejidos del sistema reticuloendotelial. La posterior degradación por la B-glucosidasa ácida da lugar a la producción de ceramida que en última instancia será degradada por la ceramidasa ácida a esfingosina y ácidos grasos.

Características de la distribución en órganos y tejidos

Los niveles plasmáticos de glucosilceramida están elevados entre dos y veinte veces en los pacientes afectados por la Enfermedad de Gaucher, pero tales niveles no se correlacionan con el tipo de EG y el grado de afectación. Esta glucosilceramida plasmática está asociada con lipoproteínas. En el bazo y el hígado de los pacientes afectos se ha encontrado un aumento de glucosilceramida de unas 20 a 100 veces y, en cuanto al cerebro, se han encontrado niveles incrementados de glucosilceramida en los diferentes tipos de enfermedad. En éste último órgano la distribución y el tipo de lípidos acumulados es sensiblemente diferente respecto a cada variante de EG (**Figura 3**).

LA B-GLUCOSIDASA ÁCIDA

Propiedades y características generales

La B-glucosidasa ácida es una proteína compacta de la membrana celular. En el humano es una glicoproteína homomérica, y la secuencia completa de aminoácidos fue descrita por Tsuji en 1986, así como la secuencia de nucleótidos del c-DNA. La proteína humana madura contiene 497 aminoácidos con un peso molecular calculado (PM) de 55,5 KD. Alrededor del 13% de los residuos de la enzima son básicos (lisina, arginina o histidina) y además contiene alrededor de un 11% de residuos leucina y un 45% de aminoácidos no polares. Las

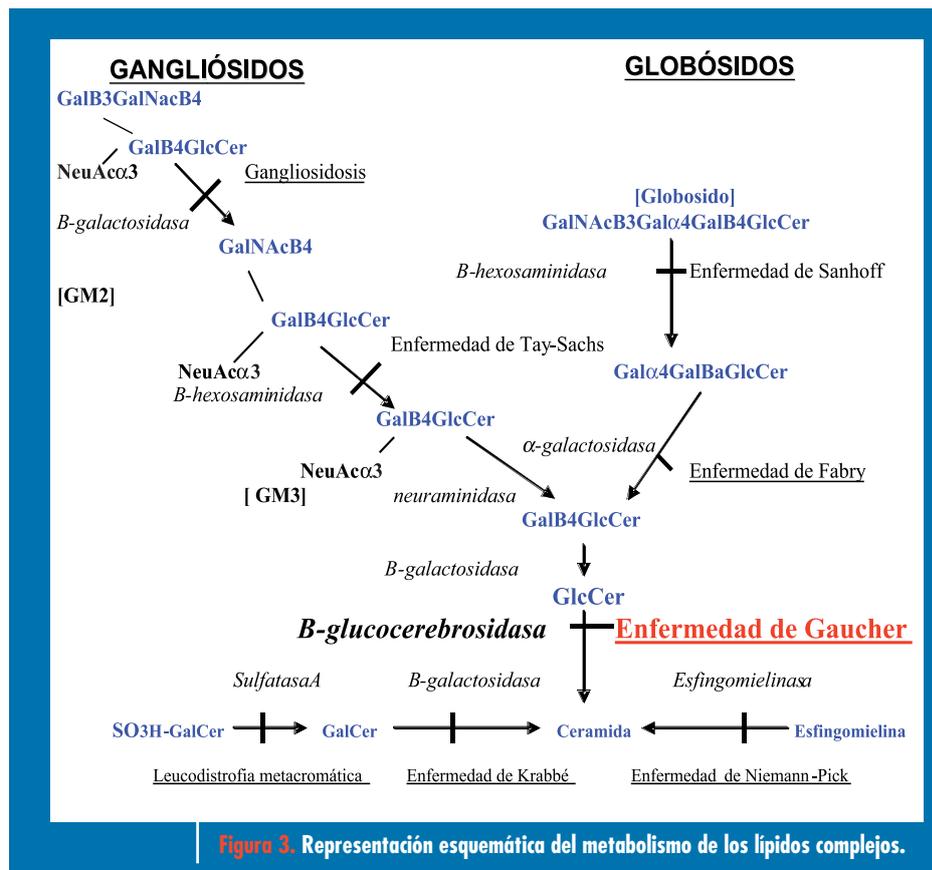


Figura 3. Representación esquemática del metabolismo de los lípidos complejos.

secuencias de la B-glucosidasa ácida humana y murina presentan cinco posiciones para la N-glicosilación. Utilizando técnicas de mutagénesis dirigida, se ha conocido que las cuatro primeras glicosilaciones suelen ser habituales y que únicamente se precisa la primera glicosilación para desarrollar una enzima activa. Además, por medio de la utilización de anticuerpos monoclonales se ha podido demostrar que la B-glucosidasa ácida precisa de otra proteína activadora, denominada Saposina C, para poder desarrollar su actividad catalítica. En este sentido han sido descritas algunas variantes de EG con fenotipo grave que se asocian a déficit de Saposina C (**Figura 4**).

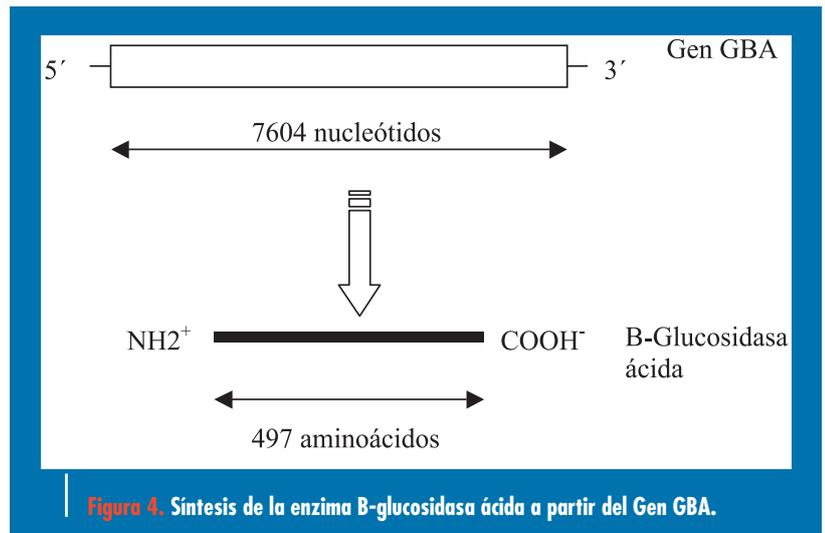


Figura 4. Síntesis de la enzima B-glucosidasa ácida a partir del Gen GBA.

Proceso postranslacional de la enzima

El proceso final de maduración de la proteína tiene lugar coincidiendo con el transporte de la cadena polipeptídica, mientras cruza el retículo endoplasmático. El tiempo de transporte de la B-glucosidasa ácida por el retículo endoplasmático hasta el aparato de Golgi es de unas tres horas -lo cual es elevado al compararlo con otras enzimas lisosomales- y la vida media intracelular es de alrededor de 60 horas; relativamente corta. Las enzimas son introducidas dentro de los lisosomas por una señal manosa 6-P y desde aquí pasan a la membrana celular.

Propiedades del centro activo de la enzima

En un principio se pensó que en la enzima humana el centro activo estaba localizado a nivel del aminoácido en posición 443 (Asp). En la actualidad se conoce que los residuos catalíticos corresponden a los aminoácidos E235 y E340 (Glu), respectivamente.

El mecanismo catalítico de la enzima incluye la unión B-glucosídica, la liberación de la ceramida, la donación de agua al complejo formado por la glucosa y la enzima, y la obtención de la B-glucosa. Las técnicas de expresión de enzimas mutadas han proporcionado abundantes datos acerca de la localización de regiones enzimáticas que pueden contribuir a la acción catalítica (**Figuras 5 y 6**).

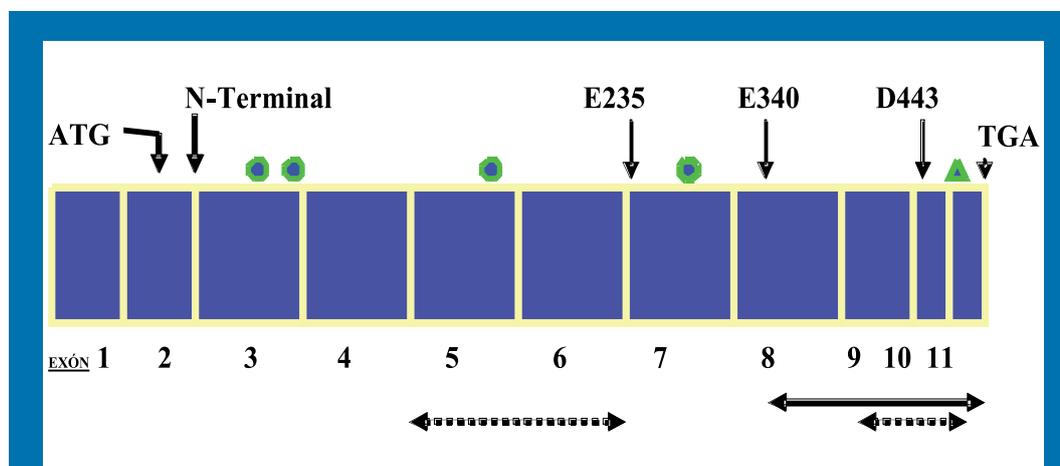


Figura 5. Mapa funcional de la enzima B-glucosidasa ácida. Los números 1-11 representan los diferentes exones. Los hexágonos y el triángulo corresponden a los lugares de N-glicosilación. Las flechas punteadas y continuas representan regiones importantes para la estabilidad enzimática y la actividad catalítica, respectivamente.

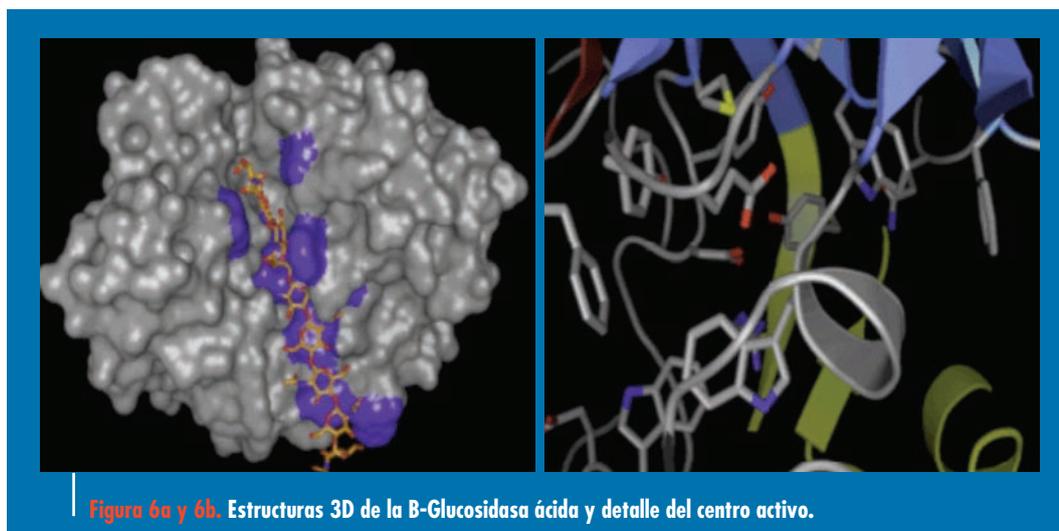


Figura 6a y 6b. Estructuras 3D de la B-Glucosidasa ácida y detalle del centro activo.

Anomalías enzimáticas en la Enfermedad de Gaucher

Se han sugerido diversos grupos de enzimas mutantes en la EG, basados en las diferentes respuestas experimentadas por la actividad, procesamiento y estabilidad de dicha enzima ante distintos modificadores. De esta manera, se han propuesto dos tipos de enzimas residuales: 1) aquellas con descenso de la estabilidad, que interactúan de un modo normal con el sustrato y presentan un decrecimiento de las constantes del rango catalítico (generalmente encontradas en enfermos de Gaucher tipos 1, 2 y 3 de origen no judío) y, 2) aquellas con una estabilidad normal pero con una reducción de la afinidad del centro activo de la enzima por el sustrato y una moderada disminución de las constantes catalíticas (generalmente encontradas en pacientes de origen judío). Otro ter-

cer tipo de enzima sería aquella que fuera completamente inactiva o truncada por ser procedente de una mutación GBA grave (delección o alelo de recombinación).

EL GEN DE LA B-GLUCOSIDASA ÁCIDA

Propiedades y características generales

El gen GBA comprende 11 exones y 10 intrones, que se distribuyen con una longitud de 7,6 Kb en dirección 5'-3'. 16 Kb en dirección 3' existe un pseudogen (GBAP) que tiene 5,7 Kb de longitud y tiene la misma organización en cuanto a exones e intrones que el gen funcional. A pesar de la diferencia en el tamaño ambas estructuras presentan un 96% de homología que viene determinada por varias inserciones Alu en los intrones del GBA y un gran número de delecciones en el GBAP. Dentro de las diferencias, la más importante es la presencia de una delección de 55 pb en el Exón 9 del pseudogen. El resto de las mutaciones acumuladas en el GBAP conllevan muy frecuentemente la aparición de alelos de recombinación entre GBA y el GBAP.

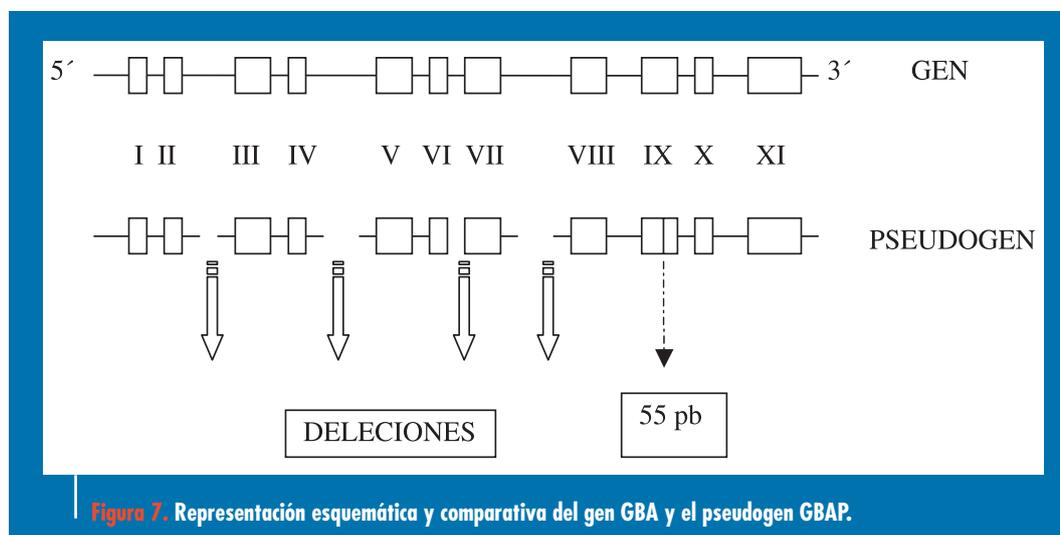
El GBA se encuentra en el cromosoma 1 (región q21-q31) y presenta una íntima relación con otros genes dentro de una región de 85 kb del cromosoma 1q.

En concreto su expresión puede verse influida por el gen de la Metaxina 1 (MTX1) y el de la Trombospondina 3.

Cuando el GBA se traduce da lugar a un RNA mensajero de aproximadamente 2 Kb que es procesado a los 497 aminoácidos que forman la enzima madura. En este sentido han sido utilizadas dos maneras básicas a la hora de nombrar a las mutaciones detectadas en el GBA: 1) mutaciones que hacen referencia a los aminoácidos mutados [(ejemplo N370S traduciría un cambio de una Asparragina (N o Asn) a una Serina (S o Ser) en el aminoácido 370 de la cadena polipeptídica; por lo tanto también se puede encontrar en la literatura como Asn370Ser] o 2) mutaciones referidas al nucleótido mutado [donde N370S se expresaría como A5841G ó 5841A>G que querría decir que en el nucleótido 5841 del GBA completo (incluyendo intrones y exones) se ha producido un paso de una Adenina (A) a una Guanina (G) o bien c.1226 A>G tomando como referencia el mRNA o el DNA complementario [cDNA (representa la secuencia complementaria del RNA obtenida mediante la copia de éste por una transcriptasa inversa)] (**Figura 7**).

Mutaciones

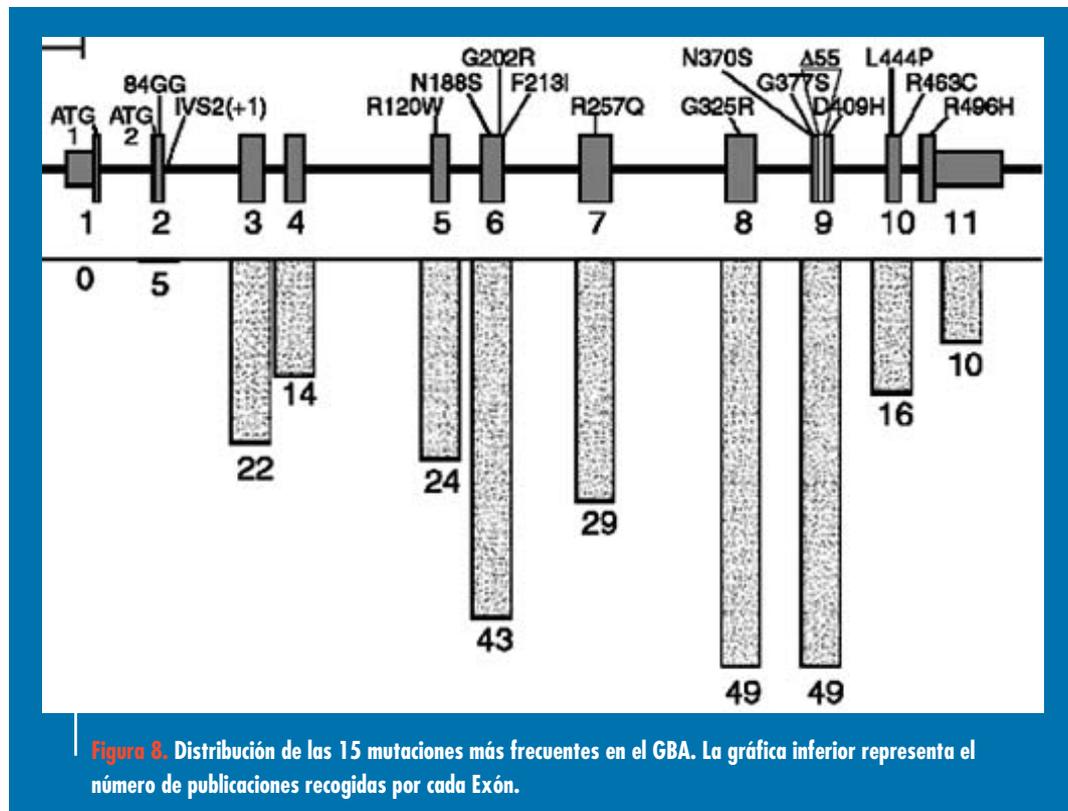
Hasta el día de hoy han sido descritas unas 250 mutaciones en el GBA. Esto incluye 203 mutaciones de tipo "missense" (cambio de un nucleó-



tido que condiciona una transformación en un aminoácido), 18 “nonsense” (cambio de un nucleótido que da lugar a un codon de parada), 36 pequeñas inserciones o deleciones que conducen a cualquiera de las mutaciones de tipo “frameshifts” (cambian la pauta de síntesis de los aminoácidos) o “in-frame” (deleciones o inserciones de tres o múltiplos de tres bases), 14 mutaciones por cambio en el ajuste “splicing”, y 13 alelos complejos con dos o más mutaciones en cis. Otro tipo de mutaciones descritas son aquellas que se producen por recombinación entre el GBA y el pseudogen bien sean por conversión, fusión o duplicación. Todas estas mutaciones están disponibles en el banco de datos genéticos (Human Genome Variation Society; www.hgvs.org/mutnomen).

Los dos alelos más frecuentes se describieron a finales de 1980. Estos dos alelos, c.1448 T>C (L444P) y c.1226A>G (N370S), siguen siendo encontrados en la mayoría de las poblaciones (<http://www.interscience.wiley.com/jpages/1059-7794/suppmat>).

La presencia del GBAP complica la identificación de los alelos del GBA que condicionan la aparición de la EG. Inicialmente, los laboratorios utilizaron diferentes estrategias basadas en la técnica de PCR y análisis de restricción enzimática como técnicas de cribado para identificar un grupo limitado de dos a siete mutaciones conocidas. Entre los pacientes de tipo 1 de origen judío Ashkenazi se trataba de un método bastante eficiente, capaz de detectar aproximadamente el 90% de los alelos defectuosos. Sin embargo, en la población no judía, esta estrategia no permitía identificar una parte importante de las mutaciones, especialmente en pacientes con EG tipo 1. En la actualidad la incorporación de métodos de secuenciación automática ha llevado a la identificación de muchas de las nuevas mutaciones en el GBA (Figura 8).



Estrategias diagnósticas

En general las mutaciones más frecuentemente detectadas son c.115+1G>A (IVS2+1), c.84dupG (84GG), c.475C>T (R120W), c.680A>G (N188S), c.721G>A (G202R), c.754T>A (F213I), c.887G>A (R257Q), c.1090G>A (G325R), c.1226A>G (N370S), c.1246G>A (G377S), c.1342G>C (D409H), c.1448T>C (L444P), c.1504C>T (R463C), c.1604G>A (R496H) y c.1263_1317 (del55). Sin embargo la distribución de dichas mutaciones varía con el origen étnico y la frecuencia de las mismas podría ser errónea puesto que muchos laboratorios no distinguen entre la mutación puntual c.1448T>C (L444P) y los alelos recombinantes que incluyen dicha mutación. Además, por ejemplo, el alelo c.1226A>G (N370S) es poco frecuente en la población China y Japonesa siendo extremadamente frecuente en Europa, América y Oriente Medio. En la población judía de origen Ashkenazi con EG tipo 1 los alelos c.1226A>G, c.1448T>C, c.84dupG, c.115+1G>A, c.1504C>T y c.1604G>A representan el 90% del total. Especialmente los alelos c.1226A>G y 84dupG constituyen el 70% y el 10% respectivamente. En este sentido es lógico realizar una búsqueda sistemática para estas seis mutaciones como primera estrategia diagnóstica genética en esta población. Por otro lado esta estrategia no identificaría entre el 25 y 50% de los alelos entre los pacientes con EG de origen no Ashkenazi.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Grace ME, Desnick RJ, Pastores GM. Identification and expression of acid beta-glucosidase mutations causing severe type 1 and neurologic type 2 Gaucher disease in non-Jewish patients. *J Clin Invest* 1997;99:2530-2537.
- Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z, Reiner O, Gelbart T, Beutler E. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. *Genomics* 1989;4:87-96.
- Horowitz M, Zimran A. Mutations causing Gaucher Disease. *Human Mutation* 1994;3:1-11.
- Hruska KS, LaMarca ME, Scott R, Sidransky E. Gaucher Disease: Mutation and Polymorphism Spectrum in the Glucocerebrosidase Gene (GBA). *Human Mutation* 2008;29(5):567-583.
- Sorge J, West C, Westwood B, Beutler E. Molecular cloning and nucleotide sequence of human glucocerebrosidase cDNA. *Proc Nat Acad Sci* 1985;82:7289-7293.
- Torralba MA, Perez-Calvo JI, Pastores GM, Cenarro A, Giraldo P, Pocovi M. Identification and characterization of a novel mutation c.1090G>T (G325W) and nine common mutant alleles leading to Gaucher disease in Spanish patients. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27:489-495.
- Tsuji S, Choudary PV, Martin BM, Winfield S, Barranger JA, Ginns EI. Nucleotide sequence of cDNA containing the complete coding sequence for human lysosomal glucocerebrosidase. *J Biol Chem* 1986;261:50-53.

Dominios de la enfermedad

Los pacientes con enfermedad de Gaucher (EG) presentan clínica derivada de la infiltración de macrófagos cargados de glucocerebrósido (células de Gaucher) en distintos órganos. Los dominios fundamentales de la enfermedad incluyen afectación visceral con hepatoesplenomegalia, infiltración de médula ósea con citopenias y enfermedad ósea. Con una menor frecuencia puede ocasionar manifestaciones pulmonares, cardíacas, renales y una mayor incidencia de enfermedades malignas.

AFECTACIÓN VISCERAL

La acumulación progresiva de macrófagos en tejido hepático y esplénico justifica la alta frecuencia de hepatoesplenomegalia de estos pacientes. La esplenomegalia (**Figura 9**) es un signo que aparece hasta en el 95% de los casos y suele ser gigante. Puede ocasionar hiperesplenismo con citopenias, fundamentalmente trombocitopenia. Es relativamente frecuente la aparición de nódulos esplénicos en las técnicas de imagen (**Figura 10**), planteando el diagnóstico diferencial con el linfoma esplénico. La esplenomegalia puede cuantificarse con precisión mediante resonancia magnética volumétrica. Puede detectarse la presencia de macrófagos cargados de glucocerebrósido (células de Gaucher) en el tejido esplénico (**Figura 11**).

Es frecuente la hepatomegalia (70-80% de los casos), que suele ser moderada y presentarse de for-



Figura 9. Esplenomegalia en paciente con EG.

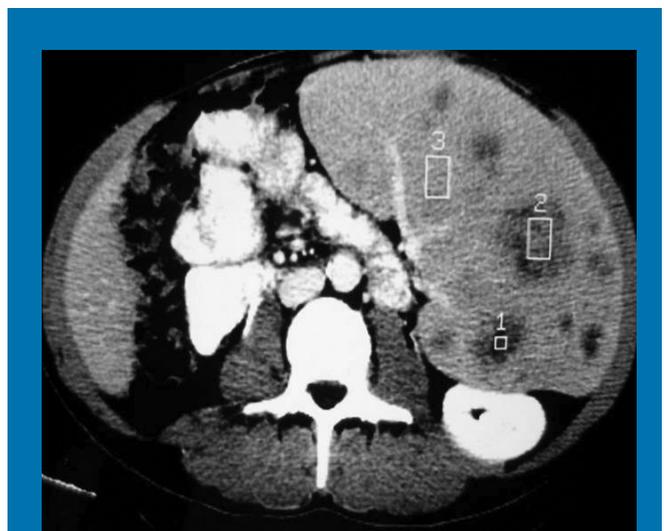


Figura 10. Bazo con múltiples lesiones hipodensas.

ma más tardía que la esplenomegalia. Puede cursar de manera asintomática o dar molestias locales en hipocondrio derecho. En la exploración pueden aparecer los típicos estigmas de hepatopatía crónica y en un 10% de los casos existe hipertensión portal con varices esofágicas. Histológicamente hay fibrosis hepática, atribuida a la producción de citoquinas por el macrófago, células de Gaucher y puede haber signos anatomopatológicos de cirrosis.

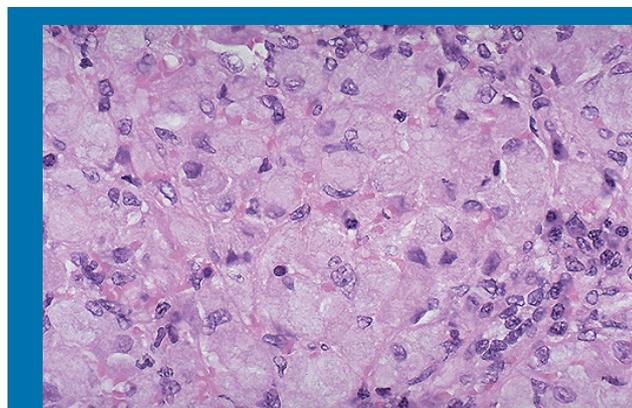


Figura 11. Células de Gaucher en el bazo.

AFECTACIÓN HEMATOLÓGICA

El acumulo de células de Gaucher en médula ósea provoca desplazamiento del tejido hematopoyético, proceso denominado mieloptisis, y citopenias periféricas. Las citopenias en la EG tipo 1 no tratada son casi constantes y están producidas tanto por secuestro de los productos sanguíneos en el bazo agrandado o hipersplenismo como por la mieloptisis. La anemia y la trombopenia son las citopenias más frecuentes. La trombopenia, junto con la presencia de déficit de los factores de la coagulación, contribuye a la diatesis hemorrágica de estos pacientes. Aunque en los casos de afectación grave puede presentarse sangrado espontáneo, normalmente se evidencia después de un traumatismo o intervención quirúrgica. Los defectos de los factores de la coagulación pueden ser secundarios a disfunción hepática, a adsorción de los mismos por los acúmulos de glucocerebrósido o a secuestro esplénico de los factores de la coagulación. La coexistencia observada de EG y déficit de factor XI, que también se hereda de forma autónoma recesiva, parece estar relacionada con una alta frecuencia de ambos defectos en la población ashkenazi. La leucopenia es menos frecuente, suele ser leve y puede contribuir al desarrollo de infecciones intercurrentes. Otros factores que contribuyen a la mayor frecuencia de infecciones es la afectación de la quimiotaxis de los neutrófilos y la unión de los microorganismos al glucocerebrósido. Es frecuente la presencia de hipergammaglobulinemia policlonal y la presencia de componentes oligoclonales séricos en estos pacientes. Ello puede ser debido a que la activación del sistema reticuloendotelial constituye un estímulo crónico para la células linfoides B.

AFECTACIÓN ÓSEA

El hueso es la segunda estructura más frecuentemente afectada en la EG. La enfermedad ósea tiene gran impacto en la calidad de vida de los pacientes,

debido fundamentalmente al dolor óseo, las fracturas y la necesidad de intervenciones quirúrgicas de tipo ortopédico.

Las manifestaciones óseas más frecuentes de la EG tipo 1 incluyen:

a. Infiltración de la médula ósea. Se cree que la infiltración por células de Gaucher en la médula aumenta la presión mecánica intraósea, lo cual contribuiría a la aparición de isquemia e infartos, que ocasiona dolor óseo. Además, probablemente, las interleucinas IL-6 e IL-10 producidas por los macrófagos tienen una acción deletérea sobre el hueso, alterando el equilibrio entre la actividad osteoclástica y osteoblástica. El proceso de infiltración medular se inicia en columna lumbar para después extenderse a las metáfisis y diáfisis femorales, y finalmente a las epífisis. Suele ocurrir de forma bilateral, aunque no siempre simétrica. Histológicamente suele acompañarse de fibrosis reticulínica, que en ocasiones dificulta la realización del aspirado medular.

b. Remodelación inadecuada.

Es debida a infiltración de la médula ósea por células de Gaucher. Ocasiona la deformación en matraz de Erlenmeyer (**Figura 12**), que aparece en un 80% de los pacientes, aunque no es patognomónica de la EG. Se localiza de forma simétrica en los extremos distales de fémures y proximales de tibias.

c. Osteopenia generalizada.

Los pacientes con EG suelen tener una masa ósea significativamente menor que los sujetos sanos de similar edad y sexo. Cursa con adelgazamiento de la cortical y pérdida de trabéculas óseas. Favorece la aparición de fracturas patológicas (**Figura 13**) tanto en huesos largos como en vértebras.

d. Necrosis avascular u osteonecrosis.

Se produce por compromiso de la circulación intraósea con isquemia localizada a nivel del hueso subcondral. Es típica su localización en la cabeza femoral (**Figuras 14 y 15**) o humeral. Requiere con frecuencia la colocación de prótesis (**Figura 16**), al progresar a artrosis de la articulación. Se ha demostrado que la esplenectomía es un factor de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis.

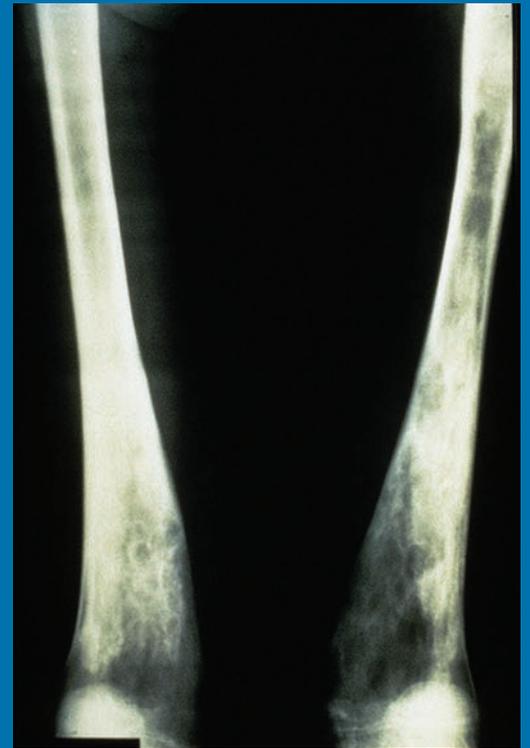


Figura 12. Deformación en matraz de Erlenmeyer. Por cortesía del Dr. LW Poll.

e. "Crisis óseas". Aparecen en un 30-40% de los casos y es más frecuente en niños. Clínicamente cursan con fiebre y dolor intenso, generalmente a nivel de un hueso largo (porción proximal de la tibia o distal de fémur), leucocitosis y elevación de la velocidad de sedimentación globular. En su aparición intervienen la propia infiltración celular y la liberación de citoquinas que favorecen la resorción osteoclástica. Las crisis óseas son con frecuencia difíciles de diferenciar de la osteomielitis aguda. La técnica de elección para diferenciar ambas patologías es la gammagrafía, que demuestra una zona "fría" en las crisis óseas y una zona "caliente" en el caso de la osteomielitis. Sin embargo la técnica diagnóstica más sensible para la detección de crisis óseas es la resonancia magnética.

f. Retraso del crecimiento en los niños, particularmente en las formas severas de la enfermedad.

g. Lesiones osteolíticas (Figura 17) y lesiones osteoescleróticas asociadas a infartos óseos con calcificación distrófica de la médula ósea necrótica.

Diagnóstico de la afectación ósea

Las técnicas para el diagnóstico y seguimiento de la EG son:

a. Radiografía simple. Puede utilizarse para detectar deformidades, fracturas y para valorar el grosor cortical y edad esquelética. Sin embargo tiene una baja sensibilidad para detectar signos precoces de infiltración medular u osteopenia.

b. Resonancia magnética nuclear. Es la técnica más sensible para detectar infiltración por células de Gaucher de la cavidad medular, crisis óseas y estadiaje de osteonecrosis. La valoración de la infiltración medular en niños y adolescentes es complicada por la conversión natural de la médula ósea roja en el nacimiento a médula ósea amarilla (con mayor porcentaje de grasa) en el adulto. La RM en secuencia T1 pone de manifiesto las lesiones secundarias a infiltración medular; dichas lesiones revierten con tratamiento enzimático sustitutivo (**Figuras 18 y 19**). Hay dos tipos de afectación: patrón homogéneo o no homogéneo, que puede ser de tres tipos: reticular, moteado, difuso (**Figura 20**). Se recomienda el estudio a nivel de columna vertebral y fémur. Para hacer el estadiaje de la patología esquelética se utilizan diferentes métodos siendo el preferido para evaluar y hacer el seguimiento en adultos la puntuación de carga de médula ósea.



Figura 13. Fractura patológica. Por cortesía del Dr. LW Poll.

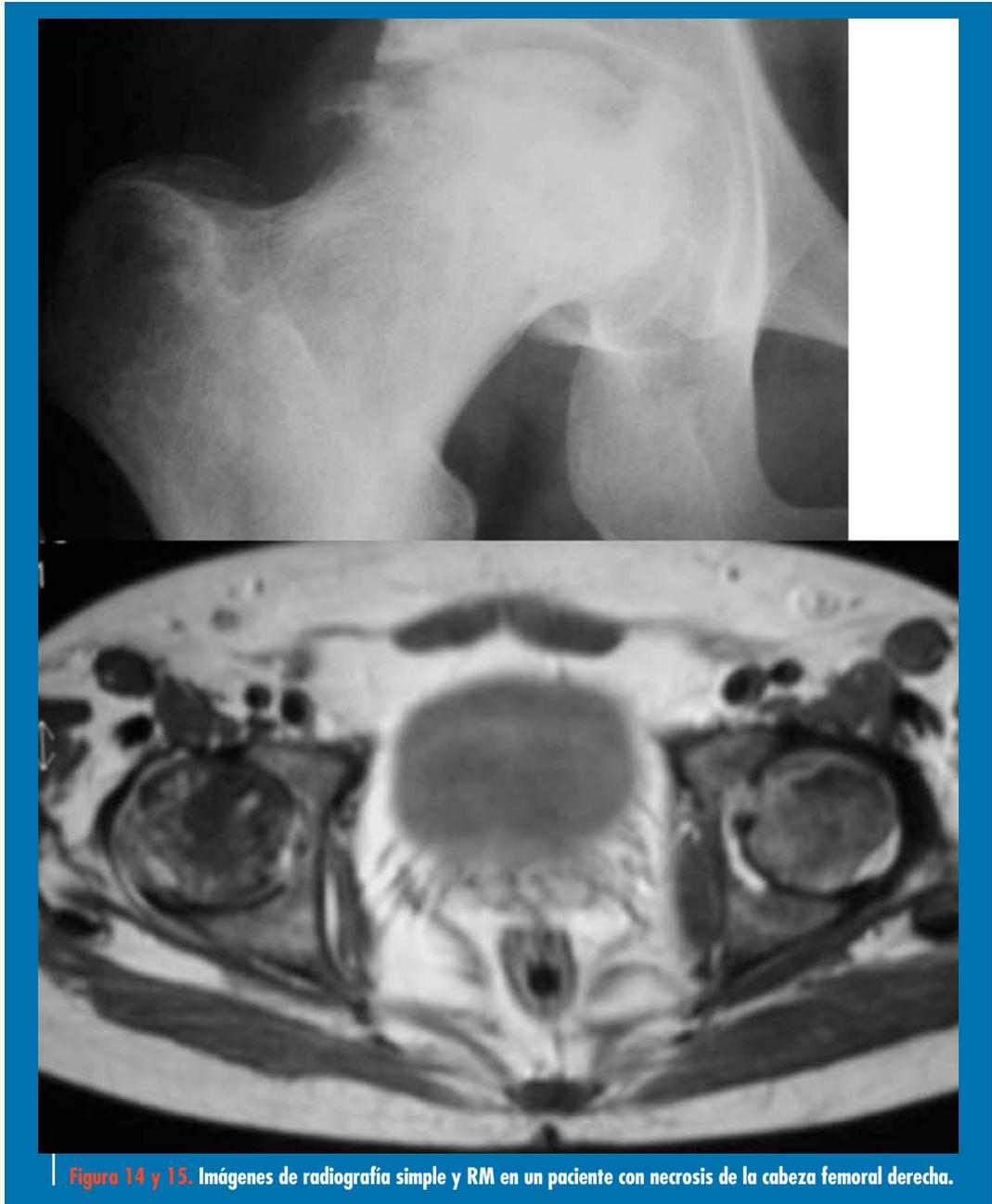


Figura 14 y 15. Imágenes de radiografía simple y RM en un paciente con necrosis de la cabeza femoral derecha.

c. Absorciometría de doble energía de rayos X (DEXA). Es el método estándar, aunque sólo disponible en centros de alta especialización, para medir la densidad mineral ósea y una forma fiable de valorar la osteopenia generalizada.

d. Gammagrafía ósea. Es útil para diferenciar la osteonecrosis de la crisis ósea.

e. Técnica QCSI (*quantitative chemical shift imaging*). Utilizada por algunos centros para medir los desplazamientos de la médula grasa por células de Gaucher.

MANIFESTACIONES PULMONARES

En la EG tipo 1 es frecuente encontrar anomalías en los test de función pulmonar, aunque las formas sintomáticas son extraordinariamente infrecuentes: tres casos de 250 pacientes en un centro de referencia.

Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales la EG afecta al pulmón son múltiples:

1. Infiltración intersticial u ocupación alveolar por células de Gaucher. Origina un patrón radiológico en el TC de alta resolución intersticial o alveolar respectivamente. Clínicamente cursa como una enfermedad pulmonar intersticial con insuficiencia respiratoria y patrón restrictivo en las pruebas funcionales respiratorias.
2. Oclusión capilar por células de Gaucher, lo que origina hipertensión pulmonar (HP) y cor pulmonale.
3. Liberación de determinados mediadores vasoconstrictores, que originan como en el caso anterior hipertensión pulmonar.
4. Restricción pulmonar: en el caso de cifosis dorsal o visceromegalias marcadas.

La afectación pulmonar más relevante en la EG es la HP. Aparece en un 7% de pacientes que están en tratamiento y en un 30% de los pacientes que no lo reciben. Se han identificado varios factores predisponentes para la presencia y gravedad de la HP. Estos son el sexo femenino, la esplenectomía previa, la presencia de mutaciones distintas de la N370S, la historia familiar de HP y el polimorfismo I en el gen de la enzima convertidora de angiotensina. La técnica de elección para la detección de la HP es la ecocardiografía doppler en reposo o bajo estrés con dobutamina. Es recomendable practicar un ecocardiograma al menos en la evaluación inicial del paciente y en el seguimiento de aquellos con HP.

ALTERACIONES CARDIACAS

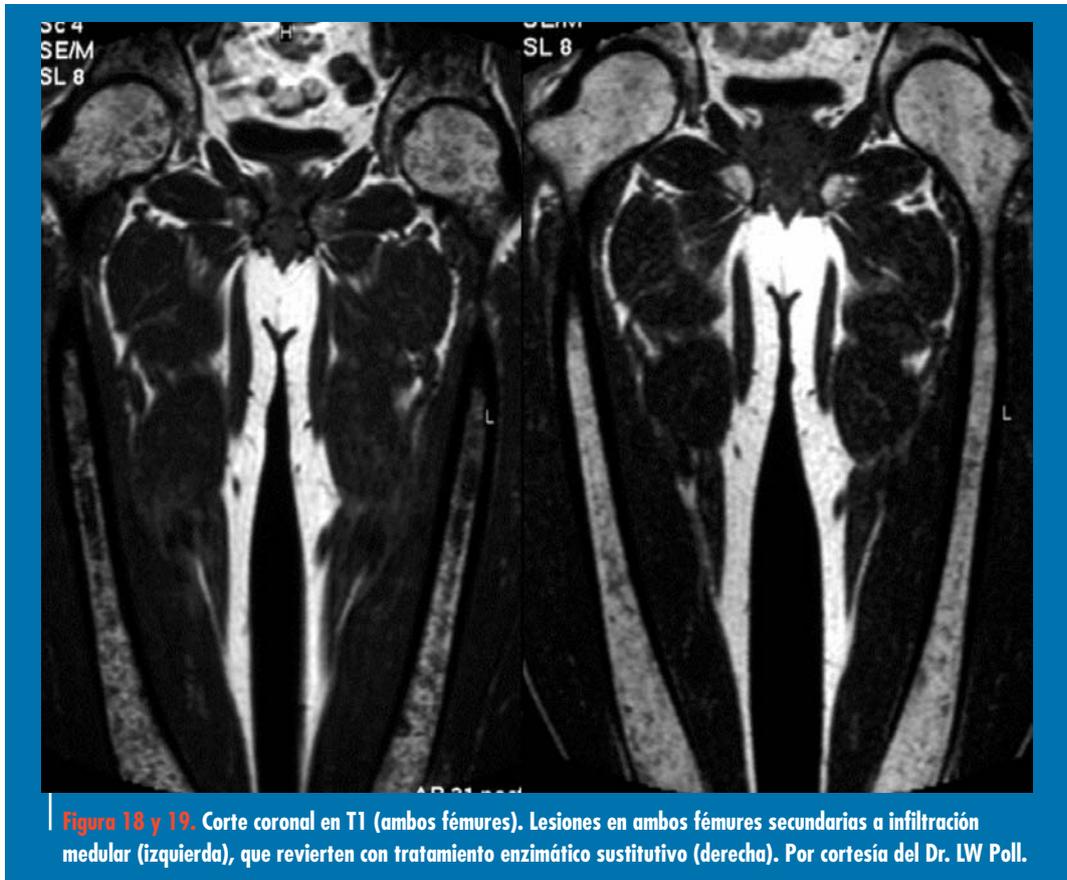
La afectación cardíaca no es frecuente en la EG. El hallazgo más frecuente es el engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo secunda-



Figura 16. Prótesis de la cabeza femoral.



Figura 17. Lesiones liticas en el fémur de un paciente con EG. Por cortesía del Dr. LW Poll.



ria a infiltración por células de Gaucher. Ello produce miocardiopatía restrictiva con disminución de la distensibilidad ventricular y del gasto cardíaco. Otro hallazgo es el engrosamiento del aparato valvular que causa estenosis o insuficiencia valvular. Una forma de afectación cardíaca interesante es la presente en los sujetos homocigotos para la mutación D409H que cursa con apraxia oculomotora, depósitos corneales, esclerosis valvular aórtica o mitral, mínima organomegalia y afectación ósea. Curiosamente no se encontraron células de Gaucher en el estudio histológico de las válvulas.

MANIFESTACIONES INFRECIENTES

Afectación renal

Se ha observado, principalmente en los pacientes esplenectomizados, la presencia de infiltrado por células de Gaucher en el intersticio y los glomérulos con esclerosis glomerular secundaria e insuficiencia renal progresiva con proteinuria. También puede haber depósito de glucosilceramida en las células mesangiales y endoteliales.

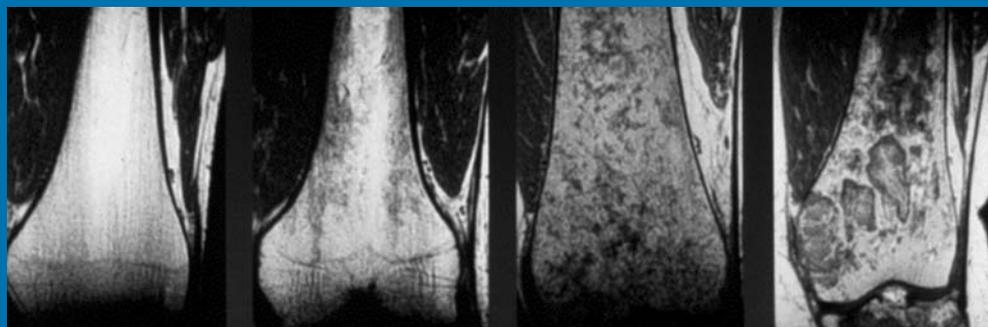


Figura 20. Patrones de infiltración de médula ósea por células de Gaucher en la RM (porción distal de fémur). Patrón normal sin infiltración (izquierda), patrón homogéneo (dos imágenes del centro) y patrón heterogéneo (derecha). Por cortesía del Dr. LW Poll.

Enfermedades malignas

Los pacientes con EG tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar cáncer particularmente de estirpe hematológica como el mieloma múltiple y con una menor frecuencia linfomas Hodgkin y no Hodgkin, y leucemia linfática crónica. En su etiopatogenia se ha implicado el estímulo sostenido que el acumulo de glucocerebrósido produce sobre el sistema inmune, y la secreción anormal de interleuquina 6, capaz de inducir crecimiento de linfocitos B.

Trastornos neurológicos

Aunque casi por definición la EG tipo 1 no presenta afectación neurológica, un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan síntomas de tipo parkinsoniano severo y refractario al tratamiento convencional, de comienzo entre la cuarta y sexta década de la vida.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ, Zimran A. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. Arch Intern Med 2000;160:2835-43.
- Registro internacional de la enfermedad de Gaucher. www.gaucherregistry.com
- 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;105:4569-72.
- Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. Br J Radiol 2002;75 Suppl 1:A2-12.

Aspectos pediátricos de la Enfermedad de Gaucher

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Gaucher (EG) se ha venido clasificando desde una perspectiva clínica en tres formas diferentes. Tipo I sin afectación neurológica. Tipo II sólo presente en la infancia, con severa afectación neurológica y corta supervivencia. Tipo III de inicio en edad juvenil, con afectación neurológica "crónica" y con supervivencia más prolongada que la anterior. Debido a la falta de correlación genotipo-fenotipo en muchos casos, de la variabilidad clínica de la enfermedad y de su evolución a largo plazo, hoy en día tiende a considerarse a la Enfermedad de Gaucher como un "continuo clínico" que abarca desde formas letales en el recién nacido hasta formas prácticamente asintomáticas en la edad adulta (1).

En los niños la enfermedad de Gaucher viene condicionada por el hecho de que la secuencia de acontecimientos fisiopatológicos que dan lugar a las alteraciones orgánicas de la enfermedad, y por tanto a sus manifestaciones clínicas, tiene lugar en un organismo en crecimiento y desarrollo continuado, desde la época intrauterina hasta el final de la pubertad. Ello hace que la EG pediátrica tenga unas características especiales que condicionan poderosamente el manejo de esta enfermedad en el niño.

La enfermedad de Gaucher debuta clínicamente durante la infancia en el 70% de los casos y, cuando ello es así, es más grave y progresa de un modo más rápido que en la edad adulta. Existen formas clínicas de la enfermedad que son específicas de la infancia, tales como las formas letales del recién nacido (con hydrops fetalís, recién nacido "collodión" e ictiosis congénita) y las formas con afectación neurológica grave del lactante. Durante la edad infantil la enfermedad plantea problemas propios que exigen un tratamiento y atención especiales: retraso del crecimiento, retraso puberal y un trastorno de la mineralización ósea que si no es identificado y tratado adecuadamente empeora el riesgo y el pronóstico de las complicaciones óseas del adulto. Además, la supervivencia a largo plazo de los pacientes que han iniciado el tratamiento durante los primeros años de la vida ha puesto en evidencia la aparición tardía de problemas (hepatopatía crónica, trastornos inmunitarios, hipertensión pulmonar o alteraciones neurológicas diversas) que hasta el momento eran desconocidas y que deben ser abordadas a la luz de los nuevos conocimientos para definir en el futuro cuáles son los pacientes que pueden estar expuestos a ellas y cuál es la terapia más adecuada para su prevención (2-6).

Por todo ello el diagnóstico precoz y el tratamiento individualizado, antes de la aparición de alteraciones orgánicas irreversibles, tienen en el niño una doble función terapéutica y preventiva, más importante que en cualquier otra época de la vida.

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER EN LA INFANCIA

Clinica

Desde el punto de vista práctico, sigue siendo útil en el niño considerar el diagnóstico de la enfermedad de Gaucher sin afectación neurológica "primaria" (tipo 1) y el de la enfermedad de Gaucher con grave alteración neurológica (tipos 2 y 3).

Enfermedad de Gaucher, no neuronopática (tipo 1) en el niño

Las manifestaciones generales de la enfermedad de Gaucher tipo 1 en la infancia son prácticamente las mismas que en el adulto y desde esta perspectiva son comunes las consideraciones acerca de la clínica, de las alteraciones viscerales y del proceso diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo es muy importante valorar especialmente todas aquellas que son propias o características de las distintas edades del niño.

- 1. Durante la infancia.** Debe sospecharse su presencia ante manifestaciones clínicas "de enfermedad general", como palidez, petequias, equimosis, sangrado de mucosas, ictericia, astenia, anorexia, bajo rendimiento escolar, retraso del crecimiento, dolor o distensión abdominal, que se acompañan de trastornos hematológicos (anemia, trombopenia, leucopenia), de visceromegalias (esplenomegalia, hepatomegalia), o de alteraciones esqueléticas (dolor, deformidades óseas, necrosis asépticas, fracturas espontáneas).
- 2. A partir de la adolescencia.** Además de los anteriores, es necesario recordar que, en ocasiones, los primeros síntomas de la enfermedad en esta época de la vida pueden ser únicamente expresión de un trastorno en el desarrollo, en forma de crecimiento y maduración ósea retardados, o de una pubertad retardada.

Enfermedad de Gaucher neuronopática (tipos 2 y 3) en el niño

Son formas casi exclusivas de la infancia y a pesar de su menor frecuencia (alrededor de 1/100.000 recién nacidos, con variaciones étnicas y geográficas), los graves problemas que plantean en relación con el diagnóstico, el tra-

tamiento y el pronóstico de los niños afectos, justifica una atención preferente para esta patología.

Además de la sintomatología clínica, que derivada de la infiltración ósea y visceral por las células de Gaucher comparten con el tipo 1, los tipos 2 y 3 de la enfermedad se caracterizan por una variada pero sistemática afectación neurológica de los pacientes.

1. Tipo clínico 2

Conocido como forma neurológica aguda infantil se caracteriza por un inicio precoz (neonatal, o en los primeros meses de la vida), una evolución rápidamente progresiva y una secuencia de acontecimientos característica. Alrededor de los 3 meses de edad se inicia el desarrollo de una llamativa hepatoesplenomegalia y de un modo simultáneo aparece un cuadro de regresión psicomotriz, parálisis oculomotora, retroflexión del cuello, espasticidad con signos piramidales bilaterales y afectación bulbar con trastornos de la deglución fundamentalmente. Además, y como consecuencia de la masiva presencia de células de Gaucher en alveolos y capilares pulmonares, se produce una fibrosis e hipertensión pulmonar que se manifiesta en forma de infiltrado reticular visible al examen radiológico en casi todos los casos en edades muy precoces de la vida. El deterioro neurológico es muy rápido y la grave afectación del estado general hace que la supervivencia media de los niños afectos sea de dos años aproximadamente (7).

2. Variante letal fetal y neonatal de la enfermedad de Gaucher tipo 2

Algunos casos de enfermedad tipo 2 debutan durante la época fetal o neonatal con un grave cuadro de "hydrops fetalis", o con manifestaciones dermatológicas tipo "ictiosis congénita" o "recién nacido tipo colodión". El examen bioquímico y ultraestructural de la piel pone en evidencia un desequilibrio lipoideo y una alteración de la capa córnea características de esta patología (8).

3. Tipo clínico 3

Al contrario que los del tipo 2, los niños afectos por el tipo clínico 3 presentan una gran variabilidad en el momento del inicio de la enfermedad, en la expresión clínica y en la gravedad de las manifestaciones, lo que dificulta en ocasiones la exacta identificación de estos pacientes. Desde una perspectiva clínica, el tipo 3 ha sido subdividido en los tipos 3a y 3b en función del predominio de la afectación neurológica o visceral.

El tipo 3a tiene un debut tardío (infancia o adolescencia), moderada afectación visceral y afectación neurológica grave y progresiva (oftalmoplegia, epi-

lepsia, ataxia, espasticidad, deterioro intelectual, etc.), con fallecimiento hacia la tercera década de la vida. El tipo 3b tiene un debut precoz, escasas manifestaciones neurológicas (oftalmoplegia supranuclear horizontal) y una grave afectación ósea y visceral que suele conducir a la muerte por insuficiencia hepática o pulmonar al final de la infancia o adolescencia (1).

De cualquier manera la identificación de un paciente como perteneciente a uno o a otro subtipo, e incluso como perteneciente al tipo 2 o al tipo 3 de la EG, puede resultar muy difícil debido a la presencia de síntomas comunes y al solapamiento de las edades de presentación. Por ello, cuanto menor sea la edad del individuo afecto, con más prudencia deben establecerse el diagnóstico y el pronóstico definitivos.

Exámenes complementarios

Como en el adulto, el examen hematológico, la cuantificación de fosfatasas ácidas, de quitotriosidasa y de CCL18/PARC, el examen radiológico de tórax y esqueleto y la identificación de células de Gaucher en el aspirado medular, apoyan fuertemente la sospecha clínica de la enfermedad y ayudan a cuantificar el grado de gravedad de la misma. Sin embargo el diagnóstico de certeza exige en todos los casos la identificación de la deficiencia enzimática. La identificación, si es posible, de la mutación patógena del gen responsable de la síntesis de glucosidasa ácida o de su proteína activadora permite establecer en ocasiones la correlación genotipo-fenotipo, la identificación de portadores y el diagnóstico prenatal o preimplantacional.

TRATAMIENTO DE LAS FORMAS INFANTILES DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

El objetivo general del tratamiento en el niño es recuperar al paciente de los síntomas presentes, evitar las posibles manifestaciones futuras (1-3,9-11).

Tratamiento inespecífico

En todos los casos es fundamental mantener unas medidas terapéuticas inespecíficas, que aseguren que el paciente se halla en la mejor situación posible para recibir el tratamiento específico y para desarrollar una vida normal adecuadamente integrada en su medio habitual. El mantenimiento de un estado nutricional adecuado, el apoyo psicológico para el paciente y la familia, las medidas de atención temprana y rehabilitación, la prevención y el tratamiento de las alteraciones esqueléticas son de obligado cumplimiento en todos los casos. Junto a ellas existen otra serie de medidas terapéuticas que deben ser establecidas en función de la problemática general de cada paciente: tratamiento farmacológico

de los síntomas derivados de la patología orgánica, prótesis sensoriales, soporte cardiopulmonar, etc.

Tratamiento específico

Cinco estrategias terapéuticas reales se están desarrollando con más o menos efectividad para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher: tratamiento génico, tratamiento con células, tratamiento enzimático sustitutivo, estimulación de la actividad enzimática mediante el uso de "chaperones farmacológicos" e inhibición de la síntesis de sustrato. La elección de uno u otro, o el uso combinado de algunos de ellos depende de las manifestaciones clínicas del enfermo, de la edad del paciente y de las posibilidades técnicas para la utilización de una u otra medida.

De todas estas opciones, en el momento actual, sólo el tratamiento enzimático sustitutivo y el trasplante de médula ósea están indicados en el tratamiento de los niños afectados de una enfermedad de Gaucher. El primero es el único tratamiento autorizado por el momento en todas las formas clínicas de la enfermedad. En el tipo 1 ha transformado la evolución natural de la enfermedad y en los tipos 2 y 3 se utiliza con la esperanza de frenar la evolución de las formas crónicas o mejorar la calidad de vida en las formas agudas. El trasplante medular no se puede considerar una primera opción terapéutica, pero puede considerarse su utilización en las formas con afectación neurológica crónica, tipo 3.

Definición de los objetivos terapéuticos

En pediatría los aspectos preventivos alcanzan su máximo significado y por ello es muy importante definir los objetivos terapéuticos de un modo que permita su cuantificación y valoración de un modo objetivo a lo largo del tiempo.

- **Hemoglobina.** Aumentar la Hb a 11 gr/dl a los 12-24 meses de tratamiento.
- **Plaquetas.** Aumentar plaquetas para evitar sangrado durante el primer año. En la trombocitopenia moderada aumentar las plaquetas 1,5 a 2 veces durante el primer año y alcanzar el nivel mínimo normal al 2º año de tratamiento. En la trombocitopenia grave aumentar las plaquetas 1,5 veces el primer año y aumentar lentamente durante los años 2 a 5 (lo ideal es que durante el 2º año se dupliquen) aunque no se normalice la cifra. Evitar esplenectomía. Mantener la máxima cifra alcanzada sin sangrado, de un modo estable.
- **Hepatomegalia.** Reducir y mantener el volumen, como máximo, entre 1 y 1,5 veces su valor normal. Reducir el volumen un 20-30% en los años 1-2 de tratamiento, y un 30-40% en los años 3 a 5.
- **Esplenomegalia.** Reducir y mantener el volumen, como máximo, en-

tre 1 y 1,5 veces su valor normal. Reducir el volumen un 20-30% en los años 1-2 de tratamiento, y un 30-40% en los años 3 a 5.

- **Alteraciones óseas.** Eliminar el dolor óseo en 1 a 2 años. Evitar crisis de dolor óseo. Evitar osteonecrosis y colapso articular subcondral. Alcanzar el pico de masa ósea ideal para su edad. Aumentar el espesor cortical y la densidad mineral trabecular en 2 años.

- **Crecimiento y maduración.** Alcanzar la talla normal para su edad a los 3 años de tratamiento. Alcanzar un desarrollo puberal normal.

Comentarios:

Estos objetivos son de "mínimos" y generales para todos los niños. Con independencia de ellos cada paciente puede precisar más objetivos en función de sus manifestaciones clínicas iniciales.

El hígado supone en varones normales de entre 5 y 12 años el 3,5% del peso corporal y el 2,5% después de esta edad. En mujeres los valores normales son del 3,2% y el 2,9% respectivamente. La equivalencia aproximada es de 1 gramo por cada centímetro cúbico de volumen hepático.

El bazo supone aproximadamente el 0,2% del peso corporal y la equivalencia aproximada es de 0,45-0,6 gramos por cada centímetro cúbico de volumen.

No se incluyen objetivos terapéuticos para las manifestaciones neurológicas de la enfermedad porque no existe por el momento un tratamiento que permita su manejo ni monitorizar la evolución a largo plazo.

Definición individual del riesgo

Una vez establecidos los objetivos terapéuticos los pacientes pueden definirse en función del grado de riesgo que tienen para desarrollar una evolución clínica grave y por tanto seleccionar el tipo de tratamiento inicial, de acuerdo con los datos obtenidos de la evaluación basal.

1. ENFERMEDAD SIN MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

- **Riesgo alto**

Enfermedad que produce síntomas subjetivos (astenia, anorexia, dolor, etc.).

Retraso de crecimiento.

Evidencia de afectación esquelética.

Plaquetas < 60.000 mm³ y/o hemorragia "anómala".

Hemoglobina inferior a 2 gr/dl por debajo del valor normal para la edad

Afectación de la calidad de vida.

Hermano afecto de enfermedad de Gaucher grave.

- **Riesgo normal**

Cualquier niño con déficit de b-glucuronidasa y síntomas clínicos presentes.

2. ENFERMEDAD CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Todos los niños con síntomas neurológicos secundarios a la enfermedad de Gaucher son niños de alto riesgo para la evolución clínica.

Comentarios:

La clasificación de alto o bajo riesgo se hace "a priori" y por lo tanto puede ocurrir que la evolución del paciente esté en contradicción con ella. En todo momento el pediatra deberá ajustar su conducta a las necesidades individuales de su paciente.

Esquema terapéutico

1. TRATAMIENTO DEL PACIENTE SIN PATOLOGÍA NEUROLÓGICA

- **Pacientes tributarios de tratamiento**

Todos los pacientes con síntomas deben recibir tratamiento, con independencia de su edad o de la gravedad de las manifestaciones clínicas.

- **Tipo de tratamiento**

En el momento actual, por debajo de los 18 años el tratamiento debe efectuarse en todos los casos con glucocerebrosidasa manosa-terminal recombinante (Cerezyme®) por vía intravenosa (TES).

- **Dosis**

Niños de alto riesgo: Iniciar 60 U/k cada 2 semanas. A los 3 meses iniciar valoración de la respuesta terapéutica.

Niños de bajo riesgo: Iniciar 30-60 U/k cada 2 semanas. A los 3 meses iniciar valoración de la respuesta terapéutica.

- **En todos los casos**

Se recomiendan aumentos o reducciones de dosis en fracciones de 30 Unidades.

No reducir la dosis antes de los 12-18 meses de tratamiento. A partir de ese momento se puede valorar la dosis a utilizar cada 6 meses.

Dosis mínima a utilizar 30 U/k cada 15 días

No retirar el TES durante la infancia.

2. TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON PATOLOGÍA NEUROLÓGICA

Tratamiento de la forma crónica neuronopática

- **Pacientes tributarios de tratamiento**

- I. Forma crónica neuronopática identificada.**

- Niños con enfermedad tipo 3 comprobada.

- II. Niños en riesgo para desarrollar forma crónica neuronopática.**

- Niños con enfermedad de Gaucher, que son hermanos de niños con tipo 3 comprobada.

- Niños con genotipos de "riesgo", por ejemplo: L444P/L444P, D409H/D409H, L444P/D409H, etc.

- Niños con inicio de la enfermedad antes de los 2 años de edad y síntomas clínicos graves.

- **Tipo de tratamiento**

- En el momento actual el único tratamiento farmacológico autorizado en este tipo de pacientes es el uso del TES. Los resultados son poco efectivos en la mayoría de los casos, pero todos los pacientes de esta forma clínica deben beneficiarse de un intento terapéutico.

- Puede considerarse el trasplante de médula o de células de cordón procedentes de donante no emparentado, cuando no se obtenga buena evolución con TES en estos pacientes. Esta opción terapéutica, aunque no está definitivamente descartada, cada vez es menos utilizada porque el balance entre el riesgo y los beneficios obtenidos no parece muy positivo en la mayoría de los casos.

- Dosis

- I. Forma crónica neuronopática identificada**

- Iniciar 120 U/kilo/15 días. Si la patología neurológica progresa pasar a 240/U/kilo/15 días durante 6 meses como máximo. Si no se produce mejoría disminuir la dosis a un nivel que permita controlar los síntomas viscerales. No existe consenso universal acerca del uso de dosis altas en esta forma clínica.

- II. Niños en riesgo para desarrollar forma crónica neuronopática**

- Iniciar 60 U/kilo/15 días y vigilar cuidadosamente la evolución por si aparecen síntomas de alteración neurológica orgánica o funcional. Vigilar especialmente la normalidad de los movimientos sacádicos.

Tratamiento de la forma aguda neuronopática

- **Pacientes tributarios de tratamiento**

- Puede ensayarse el tratamiento específico de estos pacientes con el objetivo de mejorar su calidad de vida. A efectos prácticos es conveniente diferenciar entre los que tienen afectación piramidal y los que no la tienen.

- **Tipo de tratamiento**

Está autorizado el uso del TES y no está contemplado por el momento otro tipo de tratamientos.

- **Dosis**

Pacientes sin afectación piramidal y predominio de patología bulbar (estridor, dificultad para deglución):

Probar con 120 U/k cada 2 semanas.

Revisar dosis y la continuidad del tratamiento a los 6 meses de su inicio.

Pacientes con afectación piramidal (opistótonos, espasticidad, trismos) y afectación cognitiva importante:

Ensayar una dosis de 15 U/k cada 2 semanas para mejorar la visceromegalia.

Comentarios:

El tratamiento enzimático sustitutivo para niños con formas no neuronopáticas de la enfermedad suele iniciarse generalmente con 60 unidades por kilo cada 15 días.

En los niños con enfermedad neuropática, especialmente en las formas agudas, no debe insistirse indefinidamente en el tratamiento y es conveniente decidir conjuntamente con la familia la retirada del TES después de un tiempo prudencial (entre 6 y 12 meses) sin resultados terapéuticos satisfactorios.

CRITERIOS DE PÉRDIDA EN EL MANTENIMIENTO DE LOS OBJETIVOS PREVIAMENTE ALCANZADOS

Una vez instaurado el tratamiento y alcanzados los objetivos deseados es necesario controlar si, como consecuencia de cambios en el tratamiento o de cualquier otro motivo, se produce una pérdida en el mantenimiento de los objetivos alcanzados.

- **Criterios determinantes de pérdida:**

Si la Hb desciende 1,5 g/dl por debajo del valor previo a la reducción de la dosis.

Si las plaquetas descienden un 25% por debajo del valor previo a la reducción de la dosis, o si la cifra es inferior a 80.000 mm³.

Si aparece sangrado "espontáneo"

Si el hígado o el bazo aumentan un 20% de volumen respecto al anterior.

Si la enfermedad ósea progresa (empeora el dolor, fractura, infarto, necrosis).

Si empeora la calidad de vida.

Agravamiento de síntomas pulmonares, si los hay.

Disminución del crecimiento.

- **Criterios optativos:**

Aumento de quitotriosidasa (valorar variaciones que sean superiores al 5%).

Descenso de la densidad mineral ósea.

Comentarios:

En los pacientes no neuronopáticos, cuando se produce una pérdida de objetivos por disminución de la dosis, es necesario retomar la dosis con la que se habían obtenido y mantenido hasta ese momento los objetivos terapéuticos. Cuando la pérdida se produce sin disminución previa de la dosis, es necesario descartar la presencia de otra enfermedad concurrente causante del empeoramiento de los síntomas para proceder a su tratamiento y, si no se detecta esta última situación, es necesario valorar el aumento de la dosis.

En los niños con patología neurológica no existen parámetros cuantitativos definidos para pérdida de objetivos y debe ser considerada como tal cualquier agravamiento de la sintomatología que presentaban hasta ese momento.

SEGUIMIENTO

La cumplimentación de un protocolo de seguimiento, tanto para las formas tipo 1, como para las formas con afectación neurológica, ayuda a garantizar el adecuado cuidado de los niños afectados. Las **Tablas 2 y 3** recogen la metodología a seguir, que en todos los casos debe adaptarse a las necesidades de cada paciente.

El diagnóstico precoz y el tratamiento individualizado, antes de la aparición de alteraciones orgánicas irreversibles, tienen en el niño una doble función terapéutica y preventiva, más importante que en cualquier otra época de la vida.

Tabla 2 |

Seguimiento de la enfermedad de Gaucher tipo 1 en Pediatría

	Pacientes sin T.E.S.		Pacientes con T.E.S.		
	Cada 12 meses	Cada 12-24 meses	Sin alcanzar los objetivos terapéuticos Cada 3 meses	Alcanzados los objetivos terapéuticos Cada 12 meses	En cada cambio de dosis, o con problemas clínicos Cada 12-24 meses
Examen físico	X (cada 6 meses)		X		X
Hb, plaquetas	X (cada 6 meses)		X		X
Quitotriosidasa, o TRAP	X		X		X
Volumen visceral		X		X	X
Función pulmonar	X			X	X
Función cardiovascular	X			X	X
Examen movimientos sacádicos	X			X	X
RM columna y fémur		X (24m.)		X	X
Rx simple Tórax, columna, huesos largos		X		X	X
Densitometría Ósea		X		X	X (24m)
Calidad de vida	X			X	X
Anticuerpos contra el enzima					X

Tabla 3

Seguimiento de la enfermedad de Gaucher con patología neurológica en Pediatría

Control	Metodología	Frecuencia
Clínico	Examen neurológico	3-6 meses
Neurooftalmológico	Movimientos sacádicos	12 meses
Audición	Audiometría clínica PET	12 meses
Imagen S.N.C.	RMN	Si los síntomas la justifican
Neurofisiología	EEG	Si los síntomas lo justifican
Desarrollo cognitivo	Brunet-Lezine (o Bayley) McCarty Wechsler	12 meses

BIBLIOGRAFIA

1. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher Disease, in Scriver ChR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (ed). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw Hill, New York, 1995; pag. 2641-2670.
2. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Harris CM, Kaplan P, Mengel E, Pocovi M, Vellodi A. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. Eur J Pediatr 2004;163(2):58-66.
3. Baldellou A, Andria G, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Grabowski GA, Harris CM, Kaplan P, McHugh K, Mengel E, Vellodi A. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. Eur J Pediatr 2004;163(2):67-75.
4. Wine E, Yaniv I, Cohen IJ. Hyperimmunoglobulinemia in pediatric-onset type 1 Gaucher disease and effects of enzyme replacement therapy. J Pediatr Hematol Oncol 2007;29(7):451-7.
5. Mercimeck-Mahmotoglu S, Gruber S, Rolfs A, Stadlbauer A, Woeber C, Kurnik P, Voigtlaender T, Moser E, Stoeckler-Ipsiroglu S. Neurological and brain findings in patients with Gaucher disease type 1. Mol Genet Metab 2007;91(4):390-395.
6. Biegstraaten M, van Schaik IN, Aerts JM, Hollak CE. 'Non-neuronopathic' Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and a systematic review of the literature. J Inher Metab Dis 2008 Apr 4;
7. 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.
8. Eblan MJ, Goker-Alpan O, Sidransky E. Perinatal lethal Gaucher disease: a dis-

tinct phenotype along the neuronopathic continuum. *Fetal Pediatr Pathol* 2005;24(4-5):205-22.

9. Drelichman G, Ponce E, Basack N, Freigeiro D, Aversa L, Graciela E, Kohan R. Clinical consequences of interrupting enzyme replacement therapy in children with type 1 Gaucher disease. *J Pediatr* 2007;151(2):197-201.

10. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel E, Rolfs A, Tytki-Szymanska A. Management of neuronopathic Gaucher disease: A European consensus. *J Inher Metab Dis* 2001;24:319-327.

11. Davies EH, Erikson A, Collin-Histed T, Mengel E, Tytki-Szymanska A, Vellodi A. Outcome of type III Gaucher disease on enzyme replacement therapy: review of 55 cases. *J Inher Metab Dis* 2007;30(6):935-42.

Diagnóstico

La automatización de muchas técnicas de laboratorio, que fueron manuales hasta finales del siglo XX, ha representado un avance fundamental en cuanto al diagnóstico en la enfermedad de Gaucher. Dicho diagnóstico se basa en tres pilares fundamentales que son: 1) la demostración del descenso de la actividad de B-Glucosidasa ácida en una muestra adecuada (el denominado diagnóstico bioquímico); 2) la determinación de cada uno de los dos alelos responsables de la enfermedad (diagnóstico genético); 3) la definición de los marcadores biológicos para seguimiento y control de los pacientes, incluso como método para sentar las bases del tratamiento.

EL DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Hasta hace unos 40 años el diagnóstico de la enfermedad de Gaucher (EG) se basaba en el estudio de la médula ósea (MO) donde se identificaban los macrófagos que acumulaban la glucosilceramida; las denominadas células de Gaucher. Sin embargo, existe la posibilidad de encontrar células muy similares, "células pseudoGaucher", en una gran variedad de entidades distintas como la leucemia crónica granulocítica, talasemia, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas plasmocitoides. Alrededor de un 30% de pacientes con leucemia mieloide crónica presentan células pseudo-Gaucher en la MO, presumiblemente debido al aumento masivo de la presentación de membranas mieloides (conteniendo glucosilceramida) a los macrófagos.

Debido a que el examen de MO precisa la realización de una técnica invasiva y ésta no es específica, el diagnóstico histológico de la EG a través de esta técnica debería representar únicamente un porcentaje pequeño de pacientes en los cuales no se habría sospechado previamente la posibilidad de tal enfermedad. Por otro lado, a pesar de que en un principio se creyó que los sujetos portadores sanos podrían presentar un número escaso de células de Gaucher, en la actualidad se sabe que tales células no están presentes en ellos.

EL DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO: LA 4 METILUMBELIFERONA

Debido a lo citado en el apartado anterior, en 1970, en el laboratorio de Neurogenética del Dr. Kolodny en Estados Unidos, se describe una nueva técni-

ca basada en la demostración del déficit enzimático de B-glucosidasa ácida en los leucocitos de la sangre periférica (sp). Para ello se utiliza una sustancia fluorada que se genera en una cantidad directamente proporcional a la actividad de la B-glucosidasa.

La utilización del sustrato soluble en agua 4-metil-umbeliferil-B-D-glucopiranosido (4-MU Glc) ha simplificado el diagnóstico. A un pH de 5, el 4-MU Glc se une prácticamente igual a los leucocitos de los pacientes con EG que a los sujetos sanos controles, pero a un pH de 4 la actividad de los leucocitos de los pacientes con EG es únicamente alrededor del 10% de lo normal; de esta manera el hallazgo de una actividad por debajo del 15% de la media es diagnóstica de enfermedad. Uno de los principales problemas de esta técnica es que para obtener el rendimiento más óptimo es necesario procesar las muestras de sangre dentro de las 24 horas siguientes a la extracción de la misma. El segundo problema es que la determinación "in vitro" de la actividad de la B-glucosidasa ácida no refleja adecuadamente la capacidad hidrolítica hacia la glucosilceramida y, debido a esto, el nivel "in vitro" de la actividad enzimática no permite distinguir las formas neuropáticas (tipos 2 y 3) de las no neuropáticas. Por último, los sujetos sanos, pero heterocigotos, presentan alrededor de la mitad de actividad para la B-glucosidasa ácida en los leucocitos de la sp y los fibroblastos cutáneos cultivados. En este sentido encontramos una considerable superposición (mayor del 20%) entre los rangos de actividad de los sujetos sin alelos defectuosos y los heterocigotos.

En la actualidad la determinación de esta actividad enzimática no sólo se lleva a cabo en los leucocitos de la sp sino también en cultivos de fibroblastos (procedentes de biopsias cutáneas), vellosidades coriales o en células de líquido amniótico. Desde hace muy pocos años se ha estandarizado una prueba de búsqueda basada en la actividad de B-glucosidasa ácida en gotas de sangre colocadas sobre papel secante. Esta prueba es rápida y poco traumática y permite el cribado rápido de la EG y otras enfermedades lisosomales en los recién nacidos.

EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Dado que la Enfermedad de Gaucher es una entidad autonómica recesiva se precisa que los dos alelos heredados (tanto el paterno como el materno) sean defectuosos, para que se desarrolle la enfermedad. En este sentido se han descrito cientos de mutaciones en el gen que codifica la B-glucosidasa ácida (GBA).

En general, la existencia de un pseudogen -con una alta homología con el GBA- complica la utilización de diferentes estrategias basadas en la técnica de

PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y análisis de restricción enzimática. En los últimos años esto se viene solucionando mediante la utilización de secuenciadores automáticos que permiten el estudio de la presencia de mutaciones en grandes fragmentos genéticos. Desde un punto de vista práctico, la detección de los dos alelos responsables de la enfermedad no es estrictamente necesaria para el diagnóstico de EG, el cual debe ser siempre bioquímico. Sin embargo, el análisis de las mutaciones en el GBA tiene importancia en los estudios de correlación genotipo/fenotipo siendo además muy importante para realizar un buen consejo genético y familiar. En este sentido, el estudio de un paciente con sospecha de EG debe incluir siempre a todos los miembros posibles de la familia llevándose a cabo un análisis de segregación familiar.

EL RETRASO DIAGNÓSTICO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Aunque existen casos de presentación tardía, en general, las primeras manifestaciones de la EG suelen comenzar en la edad pediátrica. Por ello es fundamental difundir la enfermedad para su conocimiento ya que el diagnóstico precoz es importante en la prevención de las complicaciones irreversibles (deformidades óseas o articulares), o en el retraso en el crecimiento, y tiene implicaciones en cuanto a la calidad de vida. Debido a esto, en cuanto se sospeche clínicamente la enfermedad debe confirmarse ésta mediante el ensayo enzimático para poner en marcha el resto de las pruebas diagnósticas y procedimientos de imagen indicados según las guías de práctica clínica. Por otro lado, una vez confirmada la EG debe plantearse la posibilidad de iniciar tratamiento específico, siempre que se cumplan las indicaciones del mismo.

MARCADORES BIOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Características generales

Un biomarcador es un indicador de la presencia o el alcance de un proceso biológico que está directamente relacionado con las manifestaciones clínicas y la evolución de una enfermedad particular. Éste debe ser fácilmente cuantificable en los fluidos corporales, los tejidos o los órganos en su conjunto para proporcionar información del curso clínico y la actividad de la enfermedad. En general, los biomarcadores tienen una inmensa utilidad práctica para los médicos porque representan los medios de control de una determinada entidad y su gravedad, permitiendo una aproximación pronóstica. Además es importante destacar que cuando se usan biomarcadores para la vigilancia de los efectos de un

tratamiento se pueden conocer más fácilmente las relaciones dosis-respuesta, coste-eficiencia y la eficacia terapéutica. Un biomarcador ideal debe reunir los siguientes requisitos:

1. Fácil de cuantificar y el material para medirlo debe ser fácilmente obtenible.
2. No deben estar presentes grandes variaciones en la población general.
3. Debe reflejar la carga total de enfermedad a todos los niveles.
4. Debe aumentar su expresión específicamente con la mayor gravedad de la enfermedad.
5. No debe incrementarse por condiciones no relacionadas por la enfermedad y otros factores co-mórbidos.
6. Debe aumentarse su expresión en la enfermedad establecida, sin superposición entre los pacientes no tratados y los sujetos sanos.
7. Decece rápidamente con la respuesta al tratamiento de una manera estrechamente relacionada con las manifestaciones clínico-patológicas de la enfermedad.
8. La medición debe ser segura, rápida, reproducible y barata.

Citoquinas plasmáticas

En la EG clásicamente se han descrito incrementos en plasma de gran número de citoquinas como el TNF (factor de necrosis tumoral), interleuquinas, el antagonista del receptor soluble de IL1 (IL1Ra), el receptor soluble de IL2 (sIL Ra), el M-CSF (factor estimulante de los macrófagos), el CD14 soluble y el TGF (factor de crecimiento transformante). Sin embargo, con el desarrollo y uso de los DNA microarrays y las técnicas de cuantificación de RNA mensajero se ha observado que la elevación en plasma de dichas sustancias no se correlaciona con el incremento de la expresión de los genes implicados en su síntesis a nivel de los tejidos diana.

Ferritina, Inmunoglobulinas, Fosfatasa ácida, α -Hexosaminidasa y Enzima convertora de Angiotensina

En los textos clásicos, y en gran cantidad de publicaciones, se describe la elevación de todas estas proteínas. En la actualidad el uso de las mismas tiene poca relevancia clínica que se basa fundamentalmente en las variaciones individuales:

Ferritina: se interpreta que suele estar elevada como reactante de fase aguda. Se debe monitorizar por ser útil en el seguimiento de la anemia que típicamente se produce en la EG, sobre todo cuando la MO comienza a recuperarse.

Inmunoglobulinas (Igs): no se conoce exactamente el mecanismo por el cual se producen tanto la hipergammaglobulinemia como la disglobulinemia típicas de esta entidad. Las Igs deben monitorizarse en la EG ya que existe un incremento del riesgo relativo de mieloma en estos pacientes.

Fosfatasa ácida tartrato resistente: la enzima procedente del bazo y la que se encuentra en plasma –ambas elevadas– son probablemente la misma. Es poco específica ya que se incrementa en otras enfermedades como el Niemann-Pick, la osteopetrosis, el mieloma múltiple, la tromboflebitis o la insuficiencia renal.

α -Hexosaminidasa: se interpreta que ésta y otras hidrolasas lisosomales son secretadas por el macrófago en la EG intentando eliminar el material lipídico acumulado en exceso. Sin embargo no se ha podido demostrar una correlación clara entre la actividad de estas hidrolasas y la gravedad de la enfermedad.

Quitotriosidasa plasmática

A pesar de que en otras enfermedades como la tuberculosis o la sarcoidosis se ha visto que se producen sensibles elevaciones de esta proteína plasmática, la Quitotriosidasa (QT) se incrementa unas 100-1.000 veces en los pacientes afectados por la EG.

La quitotriosidasa es un análogo de las quitinasas de los invertebrados y los vegetales cuya existencia en el hombre ha sido probada recientemente. Perteneciente a un grupo de enzimas capaces de hidrolizar la quitina, con acción antifúngica en las plantas y probablemente capaz de degradar patógenos que contienen quitina como hongos, nematodos e insectos. Es una -glucosaminidasa, miembro de la familia de las glicosilhidrolasas, de origen lisosómico, cuyo gen (de 20 Kb) se encuentra en el brazo largo del cromosoma 1 (región 1q31-q32). En humanos solo es secretada por los macrófagos activados y posiblemente también por los neutrófilos. Su función todavía no es bien conocida, así como tampoco todos los mecanismos que pueden modificar su actividad en los humanos. La producción de esta enzima se realiza de un modo muy regulado: aparece tras una semana de cultivo celular y se incrementa progresivamente con el tiempo. Por este motivo podría ser considerada un marcador de inflamación crónica, además de un marcador de la proliferación de los macrófagos. Aproximadamente un 6% de la población tiene un déficit absoluto o completo de actividad quitotriosidasa, que se transmite de forma autosómica recesiva, siendo la prevalencia de portadores de un 35%. Este déficit se presenta en individuos homocigotos por una duplicación en 24 pares de bases (bp) en el exón 10 que da lugar a un RNA mensajero que se traduce en la ausencia de actividad de quitotriosidasa en el plasma (**Figura 23**).

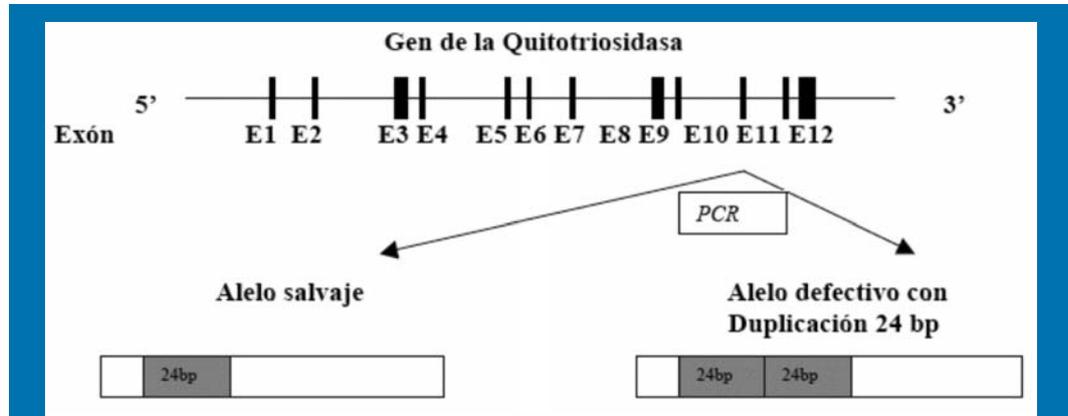


Figura 23. Esquema representativo de la presencia de la duplicación de 24 pb en el Exón 10, con la producción de un alelo defectivo.

Su actividad ha sido propuesta como un marcador de acúmulo de macrófagos en varias enfermedades con alteraciones lisosómicas, especialmente en la enfermedad de Gaucher. En esta enfermedad se utiliza como marcador precoz de respuesta al tratamiento ya que éste induce un descenso en su actividad que precede a la respuesta clínica en varios meses. La técnica para su determinación se basa también en la fluorescencia emitida en función de la capacidad de hidrolizar un sustrato que contiene la 4 Metilumbeliferona (Figura 24). En el caso de que exista la duplicación de 24 pb en el Exón 10 del gen de la QT es-

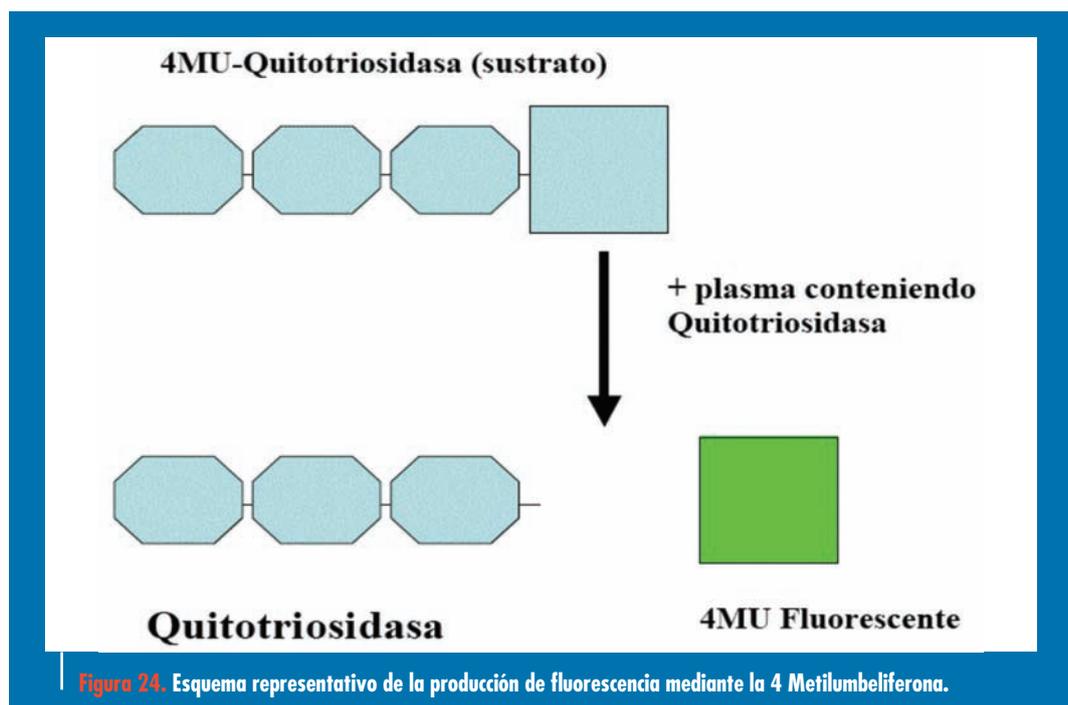


Figura 24. Esquema representativo de la producción de fluorescencia mediante la 4 Metilumbeliferona.

ta es fácilmente identificable por PCR y en los sujetos heterocigotos para la misma el valor obtenido de QT plasmática debe ser multiplicado por dos.

PARC (quimocina de activación y regulación pulmonar)

También se le denomina CCL18. Es un polipéptido de 7,8 KDa cuyo papel fisiológico no está claro. Se ha encontrado en concentraciones significativamente altas en enfermedades como la sarcoidosis y determinadas alergias. La técnica para su determinación en plasma se basa en el método ELISA usando un anticuerpo monoclonal y su utilidad viene determinada por los siguientes hechos:

- Las concentraciones de este polipéptido se encuentran elevadas entre 10 y 40 veces en los pacientes con EG no tratados al compararlas con sujetos sanos.
- Tiene una excelente correlación con la actividad de QT plasmática (en los pacientes sin la duplicación de 24 pb en el exón 10 o bien en los heterocigotos para la misma), así como con el grado de afectación visceral y los parámetros hematológicos.
- En los pacientes con ambos alelos nulos del gen de la QT plasmática las concentraciones de PARC se correlacionan con los volúmenes viscerales y el resto de los marcadores biológicos clásicos.
- Existe una variabilidad genética del PARC que no influye en cuanto a su utilidad como marcador biológico en la EG.

En la práctica clínica diaria, debido al precio y a la complejidad de la técnica, la PARC es utilizada como marcador biológico en la EG cuando los dos alelos que codifican la QT plasmática son nulos.

Marcadores de la afectación ósea en la EG

La enfermedad ósea tiene una alta frecuencia y frecuentemente la afectación radiológica es grave cuando está presente. Además en muchas ocasiones es oligosintomática aún cuando está presente. Por otro lado es impredecible e independiente de la afectación visceral y hematológica, así como del Genotipo. Por todo ello, en la EG se han llevado a cabo gran cantidad de estudios pudiendo dividir a los marcadores de la afectación ósea en:

A) Marcadores Clásicos de Remodelación:

- **En Plasma:**
 - PICP (Procollagen carboxy-terminal propeptide): es un marcador de producción de colágeno maduro. Es específico de la formación de colágeno. Estable a temperatura ambiente y se determina en hueso.

- Telopéptidos CTX y NTX son productos de la degradación del colágeno, marcadores de la reabsorción ósea. Se observan en osteoporosis, Paget y metástasis.
- Sialoproteína ósea (BSP): es otro marcador de reabsorción.

En Orina:

- Piridinolina en orina (2ª micción) es la técnica más útil para medir la reabsorción ósea en la población general.

Todos estos marcadores plantean un problema: guardan mala correlación con la afectación ósea en la EG y por otro lado la QT plasmática y la PARC/CCL18 tampoco son mucho mejores en cuanto al hueso se refiere. Por ello, dada la mala correlación de los marcadores biológicos clásicos con la afectación ósea se han buscado marcadores nuevos.

B) Marcadores Biológicos Emergentes:

- Proteínas MIP 1-a y MIP 1-b (Macrophage Inflammatory Protein):

Se ha demostrado que están elevadas en pacientes con EG cuando se comparan con sujetos sanos.

Si se comparan pacientes con la EG, se encuentran diferencias significativas entre aquellos que tienen afectación ósea en comparación con los que no la tienen.

Pero realmente, donde se ha demostrado la utilidad de los MIP 1 ha sido en las determinaciones seriadas. Cuando se realizó un seguimiento durante 5 años se objetivó que la ausencia de descenso durante el tratamiento (MIP-1b<85 pg/ml) se asocia con progresión de la enfermedad ósea.

- Osteoprotegerina (OPG): en un amplio estudio llevado a cabo con 554 pacientes se concluyó que los valores de OPG no fueron mayores que los controles y que no se correlaciona con la densidad ósea, genotipo u otros marcadores en la EG.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Aerts JM, Hollack CE. Plasma and metabolic abnormalities in Gaucher's disease. *Baillière's Clin Haematol* 1997;10:691-709.
- Beutler E, Kuhl W. Detection of the defect of Gaucher's disease and its carrier state in peripheral blood leukocytes. *Lancet* 1970;1:612-613.
- Ciana G, Addobbati R, Tamaro G, et al. Gaucher disease and bone: laboratory

and skeletal mineral density variations during a long period of enzyme replacement therapy. *J Inher Metabol Dis* 2005;28(5):723-732.

- Cox TM. Biomarkers in lysosomal storage diseases: a review. *Acta Pædiatrica* 2005;94(Suppl 447):39-42.

- Deegan PB and Cox TM. Clinical evaluation of biomarkers in Gaucher disease. *Acta Pædiatrica* 2005;94(Suppl 447):47-50.

- Lichtenstein M, Zimram A, Horowitz M. Cytokine mRNA in Gaucher disease. *Blood CellsMol Dis* 1997;23:395-401.

Diagnóstico diferencial

Tal y como se comentaba anteriormente, uno de los principales problemas que presentan las patologías de baja prevalencia, en general, y la Enfermedad de Gaucher en particular, es el desconocimiento de los signos y síntomas de la patología. En el caso de la Enfermedad de Gaucher, a esto se une la inespecificidad de muchas de las manifestaciones de esta patología. Cuando se consideran los síntomas clásicos de la Enfermedad de Gaucher, anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia y problemas óseos, hay varias patologías hematológicas con las que habría que hacer diagnóstico diferencial ya que comparten todos o la mayoría de ellos; éstas serían la leucemia, el linfoma y el mieloma múltiple. Curiosamente con respecto a este último, conviene recalcar que cada vez hay más datos que apoyan la idea de que los pacientes de Gaucher tienen mayor probabilidad de sufrir esta patología.

Otras patologías con las que cabría hacer diagnóstico diferencial serían: anemia hemolítica, lupus eritematoso, enfermedad metastásica, patologías óseas metabólicas como osteomalacia o hiperparatiroidismo y amiloidosis.

En el caso de los niños, puede haber posible confusión diagnóstica con la Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes cuando en un paciente de Gaucher pediátrico aparece una afectación ósea muy agresiva con necrosis avascular de cadera.

Pronóstico

El pronóstico de cualquier enfermedad depende de múltiples factores además de la existencia o no de un tratamiento adecuado. Desde la etapa intraútero del embrión y el feto se va configurando nuestro mapa de salud personal e individual. Es bien sabido que los fetos con bajo peso al nacer sufren un aumento del riesgo cardiovascular durante la vida adulta. La exposición a factores ambientales, la nutrición, la constitución genética y hasta las relaciones individuales y sociales influyen en el modo de expresarse y, en consecuencia, en la evolución y el pronóstico de cualquier enfermedad.

Pudiera pensarse, erróneamente, que al ser la EG una enfermedad hereditaria autosómica con un patrón recesivo y tratarse de un trastorno monogénico, las cosas estarían más claras. Al igual que en otros casos la expresión fenotípica de la enfermedad depende de muchos factores, unos conocidos y otros no.

La EG se expresa fenotípicamente en 3 formas principales: la enfermedad infantil o tipo 2, de muy mal pronóstico ya que ocasiona la muerte en los primeros dos años de vida por graves alteraciones neurológicas; la forma infantojuvenil, o tipo 3, de aparición precoz, en la que se producen alteraciones generales y neurológicas intermedias en gravedad entre el tipo 1 y el 2 y que acorta la esperanza de vida, siendo común el fallecimiento en la tercera década de la vida. Para más detalles de estas dos formas, consúltese el capítulo correspondiente.

Finalmente, la forma más común, la del adulto o tipo 1 que aparece de modo muy variable desde la infancia hasta la vejez y cursa con una afectación general más o menos acusada, pero respetando en cualquier caso al sistema nervioso. Esta es la forma más común, que afecta al 80% de los casos.

La EG tipo 1 es muy variable en la expresión clínica o fenotípica. En ocasiones se manifiesta a edades tan tempranas que se duda entre el diagnóstico de un tipo 1 y un tipo 3 y solo el seguimiento durante un tiempo suficiente será capaz de aclararlo. En otras ocasiones, y de ello tienen experiencia todas las clínicas especializadas en EG, la enfermedad debuta incluso en la vejez de modo casual, o por alguna complicación médica. No obstante, lo común es que lo haga en la primera o segunda décadas de la vida con un patrón clínico bastante uniforme.

Como se comprende de lo antedicho, es difícil establecer un pronóstico general para el tipo 1 de la enfermedad. Si hasta hace unos años se creía que, salvo en los casos más graves, la EG era compatible con una esperanza de vida normal, hoy día, de acuerdo a los resultados del análisis de los datos del Re-

gistro del International Collaborative Gaucher Group (ICGG) se estima que la esperanza de vida está acortada en unos 10 años en la EG tipo 1 no tratada.

El pronóstico de una enfermedad se ve condicionado por su morbilidad y su mortalidad. La morbilidad y las limitaciones más graves en los pacientes con EG tipo 1 se derivan de las alteraciones óseas, especialmente de las crisis óseas ya que cuando afectan a superficies articulares pueden ocasionar la pérdida de la función de la misma y requerir su substitución protésica. Una segunda fuente de complicaciones es la derivada de la deficiencia de elementos sanguíneos que condiciona la posibilidad de aparición de fenómenos hemorrágicos por disminución y/o alteración de la función plaquetaria. El desarrollo de un síndrome hepato-pulmonar, aunque poco frecuente, es también muy grave. Finalmente la hipertensión pulmonar, aunque rara, puede desarrollarse en pacientes con EG tipo 1 y ser especialmente penosa.

Las causas de muerte más frecuentes en el paciente con EG son por una parte las mismas que en la población general y de modo específicamente dependiente de la EG serían la mieloptisis por agotamiento de la médula ósea (hoy excepcional gracias al tratamiento), el síndrome hepato-pulmonar, la derivada de la hipertensión pulmonar y la posible aparición de malignidad. Esta última requiere un comentario aparte ya que se ha comunicado recientemente que los pacientes con EG tienen un riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas superior a la población general (RR para mieloma múltiple de 5,9).

Tratamiento

Si algo ha modificado radicalmente la perspectiva de la enfermedad, de cualquier enfermedad, es la posibilidad de aplicar un tratamiento eficaz para combatirla. Si en alguna enfermedad esta afirmación es cierta, es en las denominadas enfermedades raras donde adquiere su significado más literal.

Hasta 1991 la enfermedad de Gaucher (EG) era considerada una rareza clínica, cuyo tratamiento era exclusivamente sintomático. Aliviar el dolor, corregir quirúrgicamente las fracturas o deformidades articulares, paliar las limitaciones producidas por la enfermedad y poco más.

A partir de los trabajos de los investigadores del National Institute of Health (NIH) en Bethesda (Maryland, USA), encabezados por los Dres. Barton y Brady, los pacientes han podido beneficiarse de una terapia realmente eficaz que, aun no siendo etiológica, corrige buena parte de las alteraciones fisiopatológicas de la enfermedad permitiendo una reversión de los síntomas y alteraciones, así como una mejoría de la calidad de vida. Se inició de este modo lo que podríamos denominar la *era terapéutica de la EG*.

Nos referimos a la denominada terapia de sustitución enzimática (TSE). En los Estados Unidos de América se comercializó a partir de 1991 y a España llegó en 1994. Hoy, casi 15 años después, son más de 4.000 los pacientes tratados en el mundo, lo que ha permitido acumular una buena experiencia que se recoge en un registro mundial constituido y alimentado por ICGG que está proporcionando magníficas oportunidades y resultados.

En adelante nos referiremos en exclusiva a la TSE por ser la más extendida y eficaz, además de la terapia de elección, de acuerdo a las recomendaciones de las autoridades europeas (EMA) y norteamericanas (FDA). Por último revisaremos, también de modo sucinto, las otras alternativas terapéuticas que, como la terapia de reducción de sustrato (TRS), pueden resultar muy útiles en algunos casos concretos.

La TSE se comenzó en la década de los noventa mediante la administración de la enzima Alglucerasa (Ceredase®), que era la forma semisintética, que se substituyó poco después por la Imiglucerasa (Cerezyme®) que es la forma recombinante, ambas producidas por Genzyme Co (Cambridge, Massachusetts, USA). Ambas son de administración intravenosa (i.v.). En ambos casos la enzima se modifica mediante la "poda" de los residuos glucídicos de su superficie para exponer radicales de manosa que posibilitan la incorporación del fármaco

a los lisosomas, a través del receptor para manosa ("scavenger receptor") de la superficie del macrófago.

La TRS se lleva a cabo mediante la administración de Miglustat (Zavesca®) producido por Actelion Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. El tratamiento se administra por vía oral.

En las siguientes líneas se desarrollarán, de modo sucinto, y referido a la TSE, salvo que se especifique lo contrario, los aspectos más prácticos de la terapia de la EG intentando responder a las siguientes cuestiones:

1. Quién es tributario del mismo y cuándo debe iniciarse el tratamiento.
2. Pautas de dosificación y formas de administración.
3. Cuáles son las contraindicaciones o efectos secundarios.
4. Qué respuesta podemos esperar.
5. Cómo debemos seguir al paciente tratado.
6. Ajustes de la dosis inicial.
7. Qué alternativas presentes existen.
8. Qué novedades se avecinan en el futuro inmediato.

INDICACIONES DE LA TSE

A pesar de que existe un amplio consenso, todavía no hay unos criterios objetivos que nos permitan establecer con rotundidad las indicaciones del tratamiento.

En la **Tabla 4** se exponen las indicaciones más ampliamente aceptadas.

Tabla 4

Indicaciones del tratamiento

- Iniciar tratamiento
 - Pacientes sintomáticos
 - Pacientes asintomáticos con afectación grave
- Considerar firmemente inicio tratamiento
 - Niños menores de 5 años con síntomas leves
 - Niños con hermanos con enfermedad grave o progresiva
 - Enfermos de cualquier edad con signos de deterioro aún subclínico
- Considerar la posibilidad de tratamiento
 - Enfermos de cualquier edad con signos de progresión aún sin deterioro

SA Duursma, et al. Semin Haematol 1995; 32 (Suppl 1): 45-52

En general, y muy resumidamente, puede decirse que todo paciente con EG sintomática es tributario de la TSE. Como en cualquier aspecto de la Medicina esta afirmación admite matices clínicos.

La indicación de cualquier fármaco depende de su eficacia, tolerancia, coste y, no se olvide, de la decisión libre del paciente, una vez ha recibido la información suficiente. Al tratarse de un fármaco extraordinariamente caro, que de algún modo limita la libertad del paciente (se administra en el hospital, al menos dos veces al mes por vía i.v.), ambos factores influyen mucho en el establecimiento de las indicaciones y son, en nuestra opinión, una de las razones por las que éstas tienen un carácter más genérico que las de otras enfermedades.

Una vez establecida la indicación debe iniciarse sin dilación. Al comienzo de la *era terapéutica de la EG* se creía que la historia natural de la enfermedad era más bien indolente y que una vez finalizado el desarrollo corporal, a partir de la adolescencia, la EG se mantenía estable o progresaba lentamente, permitiendo en la mayoría de los casos una esperanza de vida normal. Hoy sabemos que en la EG pueden sobrevenir complicaciones inesperadas a lo largo de toda la vida del paciente, consistentes en su mayoría en complicaciones óseas como las crisis óseas o la necrosis avascular de las epífisis óseas. Estas circunstancias son muy importantes a la hora de considerar la indicación de la TSE en pacientes asintomáticos.

Por otra parte, un reciente análisis de los datos del ICGG demuestra que la esperanza de vida de los pacientes con EG está acortada en unos 10 años.

En conclusión, una vez establecida la indicación terapéutica, ¿por qué esperar?

PAUTAS DE DOSIFICACIÓN Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

La TSE solo puede ser administrada por vía i.v. Los párrafos siguientes hacen referencia exclusivamente a la TSE para enfermedad de Gaucher tipo 1. El tratamiento de la EG tipo 3, más complejo, escapa del propósito de esta revisión, por lo que se remite a los interesados a la consulta de documentos específicos.

Existen dos grandes esquemas de dosificación.

A) El primero y más empleado en el mundo se denomina de "Dosis altas y baja frecuencia". También se le ha denominado "hit hard and taper later", es decir, "golpea fuerte y después reduce". La lógica intrínseca de esta forma de tratamiento es la de intentar obtener el máximo beneficio del tratamiento, en su comienzo, cuando la enfermedad es más sintomática y encierra un mayor riesgo

potencial de complicaciones para, una vez obtenida la respuesta clínica, proceder al ajuste de las dosis mediante reducciones progresivas de la cantidad de enzima administrada. La mayor ventaja de este abordaje es la comodidad para el paciente ya que ha de acudir al hospital 2 horas cada 15 días. La mayor desventaja es su coste económico más elevado.

Dentro de este esquema, hay a su vez dos opciones, en cuanto a la cantidad de enzima a administrar:

a. "Dosis intermedias": se administran 30 U/kg/15 días. Este régimen fue popularizado por Gregory Pastores en 1993 y es muy adecuado para pacientes con indicación de tratamiento y formas no agresivas o graves de la enfermedad. En España es la pauta de dosificación más común.

b. "Dosis altas" o "muy altas": este esquema de dosificación es el que se utilizó en los primeros trabajos de Barton y Brady. Consiste en la administración de 60 U/kg/2 semanas. En caso de refractariedad al tratamiento, o la emergencia de nuevas complicaciones, la dosis se puede incrementar hasta incluso las 120 U/kg/ 2 semanas. Las pautas de 60 U son comunes en Alemania, Estados Unidos y algún otro país.

c. Otros esquemas de dosificación: de acuerdo con los datos del registro ICGG hay pacientes que reciben dosis de alrededor de 40 U/kg/2 semanas. Son regímenes menos empleados y no se sabe si aportan alguna ventaja sobre los esquemas anteriores.

B) El segundo esquema "clásico" por su antigüedad es el denominado de "Dosis bajas y alta frecuencia" ("Start low and adjust early"). Sus partidarios sostienen que una administración masiva de la enzima podría saturar los receptores que la introducen en el macrófago, derivando una buena parte de la dosis administrada hacia las vías de degradación proteica. Esto conllevaría, en definitiva, a la pérdida de una buena proporción del fármaco sin llegar a ejercer su efecto terapéutico. Este esquema de tratamiento sostenido desde sus inicios por el Prof. Ernest Beutler, de la Scripps Research Foundation de la Jolla, California, tiene como ventajas su menor coste y el permitir detectar a los pacientes más sensibles a la acción de la enzima. Sus principales inconvenientes son la obligación que impone al paciente de recibir las infusiones de la enzima 3 veces por semana con la consiguiente distorsión de la vida personal y la necesidad de implantar catéteres permanentes de acceso intravenoso con sus inconvenientes. En algunos países, como Israel, se ha intentado paliar el problema anterior mediante el desarrollo de programas de administración domiciliar de la enzima. Este esquema de dosificación es muy popular en Israel y Holanda. Aunque ha sido y, probablemente lo sigue siendo en algunos ámbitos, un tema muy polémico es-

te de la dosificación, creemos que puede afirmarse que este esquema de dosis bajas puede ser apropiado para pacientes con formas de la EG leves o moderadas, debiendo excluirse, al menos como aproximación inicial, del tratamiento de pacientes con formas graves de la enfermedad.

La dosificación original de estas pautas de dosis bajas era de entre 15 y 30 U/ kg al mes en dosis fraccionadas que se administraban 3 veces por semana, lo que equivale a una dosis entre 1,5 y 2,5 U/kg 3 veces por semana. Estas pautas mejoran la afectación visceral, pero pueden fallar con las manifestaciones óseas.

En España, Cerezyme®, el único preparado disponible en la actualidad, es un fármaco de dispensación y administración hospitalaria por lo que hay muy poca experiencia en su administración domiciliaria que, en realidad se hace, pero en casos individuales y en atención a circunstancias personales.

El fármaco se presenta en forma liofilizada, en viales que contienen 200 o 400 U. Se almacenan entre 2-8°C y se reconstituyen con suero salino 0,9%, el mismo día de la administración. El producto disuelto en 100-200 mL de suero es estable durante 12 horas a temperatura ambiente y hasta 24 horas si se conserva entre 2-8°C. Después de estos plazos debe desecharse su administración.

La dosis diluida se administra por vía i.v. en perfusión durante un plazo de 2 horas. Hay quien prefiere administrar la infusión en periodos más breves aunque, en cualquier caso, no debe sobrepasarse una velocidad de 1 U/kg/minuto. En nuestro país el acceso es por vía venosa periférica, más comúnmente mediante punción en cada infusión, aunque también hay algunos pacientes que llevan implantados sistemas de acceso venoso permanente.

Las infusiones se toleran bien y, salvo en casos excepcionales, no requiere una vigilancia especial. Si se desea ampliar información en este punto, deben referirse a la información del producto o a literatura especializada.

EFFECTOS SECUNDARIOS Y CONTRAINDICACIONES

En la información del producto se recogen los siguientes efectos secundarios que afectan hasta un 13% de los pacientes tratados:

A) En menos del 1% ocurren efectos relacionados con la infusión: disconfort, prurito, sensación de quemazón, tumefacción o flebitis en la venopunción.

B) En un 6,6% en conjunto (menos del 1,5% por separado) se han comunicado síntomas de hipersensibilidad durante, o poco después, de la infusión. Prurito, "flushing", urticaria, angioedema, disconfort torácico, disnea, tos, cianosis

o hipotensión, reacciones anafilácticas. En los casos más graves, el pre-tratamiento con antihistamínicos y/o corticoides, junto con una administración más lenta del fármaco, permiten continuar el tratamiento en la mayoría de los casos.

C) En un 6,5% en conjunto (menos del 1,5% por separado) se han comunicado náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, rash, astenia, cefalea, fiebre, mareos, dolor de espalda o taquicardia.

No existen contraindicaciones absolutas para el producto, aunque como es lógico, debe procederse con cautela en los casos de hipersensibilidad ya que en casos excepcionales podría ser necesaria su supresión.

Hasta un 15% de los enfermos tratados con Cerezyme® pueden desarrollar anticuerpos de tipo IgG que aparecen entre los 3 y los 12 meses. Se trata en general de una reacción inmunológica sin traducción clínica que no resta eficacia al tratamiento. En ocasiones se pueden producir reacciones cutáneas (prurito, rash, ampollas) que ceden con la premedicación adecuada. Tan solo se ha descrito un caso de reacción alérgica grave mediada por IgE.

Aunque no se ha recogido todavía en las guías de actuación, hay suficiente bibliografía y experiencia para considerar la Imiglucerasa® un fármaco seguro durante el embarazo. Algunos autores recomiendan su supresión durante el primer trimestre de gestación como medida adicional de precaución, mientras que otros recomiendan que se administre durante todo él. En cualquier caso, se administre o no, debe prestarse especial atención a los problemas de coagulación durante el parto ya que son más frecuentes que en población general.

Como es natural, dada la importancia de la terapéutica en Medicina, así como su naturaleza cambiante, siempre se debe recomendar la revisión personal exhaustiva de los fármacos a administrar por cada médico. Estos apuntes son exclusivamente una guía de divulgación.

Puede concluirse sin temor a equivocarse que Imiglucerasa® es un fármaco seguro y bien tolerado.

¿QUÉ RESPUESTA PODEMOS ESPERAR?

Es éste uno de los aspectos mejor conocidos de la TSE y que le aportan mayor robustez.

Son muchas las publicaciones, corroboradas por los datos obtenidos del Registro internacional (ICGG), que permiten anticipar una buena respuesta de la EG tipo 1 a la administración de la TSE.

De modo esquemático, en la **Tabla 5** se presentan los objetivos terapéuticos y los plazos en que éstos deberían alcanzarse en los pacientes que reciben TSE.

Tabla 5a

Objetivos terapéuticos a alcanzar con la TSE. Parámetros hematológicos

Serie Roja

- Incremento de la Hb > 11 (mujeres y niños) 12 g/dL (varones) en 12-24 meses
- Eliminar la dependencia transfusional
- Reducir los síntomas del síndrome anémico
- Mantener la mejoría después de este periodo

Plaquetas

- Aumento suficiente de los recuentos para prevenir hemorragia clínica
- Los esplenectomizados deben normalizarlos en el 1 año
- Los no esplenectomizados
 - a) Casos leves: x1,5 o 2 el 1^{er} año y normalizar el 2^o
 - b) Casos graves: x1,5 el 1^{er} año, continuar el incremento. La normalización puede no obtenerse
- Evitar la esplenectomía
- Mantener estable el incremento

NJ Weinreb et al. Am J Med 2002; 113: 112-119
G Pastores et al. Sem Hematol 2004; 4 (Suppl 5): 4-14

La posibilidad de prever la respuesta a un tratamiento es una ayuda importante ya que permite identificar a los pacientes que responden mal, o no lo hacen, para intensificar los controles durante el seguimiento.

Tabla 5b

Objetivos terapéuticos a alcanzar con la TSE. Parámetros viscerales y óseos

Hepatomegalia

- Reducir y mantener el volumen visceral entre 1-1,5
- Reducir el volumen el 20-30% antes de 2 años y entre el 30-50% antes de 5

Esplenomegalia

- Reducir y mantener el volumen visceral entre 2-8
- Reducir el volumen el 30-50% antes de 1 año y entre el 50-60% antes de 5
- Aliviar los síntomas por ocupación de espacio o infarto
- Evitar el hiperesplenismo

Enfermedad ósea

- Reducir o eliminar el dolor
- Evitar las crisis óseas y la osteonecrosis
- Mejorar la mineralización ósea

NJ Weinreb et al. Am J Med 2002; 113: 112-119
G Pastores et al. Sem Hematol 2004; 4 (Suppl 5): 4-14

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE EN TRATAMIENTO

Todos los pacientes con EG deben ser seguidos periódicamente tanto si reciben tratamiento, como si no lo hacen. El seguimiento debe combinar la anamnesis precisa, con una exploración física meticulosa, junto con una serie de exploraciones complementarias que deben repetirse periódica y regularmente. Como en todos los apartados previos, el sentido clínico dictará su administración ante circunstancias clínicas concretas.

Las exploraciones recomendadas son:

a. Análisis de sangre y orina que incluyan: hemograma con las tres series; extensión de sangre periférica (en casos seleccionados); metabolismo del hierro (al menos inicialmente y en todos los casos en que no se corrija la serie roja). Vitamina B12 y ácido fólico. Bioquímica elemental incluyendo urea, creatinina, ácido úrico, colesterol total y fracciones, triglicéridos, ionograma, calcio y fósforo, bilirrubina total y directa, enzimas hepáticas (GOT/AST, GPT/ALT, GGT, Fosfatasa alcalina). Estudio elemental de coagulación. Dosificación de inmunoglobulinas cada dos años, por debajo de los 50 años, anualmente a partir de esta edad. Proteinograma para la detección de bandas monoclonales, aplicando el protocolo de gammapatía monoclonal de significado indeterminado cuando se detecten. Pueden incluirse, aunque su valor es relativo frente a otros marcadores evolutivos, la determinación de TRAP (fosfatasa ácida tartrato resistente) y de ECA (enzima de conversión de angiotensina). Analítica elemental de orina.

b. Serología a hepatitis viral antes de comenzar el tratamiento.

c. En casos seleccionados, si existe diátesis hemorrágica o trombofilia, se deberá ampliar el estudio con técnicas de hemostasia más sofisticadas.

d. Radiografía de tórax al inicio.

e. Radiografía esquelética incluyendo huesos largos, columna vertebral y cráneo al inicio.

f. Ecocardiograma transtorácico para estimar presión sistólica pulmonar y aparato valvular.

g. Resonancia nuclear magnética ósea para valorar columna vertebral (generalmente lumbar), pelvis y huesos largos.

h. Determinación del volumen visceral (hígado y bazo) mediante técnicas de imagen. Todas tienen ventajas e inconvenientes. Para evitar la exposición repetida a la radiación X que supone el TC, se recomienda la medida de los volúmenes viscerales (mejor que la superficie) mediante estudio ecográfico. Para evitar la subjetividad de éste y reducir las imprecisiones de medida, siempre que sea posible, debería hacerlo el mismo radiólogo.

En las **Tablas 6A y 6B** se muestra la evaluación inicial (**Tabla 6A**) y el

Tabla 6a

Evaluación inicial

Análisis de sangre		
Obligado	Según indicación	
Hb	Leucocitos y fórmula	Calcio y fósforo
Plaquetas	Enzimas hepáticas	Metabolismo del hierro
Quitotriosidasa	F alcalina	Vitamina B12
Actividad GBA	Bilirrubina T y D	Coagulación
Análisis mutacional	Serología hepatitis	
Anticuerpos (alícuota)	Albúmina y proteínas	
	Inmunoelectroforesis sérica	
Viscera		
Volúmenes de hígado y bazo por TC o RMN		
Esqueleto		
Radiología simple (AP fémur y lateral de columna); RMN; QCSI; DEXA		
Pulmonar		
ECG; radiografía de tórax; ecocardiograma (mayores de 18 años)		

seguimiento (**Tabla 6B**) según las recomendaciones del ICGG de 2006. Puede objetarse que la recomendación de éste respecto a los volúmenes viscerales se decanta por emplear la RM o el TC. La limitada disponibilidad de la primera y

Tabla 6b

Evaluación en el seguimiento

	Pacientes no tratados		Pacientes en tratamiento		
	Cada 12 meses	Cada 12-24 meses	Objetivos mantenidos o no alcanzados	Objetivos alcanzados	Cambios dosis o complicaciones significativas
			Cada 3 meses	Cada 12 meses	Cada 12-24 meses
Análisis de sangre			Análisis de sangre		
Hb	•		•	•	•
Plaquetas	•		•	•	•
Quito	•		•	•	•
Visceras (volúmenes)			Visceras (volúmenes)		
Bazo		•	•	•	•
Hígado		•	•	•	•
Esqueleto			Esqueleto		
Rx simple		•	•	•	•
RMN		•	•	•	•
DEXA		•	•	•	•
Pulmonar			Pulmonar		

la radiación de la segunda hacen que, en opinión de los autores, la ecografía pueda ser un procedimiento aceptable.

Las denominadas QCSI y DEXA son técnicas de imagen sofisticadas para la cuantificación de la estructura y el contenido en grasa del hueso empleadas en contados centros y con indicación más para investigación que en la clínica diaria.

Finalmente, debe recordarse que son posibles y, de hecho están bien documentadas, las complicaciones (especialmente crisis óseas), en pacientes previamente tratados y estables, por lo que siempre debe mantenerse una vigilancia periódica en los pacientes con EG.

AJUSTE DE LA DOSIS INICIAL

Una vez alcanzada la respuesta terapéutica, para lo cual es de gran ayuda la experiencia acumulada que se muestra en las Tablas 5A y 5B, debe mantenerse la dosis de tratamiento durante unos 6 meses o un año. Después de este periodo, siempre que el paciente permanezca estable y, en dependencia del grado de afectación inicial, se puede proceder a reducir la dosis en un porcentaje variable (15-25% en pacientes graves; 25-50% en los leves). Esta nueva dosis se mantendrá durante 1 año y, si de nuevo continúa estable, se procederá a reducciones ulteriores con la misma secuencia temporal hasta una dosis mínima de 30 U/k quincenal en los pacientes inicialmente graves y de tan solo 20 U/kg quincenal en los menos afectados. Reducciones ulteriores pueden resultar insuficientes para mantener la estabilidad clínica alcanzada.

Se ha ensayado en grupos muy seleccionados de pacientes la administración de la dosis mínima, acumulada en una sola infusión mensual. Este procedimiento todavía no está estandarizado ni aceptado por la comunidad científica, por lo que no debe emplearse, salvo circunstancias muy concretas y siempre contando con la aceptación del paciente, consciente de la incertidumbre del procedimiento y bajo estrecha supervisión médica.

ALTERNATIVAS AL TRATAMIENTO SUBSTITUTIVO

Hasta 1991 no se dispuso de un tratamiento eficaz para la EG. Los pacientes con ésta, y otras enfermedades poco prevalentes, eran tratados de modo sintomático con fármacos incapaces de modificar el curso de la enfermedad o evitar complicaciones. Ciertamente, hasta aquellas fechas, la expresividad clínica de la EG llegaba a manifestarse en las formas más completas y complicadas

que acortaban la vida del paciente y la sembraban de sufrimiento y limitación.

Cuando comenzamos el tratamiento de pacientes con EG en España, el primer tratamiento se hizo con Ceredase® el día 31 de mayo de 1994, no existían otras alternativas terapéuticas. No obstante, la revisión bibliográfica más la propia observación clínica de nuestros primeros pacientes nos hizo muy conscientes de que se iniciaba una nueva era. El esfuerzo conjunto de médicos, bioquímicos, biólogos, genetistas, enfermeras, etc., cristalizó en una terapia eficaz y bien tolerada. También la Administración hizo un esfuerzo importante, que es de justicia reconocer, facilitando el acceso a la misma de los pacientes que lo necesitaban.

A la TSE cabe reconocerle una virtud adicional: contribuyó a profundizar en la fisiopatología de la EG de modo que, de nuevo, el esfuerzo conjunto de equipos multidisciplinares abrió el camino al desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas.

De entre ellas, comentaremos brevemente, en este apartado, la única que tiene indicación clínica en la actualidad. En el apartado siguiente se mencionarán las que pueden hacerse realidad en años sucesivos.

El concepto de TRS es muy interesante. Algunas de las mutaciones que producen la EG ocasionan una proteína menos eficiente en la degradación del sustrato pero con una actividad residual significativa. Teóricamente estos residuos enzimáticos serían capaces de degradar cantidades menores de glucocerebrósido de las necesarias para mantener un equilibrio metabólico fisiológico, lo que conduciría a la acumulación del mismo y el consiguiente desarrollo de la enfermedad. Si fuéramos capaces de retrasar la tasa de producción, o síntesis, del sustrato sería factible adaptarlo a la menor capacidad catabólica del residuo enzimático mutado. Sobre esta base teórica se estudiaron fármacos capaces de inhibir la actividad de la glucosil-metil-transferasa, la enzima que regula el paso de cerebrósido a glucocerebrósido.

El primer fármaco, hasta ahora único disponible en la clínica, de este grupo fue el iminoalcohol Miglustat (Zavesca®). El atractivo de esta novedosa alternativa terapéutica radicaba en dos circunstancias. Primero, al tratarse de moléculas de pequeño tamaño se presumía que atravesarían la barrera hematoencefálica (BHE) y podrían tener algún efecto beneficioso sobre las formas de EG con afectación neurológica (tipos 2 y 3); el segundo aspecto era que al actuar sobre un paso metabólico precoz podrían tener un efecto beneficioso sobre otras enfermedades de depósito lisosomal distintas de la EG. Desafortunadamente no ha sido así y, aunque el fármaco atraviesa la BHE, los resultados comunicados no permiten hacerse muchas esperanzas.

Los primeros ensayos clínicos con Miglustat en la EG tipo 1 demostraron que el fármaco es eficaz. Consigue una reducción del tamaño de hígado y

bazo y mejoran los recuentos hematológicos de serie roja y plaquetaria. Sin embargo, es menos eficaz que la TSE, especialmente en la mejoría de recuentos hematológicos donde la respuesta es menos consistente. Por otra parte el perfil de efectos secundarios es más acusado que con la TSE de modo que prácticamente el 100% de los pacientes tratados presentan diarrea que, aunque mejora al cabo de los meses de tratamiento, obliga a modificar la dieta, pérdida de peso, y en una proporción importante de los casos también temblor, pérdida de memoria, debilidad muscular, etc. (Ficha técnica del producto). Por otra parte el fármaco interfiere la espermatogénesis por lo que no debe emplearse en varones en edad fértil y no se ha testado en niños, embarazadas y lactantes, por lo que su uso también está restringido en tales pacientes.

Debido a ambas circunstancias, menor eficacia y más efectos secundarios, las autoridades sanitarias consideran que la TRS con Miglustat debe reservarse para "pacientes con EG leve o moderada en los que no se pueda administrar o no acepten la TSE. El tratamiento, en estos casos, debe ser supervisada por médicos con experiencia en la EG".

Zavesca® se presenta en comprimidos de 100 mg y se administra por vía oral, un comprimido cada 8 horas.

PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS EN LA EG

En los próximos meses o años asistiremos a un aumento de la oferta terapéutica de los pacientes con EG. Muy sumariamente extractamos las que están en desarrollo actualmente o aquellas otras, más novedosas y especulativas, que cuentan con una base racional atractiva.

A. Fármacos bioequivalentes (TSE)

Se trata de fuentes alternativas en el modo de producción industrial de la enzima. En teoría permitirá obtener mayores cantidades de enzima, igualmente segura y eficaz, pero con menor coste. Ya están en fase de ensayo clínico alguno de los productos de este grupo.

B. Pequeñas moléculas (TRS)

Están en fase de ensayo clínico (fase 2) algunos preparados que inhiben la glucosil-ceramida-sintetasa, distintos de Miglustat. En el caso concreto del producto más desarrollado, se trata de un inhibidor enzimático de base lipídica, en lugar de glucídica. Los primeros resultados comunicados parecen alentadores, pero todavía hay que esperar a más publicaciones.

C. Chaperones

Los "chaperones" son pequeñas moléculas que acompañan a algunas proteínas a lo largo de su migración desde el retículo endoplásmico al aparato de Golgi y a los lisosomas, incrementando su estabilidad y previniendo la degradación proteosómica. De este modo, enzimas inestables por su constitución, podrían alcanzar el lisosoma y ejercer ahí su acción. Existen indicios, todavía no substantiados en estudios clínicos, que apuntan a un hipotético efecto chaperon de Miglustat sobre algunos de los residuos enzimáticos responsables de la EG.

D. Terapia génica

Todavía existen problemas en la expresión a largo plazo del gen de la glucocerebrosidasa ácida (GBA) después de una transfección eficiente. Se va avanzando en este terreno pero no es posible hacer aproximaciones con relación a plazos en su aplicabilidad clínica.

E. Modificaciones del tráfico celular

En el caso de la mutación L444P, una de las más graves en la EG, se ha demostrado en un estudio experimental sobre un modelo celular que el aumento de expresión de una proteína de membrana (Lysosomal Acid Membrane Protein o LAMP) permite aumentar la actividad de la GBA en los lisosomas.

Al igual que ocurre en otros campos de la Medicina, el empleo más racional de los recursos disponibles, junto a los esfuerzos en investigación y su transferencia a la clínica diaria, nos permiten augurar un futuro más esperanzador para los pacientes con EG.

En consecuencia, no es descabellado suponer que, como así ha sido hasta la fecha, las innovaciones en el tratamiento de la EG sirvan de acicate y estímulo para el desarrollo de terapias más eficaces en todo el conjunto de enfermedades poco prevalentes.

Si la investigación en *fármacos huérfanos* y *enfermedades raras* son un magnífico exponente del compromiso investigador y científico de una sociedad avanzada, su transferencia a la terapéutica diaria lo es del compromiso social con una parte de la población en la que se concentra de modo patente una importante cuota de sufrimiento.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, Mistry P, Pastores GM, Prakesh-Cheng A, et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med* 2005;7(2):105-110.
- Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC,

et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991;324:1464-1470.

- Beutler E, Kay A, Saven A, Garver P, Thurston D, Dawson A, Rosenbloom B. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood* 1991;78:1183-1189.

- Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van Weely S, Hrebíček M, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet* 2000;355:1481-1485.

- Cox TM, Aerts JM, Andria G, Beck M, Belmatoug N, Bembi B, et al. The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (miglustat) in the management of type I (non-neuronopathic) Gaucher disease: a position statement. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 513-526.

- Pastores GM, Sibille AR, Grabowski GA. Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: dosage, efficacy and adverse effects in thirty-three patients treated for six to twenty-four months. *Blood* 1993;82:408-416.

- Pérez Calvo JI. Tratamiento enzimático substitutivo. En: Giraldo MP, Giralto M, Pérez Calvo JI, Pocoví M, Eds. *Enfermedad de Gaucher 2ª edición: aspectos generales, clínica, diagnóstico, tratamiento, aspectos psicológicos y calidad de vida. La enfermedad de Gaucher en Iberoamérica.* Iburgüen, Zaragoza 2003, pp 205-222.

- Platt FM, Jeyakumar M, Andersson U, Priestman DA, Dwek RA, Butters TD, et al. Inhibition of substrate synthesis as a strategy for glycolipid lysosomal storage disease therapy. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 275-290.

- Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, and Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood* 2005;105:4569-4572.

- Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. *Mol Genet Metab* 2004;83:6-15.

- Von Dahl S, Deegan P, Kacena K, Mistry P, Pastores GM, Weinreb N. Life expectancy in type 1 (non-neuronopathic) Gaucher Disease. Gaucher Registry. Annual Report 2006. Pp 4.