

Diagnostico, Tratamiento y
Seguimiento de la enfermedad de

Gaucher

2023

2023

Diagnostico, Tratamiento y
Seguimiento de la enfermedad de
Gaucher

AUTORIDADES NACIONALES E INSTITUCIONALES DEL MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DEL PARAGUAY

DRA. MARÍA TERESA BARÁN WASILCHUK

MINISTRA DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL

DR. MIGUEL OLMEDO

VICE MINISTRO

VICE MINISTERIO DE ATENCION INTEGRAL A LA SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

DR. JOSÉ ORTELLADO

VICE MINISTRO

VICE MINISTERIO DE RECTORÍA Y VIGILANCIA DE LA SALUD

DR. CAROLINA HAYDEE RUIZ ZORRILLA

DIRECTORA GENERAL DE PROGRAMAS DE SALUD (DGPS)

QCA. FCA. AMANDA FERRO SOTOMAYOR

DIRECTORA PROGRAMA DE ATENCIÓN INTEGRAL A PERSONAS CON ENFERMEDADES LISOSOMALES (PAIPEL)

COLABORADORES DEL MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL

DRA. PATRICIA VEILUVA - DGPS

Comité Técnico para la elaboración del Protocolo de Infusión Domiciliaria

Dra. Angélica Samudio	Hospital de Clínicas - FCM
Dr. Diego Figueredo	Hospital de Clínicas - FCM
Dra. Isabel Mattio	Hospital de Clínicas - FCM
Dra. Delia Guillen	Hospital de Clínicas - FCM
Dr. José Zarza	Hospital de Clínicas - FCM
Dra. Alba Armoa	Hospital de Clínicas - FCM
Dr. Miguel Nuñez	Hospital de Clínicas - FCM
Dr. Gustavo Fernández	Hematología - IPS
Dr. Jorge Batista	Sociedad Pya. de Hematología y Medicina Transfusional
Dr. Manuel Codas	Hospital Regional De Encarnación
Dra. Luz Negri	Hospital Nacional
Dr. José Buena	Hospital Nacional
Dra. Marlene Rivarola	Hospital Nacional
Dr. Derlis González	Instituto Privado de Hematología e Investigación Clínica
Dr. Marco Casartelli	Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu
Dra. Ma. Liz Benítez	Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu
Dra. Marta Ascurra	Programa de la Prevención de Fibrosis Quística del Retardo Mental
Dra. Romina Sirtori	
Dra. Dora Lacarrubba	Médica Genetista - DGPS
Dra. Rosa Valdez	
Dra. Jazmín Servín	
Dra. Ofelia Lemir	
Dra. Ma. Elida Centurión	
Dra. Imelda Núñez	

COLABORADORES INTERNACIONALES

Dr. Guillermo Drelichman Bs As Argentina



ÍNDICE

OBJETIVO GENERAL, OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
ÁMBITOS DE APLICACIÓN, POBLACIÓN OBJETIVO.....	10
1. INTRODUCCIÓN.....	11
2. DIAGNÓSTICO	12
2.1. Diagnóstico Enzimático.....	12
2.2. Diagnóstico con Biomarcadores	12
2.3. Diagnóstico Molecular	12
2.4. Diagnóstico Prenatal.....	13
2.5. Diagnóstico Precoz	13
2.6. Diagnóstico Precoz en Pediatría	15
3. TRATAMIENTO	17
3.1. Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE).....	17
3.2. Tres disponibles, Objetivos, Dosificación.....	20
3.3. Otras terapias para E.G. Tipo 1	21
4. EVALUACIONES INICIALES AL DIAGNÓSTICO.....	25
4.1. Pruebas adicionales según criterio médico.....	25
5. COMPROMISO OSEO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.....	29
5.1. Protocolo en la evaluación del compromiso óseo	30
5.2. Métodos: Ventajas y Desventajas	30
5.3. Tipos de Lesiones Oseas.....	31
6. ENFERMEDAD DE GAUCHER EN SITUACIONES ESPECIALES	32
6.1. Enfermedad de Gaucher y Embarazo	32
6.2. Enfermedad de Gaucher y Cáncer.....	34
6.3. Enfermedad de Gaucher y Parkinson.....	35
7. BIBLIOGRAFÍA	37

"Seaquincentenario de la Epopeya Nacional: 1864 - 1870"



Poder Ejecutivo

Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Resolución S.G. N° 452-

POR LA CUAL SE APRUEBA EL PROTOCOLO NACIONAL PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

Asunción, 29 de junio de 2021.-

VISTO:

El Memorándum D.G.P.S. N° 58/2021, de fecha 26 de mayo de 2021, por el cual la Dirección General de Programas de Salud solicita la aprobación DEL PROTOCOLO NACIONAL PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER; y

CONSIDERANDO:

Que la Constitución de la República del Paraguay, en su Art. 68 encomienda al Estado paraguayo la protección y promoción de la salud como derecho fundamental de la persona y en interés de la comunidad, en su Art. 69 enuncia que se promoverá un sistema nacional de salud que ejecute acciones sanitarias integradas, con políticas que posibiliten la concertación, la coordinación y la complementación de programas y recursos del sector público y privado.

Que la Ley N° 836/80, Código Sanitario, establece que: "...Art. 3° El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social,... es la más alta dependencia del Estado competente en materia de salud y aspectos fundamentales del bienestar social... Art. 4° La autoridad de Salud será ejercida por el Ministro de Salud Pública y Bienestar Social, con la responsabilidad y atribuciones de cumplir y hacer cumplir las disposiciones previstas en este Código y su reglamentación...".

Que la Ley N° 836/1980 - Código Sanitario, en su artículo 3° declara: "El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, que en adelante se denominará el Ministerio, es la más alta dependencia del Estado competente en materia de salud y aspectos fundamentales de bienestar social", y en su artículo 4° dispone: "La Autoridad de Salud será ejercida por el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, con la responsabilidad y atribuciones de cumplir y hacer cumplir las disposiciones previstas en este código y su reglamentación".

Que la Ley N° 4305/2011, crea el Programa de Atención Integral a Personas con Enfermedades Lisosomales, que en su Artículo 2° establece: "De la Certificación de las Enfermedades Lisosomales. A los fines del cumplimiento de la presente Ley, el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social determinará los organismos oficiales que deberán certificar la patología de las enfermedades Lisosomales, a cargo de profesionales especializados y la inscripción del paciente en el correspondiente registro para su correcta atención".

Que el PAIPEL tiene como objetivo posibilitar la atención integral de las personas que padecen enfermedades lisosomales, entendida como el trato digno e igualitario, la asistencia psicomédico - sanitaria, la educación preventiva y el acceso libre y gratuito al Sistema Nacional de Salud.

Que en virtud de que las reglamentaciones en materia de salud tienen como objetivo garantizar la calidad de la atención dirigida a la población en general, con el objetivo prioritario de alcanzar la excelencia en los servicios de salud.



"Sesquicentenario de la Epopeya Nacional: 1864 - 1870"



Poder Ejecutivo
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Resolución S.G. N° 452 -

POR LA CUAL SE APRUEBA EL PROTOCOLO NACIONAL PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

Asunción, 29 de junio de 2021.-

Que en concordancia con lo preceptuado en el Artículo 242 de la Constitución de la República del Paraguay, el Decreto N° 21376/1998, en su Artículo 19, dispone "Compete al Ministro de Salud Pública y Bienestar Social ejercer la administración de la Institución a su cargo"; y en su Artículo 20, establece "Son funciones específicas del Ministro de Salud Pública y Bienestar Social: ...6. Ejercer la administración general de la Institución como Ordenador de Gastos y responsable de los recursos humanos, físicos y financieros. 7. Dictar resoluciones que regulen la actividad de los diversos programas y servicios, reglamente su organización y determine sus funciones...".

Que la Dirección General de Asesoría Jurídica, a través del Dictamen A.J. N° 1116, de fecha 07 de junio de 2021, se ha expedido favorablemente a la firma de la presente resolución.

POR TANTO, en ejercicio de sus atribuciones legales;

**EL MINISTRO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL
RESUELVE:**

- Artículo 1°.** Aprobar el **PROTOCOLO NACIONAL PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER**, que forma parte de esta Resolución.
- Artículo 2°.** Establecer la implementación obligatoria del Protocolo aprobado en el artículo 1° de esta Resolución en el ámbito del Sistema Nacional de Salud.
- Artículo 3°.** Comunicar a quienes corresponda y cumplido, archivar.



JULIO CÉSAR BORBA VARGAS
MINISTRO

/pva/lbr
SIMESE N° 24449/21.

● OBJETIVO GENERAL

Proporcionar recomendaciones a los integrantes del sistema de salud nacional para estandarizar el manejo de la Enfermedad de Gaucher.

● OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Proporcionar recomendaciones que permitan estandarizar el método diagnóstico de la Enfermedad de Gaucher.

Proporcionar recomendaciones que permitan estandarizar el esquema de tratamiento y seguimiento de las personas con terapia de reemplazo enzimático para la Enfermedad de Gaucher.

● ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN

Dirigido a profesionales que integran el sistema de salud que atienden personas con Enfermedad de Gaucher.

● POBLACIÓN OBJETIVO

Personas con sospecha clínica fundada y diagnóstico de Enfermedad de Gaucher.

1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Gaucher (EG) es el trastorno metabólico de depósito lisosomal más frecuente, de herencia autosómica recesiva. Es el resultado de una mutación en el gen que codifica la síntesis de la enzima lisosomal b-glucosidasa ácida (β -GA). El gen responsable se localiza en el cromosoma 1 región q2.1. Este desorden genético, conduce al acúmulo del sustrato específico, la glucosilceramida, en los lisosomas del Sistema Monocítico Macrofágico (SMM) de la médula ósea, bazo, hígado, huesos, pulmones y en las formas neurológicas en cerebro, causando daño celular y disfunción orgánica.

Se describieron 3 diferentes fenotipos clínicos en base a la ausencia (EG Tipo 1) o presencia de síntomas neurológicos (EG Tipo 2 y Tipo 3), resultando la forma no neuropática la más prevalente.

La EG Tipo 1 es el subtipo más frecuente y corresponde a 90% de los pacientes, en casi todas las poblaciones tiene una prevalencia de 1:100.000, excepto entre los judíos Ashkenazis donde la prevalencia es de 1:40.000. Sin compromiso del sistema nervioso central, con alteración ósea manifestada por dolor óseo generalizado, fracturas avascular de cabeza de fémur, metáfisis distal de fémur en forma de erlenmeyer, hepato-esplenomegalia, citopenia y afectación pulmonar. La Terapia de Reemplazo Enzimática (TRE) es la opción terapéutica ampliamente utilizada en estos pacientes, con el propósito de revertir los síntomas más frecuentes tales como visceromegalias, compromiso óseo y citopenias periféricas. El tratamiento individualizado de los pacientes con terapia de reemplazo enzimática dirigido por un equipo multidisciplinario y especializado en enfermedades metabólicas, es el método más eficiente y de mejor relación costo-beneficio para mejorar la salud de los pacientes con EG Tipo 1.

La EG Tipo 2, neurológica, aparece en la primera infancia con importantes síntomas neurológicos. Afectando al sistema piramidal, bulbar y llevando a un deterioro cognitivo temprano. El tejido óseo no se ve afectado. Estos pacientes también presentan hepatoesplenomegalia, citopenia, compromiso pulmonar y pueden tener alteraciones dermatológicas. Este subtipo es considerado letal y no se indica TRE en estos casos, ya que el tratamiento no detiene el rápido deterioro del SNC.

La EG tipo 3, o neurológica tardía, comienza a presentar síntomas en la tercera infancia o adolescencia convulsiones, epilepsia mioclónica progresiva y apraxia oculomotora, afecta el hueso causando dolores óseos, fracturas patológicas. Estos paciente también desarrollan hepatoesplenomegalia, citopenia y enfermedad pulmonar. La TRE mejora mucho la calidad de vida de estos pacientes, a pesar de no pasar barrera hematoencefálica y no conseguir frenar las manifestaciones neurológicas.

Existen 2 sutipos menos frecuentes que son la forma perinatal letal, donde los pacientes nacen con hidropsia fetal no inmune y con alteraciones dérmicas ictiosiformes o colodión. Y el subtipo cardiaco donde el paciente presenta apraxia oculomotora, con compromiso óseo y calcificación de la válvula mitral y aórtica, con opacidad corneal y esplenomegalia morderada. Este último subtipo se beneficia mucho de la TRE ya que tampoco presenta compromiso neurológico.

El Registro del Grupo Colaborativo Internacional de Gaucher (ICGG) es una base de datos activa que colecta la historia natural y los resultados en pacientes con EG, independientemente de sus síntomas y de su tratamiento. En la actualidad, contiene la base de datos de seguimiento a largo plazo más grande para una enfermedad huérfana. Esta información ha permitido múltiples publicaciones. Hasta la fecha, más de 700 médicos pertenecientes a 60 países han brindado en forma voluntaria, información acerca de aproximadamente 6.000 pacientes con EG.

2. DIAGNÓSTICO

2.1. Diagnóstico Enzimático

El diagnóstico de la Enfermedad de Gaucher (EG) se establece con la demostración de la baja actividad de la enzima - Glucosidasa Ácida en gota de sangre periférica sobre papel de filtro.

La presencia de células de Gaucher en biopsias de hígado, ganglio y médula ósea orienta el diagnóstico pero no reemplaza a la determinación de la actividad enzimática, por lo tanto no es necesario realizar un aspirado de médula ósea con análisis patológico para el diagnóstico a no ser que se sospeche una enfermedad hematológica maligna. Se pueden encontrar en los aspirados de médula ósea células muy similares en entidades como la leucemia crónica granulocítica, talasemia, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y los linfomas plasmocitoides.

Los leucocitos de sangre periférica y el cultivo de fibroblastos son los materiales de elección para los estudios de confirmación diagnóstica.¹

2.2. Biomarcadores

Los Biomarcadores: quitotriosidasa, enzima convertidora de angiotensina y fosfatasa ácida tartratorresistente, son proteínas séricas que se muestran elevadas en la enfermedad de Gaucher y sus valores pueden ser correlacionados con la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.³⁻⁴⁻⁵⁻⁶

La quitotriosidasa es el principal biomarcador utilizado en la actualidad. Es secretada por los macrófagos activados y su actividad en plasma está marcadamente incrementada en los pacientes con EG.

El incremento de quitotriosidasa puede alcanzar valores de hasta 600 veces respecto a la media control, constituyendo el indicador más sensible de cambios en la actividad de la enfermedad⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹². Existen pacientes (6 a 10 % de la población general) que presentan una deficiencia congénita de esta enzima. En estos casos la medición del ligando de quimioquinas CCL 18, que se encuentra aumentada en la enfermedad de Gaucher tipo 1, puede ser utilizada como biomarcador.²

La Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) y la fosfatasa ácida tartrato-resistente (FATR) son marcadores no utilizados en la actualidad.¹³⁻¹⁴

La Ferritina sérica es recomendable realizar un perfil de hierro completo al inicio sobre todo si la paciente se encuentra con un embarazo teniendo presente que la ferritina puede estar incrementada como reactante de fase aguda, y por lo tanto es imprescindible solicitarla junto a la ferremia y saturación.¹

Estas enzimas pueden ser medidas tanto en suero como en gota de sangre periférica sobre papel de filtro. Tiene la desventaja de que no son marcadores exclusivos de la EG.

2.3. Diagnóstico Molecular

El diagnóstico molecular no debe ser utilizado en reemplazo de la determinación de la actividad enzimática para diagnóstico de la Enfermedad de Gaucher, sin embargo es de suma importancia determinar las alteraciones moleculares al momento del diagnóstico, ya que existen correlaciones genotipo/fenotipo para distinguir las formas no neuropáticas de las neuropáticas.

El gen de la Glucocerebrosidasa (GBA) se encuentra localizado en el cromosoma 1q2.1 y consta de 11 exones. Se han identificado más de 371 mutaciones, siendo las más frecuentes N370S, L444P (en homocigosis o en heterocigosis compuesta), inserción 84GG y en sitio regulador IVS2+1 G>A¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷. Estas variantes patogénicas representan alrededor del 90% de los alelos de la enfermedad en pacientes de ascendencia Ashkenazi y alrededor de 50% en pacientes de ascendencia no Ashkenazi.

La detección de al menos un alelo N370S excluye el compromiso neurológico, mientras que el genotipo L444P/ L444P se asocia a un alto riesgo de enfermedad neuropática¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰ y al inicio severo de la enfermedad en los niños.

La identificación de las variantes patogénicas en el gen GBA pueden realizarse por secuenciación sanger de las variantes más frecuentes o por Panel de genes que incluya al gen GBA y sus principales diferenciales. En caso que se detecte sólo una variante patogénica se debe estudiar el gen por MLPA en busca de deleciones/duplicaciones.

Se utiliza fundamentalmente para el asesoramiento genético a la familia y es indispensable para la identificación de portadores. Teniendo en cuenta que la EG tiene una herencia autosómica recesiva, el riesgo de recurrencia en cada embarazo de padres portadores es del 25%. Es importante realizar determinaciones enzimáticas a los hermanos de un paciente índice debido a la gran variabilidad clínica que presenta la EG, incluso en paciente con las mismas variantes patogénicas.

2.4. Diagnóstico Prenatal

El estudio prenatal consiste en el análisis genético utilizando células extraídas de las vellosidades coriónicas a las 10 a 12 semanas de gestación (24), o por amniocentesis realizada a partir de la semana 16 de embarazo, y por cordonocentesis a partir de la semana 25 de gestación.²²

Si se conoce las variantes patogénicas de la familia, se secuencia exclusivamente esas variantes por secuenciamiento de Sanger. Caso se desconozca las variantes patogénicas responsables del cuadro clínico, se puede realizar estudio molecular prenatal utilizando NGS (Next-Generation Sequencing ya que esta técnica detecta mutaciones en todo el gen objetivo incluido todos los exones e intrones así como en genes que conforman diagnósticos diferenciales de la EG.²³

2.5. Diagnóstico Precoz

Es importante realizar el diagnóstico precoz de la enfermedad de Gaucher, porque los pacientes se pueden beneficiar de la terapia de reemplazo enzimático (TRE), y prevenir de esta manera el desarrollo de complicaciones irreversibles, como la necrosis avascular articular y el retraso en el crecimiento que tiene implicancias en la calidad de vida.²¹

En la población de ascendencia Ashkenazi, la frecuencia de la enfermedad de Gaucher es de 1 en 800 - 1.000, mientras que las neoplasias malignas hematológicas son mucho menos frecuentes de 1 en 2.500. Por lo tanto, en este grupo étnico, es conveniente poner la prueba para la detección de la enfermedad de Gaucher como una investigación de primera línea, en cualquier paciente con esplenomegalia y citopenia.

Es importante tener en cuenta que el genotipo más frecuente en este grupo étnico, la homocigosis para la mutación/variante patogénica N370S. Esta alteración a menudo se causará en los pacientes citopenia y esplenomegalia leve, que escapan a la detección inicial. Por lo tanto, la presencia de condiciones asociadas con la enfermedad de Gaucher, como hiperferritinemia, colesterol HDL bajo, cálculos biliares prematuros, la osteoporosis y gammapatías, deben alertar al médico.

En las poblaciones no Askenazi, la enfermedad de Gaucher es notablemente menos frecuente (1:60.000) en comparación con las neoplasias malignas hematológicas. En este contexto, sería apropiado considerar la enfermedad de Gaucher en el diagnóstico diferencial después de que se hayan descartado otras patologías más frecuentes.

Estas consideraciones son las que definen la existencia de algoritmos (T 1 - 2) diferenciados según población. La hipertensión portal debida a enfermedad hepática avanzada de etiologías bien conocidas debe ser descartada antes de la aplicación del algoritmo de diagnóstico temprano (Consensus Conference: A reappraisal of Gaucher disease - diagnosis and disease management algorithms-Pramod K. Mistry, et al).²²

Tabla 1: Algoritmo diagnóstico para individuos de población no Ashkenazi

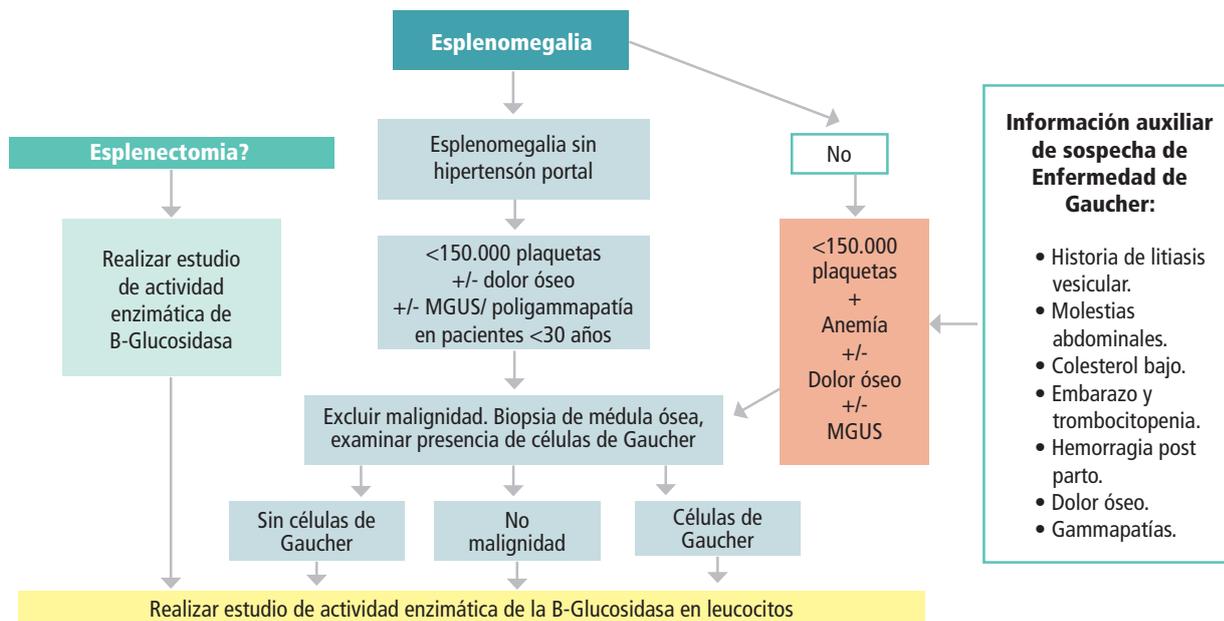
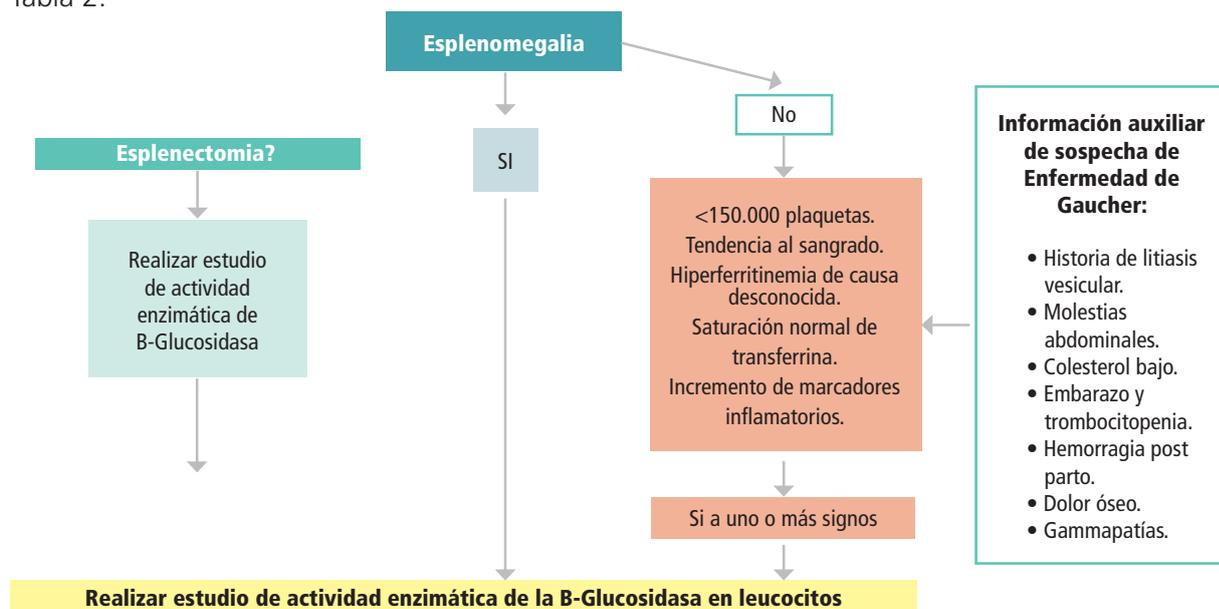


Tabla 2:



2.6. Diagnóstico Precoz en Pediatría

Dado que la mayoría de los pacientes con EG tipo 1 presentan manifestaciones clínicas de EG ya en la infancia, se consideró apropiado desarrollar un algoritmo para el diagnóstico en el grupo de edad pediátrica (T 3). Para ello, se consensuó, resultado del cual se elaboró un algoritmo diferente al sugerido para el grupo de adultos.

Se buscó elegir parámetros basados en signos y síntomas más frecuentes, evitando procedimientos invasivos innecesarios. Los signos y síntomas fueron esplenomegalia moderada a severa (95%), hepatomegalia moderada a grave (87%), evidencia radiológica de compromiso óseo (81%), trombocitopenia moderada a grave (50%), anemia (40%), retraso del crecimiento (34%), dolor óseo (27%) y crisis ósea (9%).

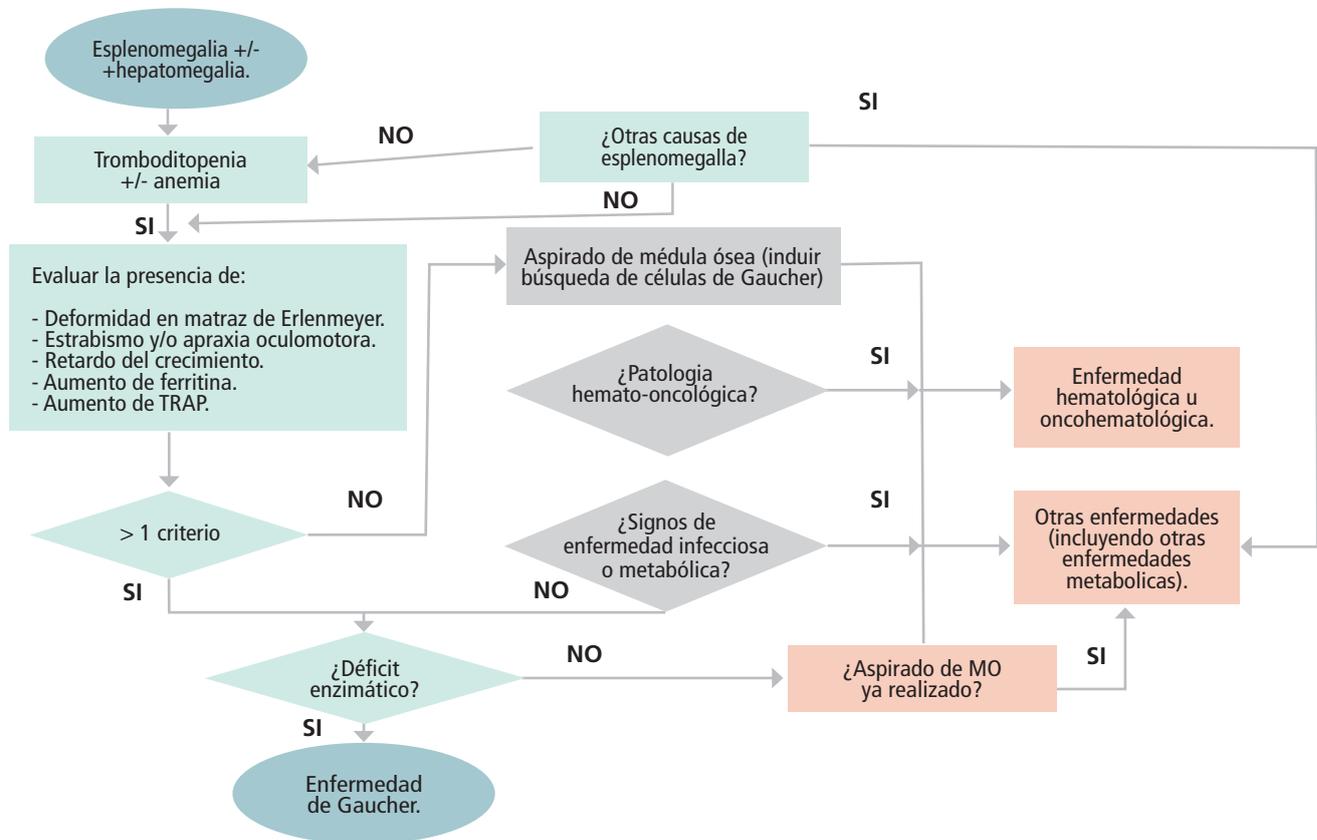
Como la esplenomegalia, muchas veces es el único síntoma inicial, presente en niños menores de 6 años, se consideró como punto de partida para el algoritmo.

La trombocitopenia y la anemia asociadas, si se descartan otras causas, el aumento de los niveles de ferritina o de la enzima fóstasa ácida tartratoresistente, son indicios que deben llevar a la realización del dosaje de actividad de la enzima - Glucosidasa Ácida en gota de sangre seca en papel de filtro.

Este algoritmo fue propuesto por un grupo colaborativo internacional: *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 1905-1909

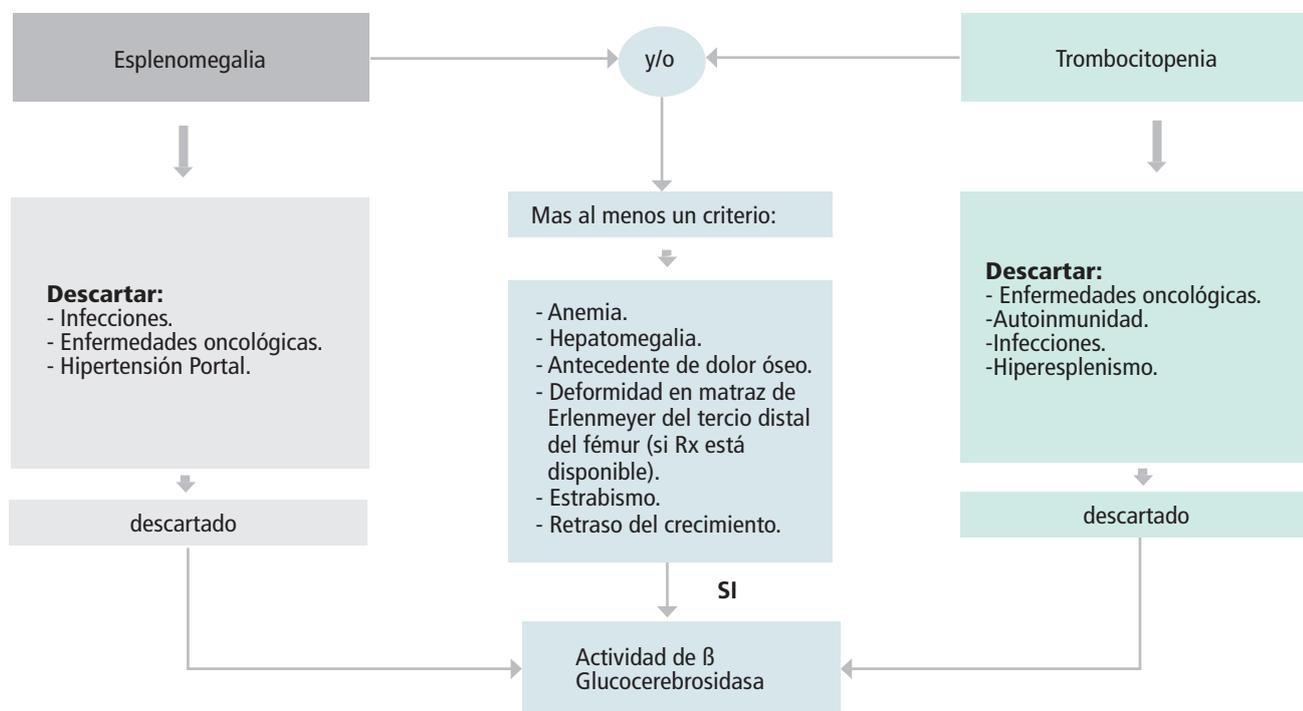
Maja Di Rocco, MD, Generoso Andria, MD, Federica Deodato, MD, Fiorina Giona, MD, Concetta Micalizzi, MD, and Andrea Pession, MD- Early Diagnosis of Gaucher Disease in Pediatric Patients: Proposal for a Diagnostic Algorithm.

Tabla 3: Algoritmo para el Diagnóstico Precoz en Pediatría



Se sugiere un algoritmo de diagnóstico simple, basado en el hallazgo de esplenomegalia y/o trombocitopenia. (tabla 4)

Tabla 4: **Algoritmo Diagnostico Nacional**



Recolección de muestra para la determinación de la actividad enzimática

Se obtiene una muestra de sangre venosa o capilar sobre el papel de filtro proveído por el laboratorio que irá procesar la muestra.

- Las muestras se dejan secar a temperatura ambiente entre 2 a 3 horas, dependiendo de la temperatura y humedad ambiental.
- Una correcta toma de muestra requiere de ciertas condiciones como el llenado total del círculo pre impreso en el papel de filtro con una sola gota que impregne completamente. No sobrecargar con más de una gota cada círculo.
- El círculo estará bien impregnado cuando la muestra sea visible también del reverso del papel de filtro.
- Completar todos los círculos requeridos.
- No Tocar las muestras y no exponerlas a fuentes de calor.

Conservación de la muestra y envío:

- Se guardan las muestras en una bolsa plástica de cierre hermético (con el fin de evitar el deterioro de la muestra por humedad). En caso que no vayan a ser enviadas inmediatamente al laboratorio especializado deben ser conservadas a 4° C o según indicación del laboratorio que irá procesar las muestras.
- El envío se realiza en la bolsa plástica, en la que se conservó la muestra una vez terminado el proceso de secado. Este procedimiento permite el envío de muestras a distancias.²⁵

3. TRATAMIENTO

El pronóstico de la EG cambió radicalmente desde la aparición de la terapia de reemplazo enzimático (TRE). Las terapias aprobadas incluyen TRE y terapia de reducción de sustrato (SRT); mientras que otras estrategias terapéuticas como las chaperonas farmacológicas (PC) están actualmente en desarrollo.

Referencia: Punita Gupta & Gregory Pastores (2018): Pharmacological treatment of pediatric Gaucher Disease, Expert Review of Clinical Pharmacology, DOI:10.1080/17512433.2018.1549486.

La intervención terapéutica temprana con dosis adecuadas de TRE permite, especialmente en niños, evitar la aparición de complicaciones irreversibles óseas.

La adherencia a la TRE es fundamental para el logro de las Metas Terapéuticas (MT) y evitar la enfermedad ósea severa.

Evitar las suspensiones prolongadas a la TRE, especialmente en la población pediátrica, es un pilar fundamental para el logro de las MT en general.

Evitar la enfermedad ósea severa (necrosis, fractura) es uno de los objetivos más importantes del tratamiento.

Otros objetivos son:

- Reversión de alteraciones hematológicas, anemia y aumento de plaquetas.
- Reducción de la hepato y esplenomegalia, así como de los infartos esplénicos.

Los factores involucrados con el mejor manejo de la enfermedad ósea son:

- a. La dosis adecuada de TRE de acuerdo al grupo de riesgo.
- b. Comienzo de la TRE en forma temprana: ante la aparición de los primeros síntomas: organomegalias o citopenias.
- c. El comienzo tardío de la TRE se relaciona a la aparición de enfermedad ósea irreversible.

3.1. Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE)

OBJETIVOS DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO (TRE)

- Normalizar los niveles de Hemoglobina.
- Alcanzar niveles seguros de recuentos de plaquetas.
- Reducir las visceromegalias hasta que no ocasionen síntoma.
- Prevenir las crisis óseas y fracturas.
- Prevenir la necesidad de Esplenectomía.
- Promover el crecimiento óptimo.

DOSIFICACIÓN DE LAS TRE:

Es indispensable para decidir la dosis inicial, clasificar al paciente por su riesgo. Los niños son considerados siempre de riesgo alto; en cambio, los adultos, que en general tienen una enfermedad menos agresiva, pueden ser de riesgo alto o bajo. Se deben observar las metas terapéuticas. Si bien el tratamiento con la TRE es de por vida, en la actualidad es posible aumentar o disminuir la dosis de TRE de acuerdo a las necesidades individuales de cada paciente.

El tratamiento de la EG tiene dos etapas: luego de la evaluación inicial, los pacientes deben clasificarse en grupo de riesgo bajo o alto para decidir la dosis inicial de comienzo de la TRE:

Los niños y adultos con alto riesgo: de complicaciones deben recibir una dosis inicial de 60 U/kg cada 2 semanas con ajustes posterior (dosis de mantenimiento) de acuerdo con la respuesta clínica y el logro de las Metas Terapéuticas.

Los adultos de riesgo bajo comenzaran la TRE con dosis inicial de 30-45 U/kg cada 2 semanas, con ajustes posterior (dosis de mantenimiento) de acuerdo con la respuesta clínica y el logro de las MT.²⁹

Clasificación de Grupos de Riesgo en pacientes adultos

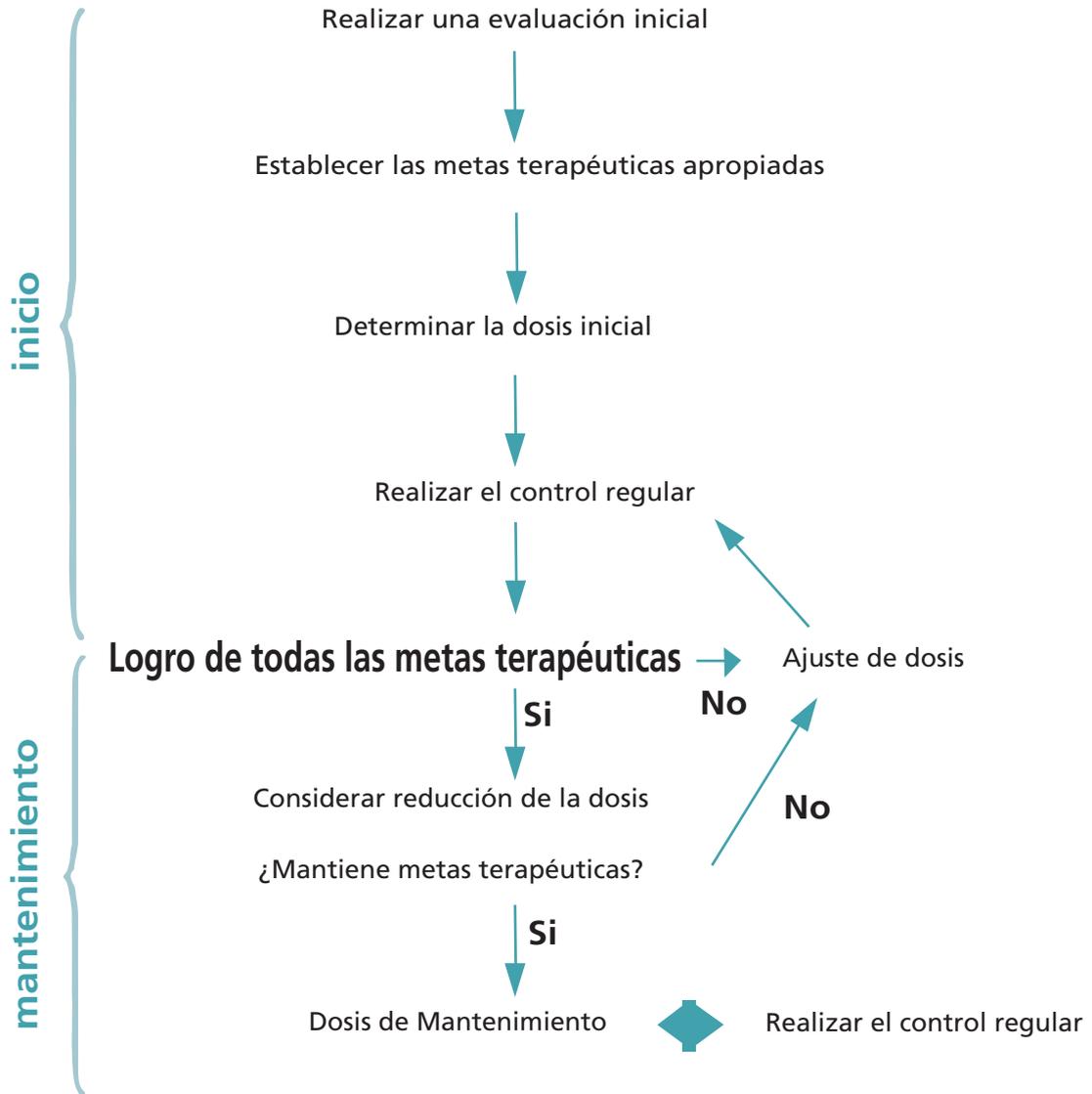
Riesgo Alto	Riesgo Bajo
Uno o más de los siguientes síntomas:	No hay progresión rápida obvia o reciente de las manifestaciones de la enfermedad.
Enfermedad ósea sintomática. Dolor óseo crónico. Crisis óseas. Necrosis avascular. Fracturas patológicas. Reemplazo articular.	Enfermedad esquelética limitada a osteopenia leve y deformidad del matraz Erlenmeyer.
Deterioro importante de la calidad de vida debido a la enfermedad de Gaucher.	Deterioro mínimo de calidad de vida.
Enfermedad cardiopulmonar, incluida la hipertensión pulmonar.	Funciones cardíacas y pulmonares normales.
Recuento de plaquetas $\leq 60,000$ mm ³ o episodios de sangrado anormales documentados. Anemia sintomática o hemoglobina ≤ 8.0 g / dL Dependencia de transfusiones.	Hemoglobina ≥ 10.5 g / dL para mujeres y ≥ 11.5 g / dL para hombres (o nomás de 2.0 g / dL por debajo del límite inferior de lo normal para la edad y el sexo). Recuento de plaquetas $\geq 60,000$ mm ³ en tres determinaciones.
Enfermedad hepática significativa. Hepatomegalia que es 2.5 x normal. Infartos. Hipertensión portal. Hepatitis. Enfermedad esplénica significativa. Esplenomegalia que es ≥ 15 normal. Infartos.	Volumen hepático 2.5 x normal. Volumen del bazo ≤ 15 normal. Función hepática normal.
Enfermedad renal significativa.	Función renal normal.
Cualquier afección médica concomitante que complica o exacerba la enfermedad de Gaucher o sus signos y síntomas.	

Referencia: Andersson et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genetics IN Medicine* • Volume 11, Number 2, February 2009.

Dosis de Mantenimiento:

El ajuste de la dosis posterior al inicio de la TRE se deberá hacer en forma individual y se podrá aumentar o disminuir, según el logro de las Metas Terapéuticas (MT) evaluadas en la monitorización de cada paciente.

ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER



3.2. Terapias de reemplazo enzimático disponibles

Droga	Línea celular	Población	Presentación	Dosis	Reacciones adversas	Aprobación
Imiglucerasa	Células CHO*.	Adultos y niños.	200 - 400 UI.	30-60 UI/kg quincenal. Infusión EV.	13,8%	FDA en el año 1994. EMA en el año 1997.
Velaglucerasa	Células de fibrosarcoma humano.	Adultos y niños.	200 – 400 UI.	15-60 UI/kg quincenal. Infusión EV.	10%	FDA y EMA en el año 2010.
Taliglucerasa	Células vegetales de zanahoria.	Adultos y niños mayores de 4 años.	200 UI.	60 UI/kg quincenal. Infusión EV.	44-46%	FDA en Mayo del año 2012.

* Células de Hámster Chino

Efectos Adversos de las TRE ^{7,8,9,10,11}

	Imiglucerasa	Velaglucerasa	Taliglucerasa
Efectos Adversos	13,8% de los pacientes experimentaron efectos adversos que se consideraron relacionados al producto.	10% de los pacientes experimentaron efectos adversos que se consideraron relacionados al producto.	44-46% de los pacientes experimentaron efectos adversos relacionados con el producto dentro de las 24hs de la infusión.
Relacionados a la infusión	Fiebre, rash, escalofríos, dolor torácico. Reacción anafiláctica.	Fiebre, rash, dolor torácico. Reacción anafiláctica, dolor.	Fiebre, rash, dolor torácico, cefalea (más del 10% de los pacientes) Reacción anafiláctica (2%).
Neurológicos		Cefalea, mareos.	Cefalea, mareos, parestesias.
Respiratorias	Disnea, tos.	Tos, disnea, fatiga.	Tos, Disnea.
Gastrointestinales	Nauseas Vómitos.	Astenia, náuseas, vómitos, dolor abdominal.	Náuseas y vómitos, Dolor abdominal.
Articulares	Artralgias.	Artralgias.	Artralgia, dolor lumbar.
Anticuerpos	15% de los pacientes tratados y analizados hasta la fecha desarrollaron anticuerpos IgG a Cerezyme® (Imiglucerasa), en su mayoría, durante los primeros 6 meses de tratamiento.	1,4 % pacientes desarrollo anticuerpos IgG específicos a Vpriv® (Velaglucerasa).	40 - 53% de los pacientes desarrollaron AC IgG a Taliglucerasa.
Alérgicos	Rash – Prurito – Urticaria – Reacción anafiláctica.	Rash – Prurito – Urticaria – Reacción anafiláctica.	Rash – Prurito – Urticaria – Reacción anafiláctica (2%).

La TRE es el tratamiento estándar actual que ha mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes con EG Tipo 1.

La TRE con Imiglucerasa es el tratamiento con mayor experiencia, más de 20 años en el mercado y con mayor número de pacientes (N: 4564).³⁵

La TRE con Velaglucerasa ha permitido contar con otra opción terapéutica. El estudio clínico HGT-GCB-039, comparativo con Imiglucerasa, demostró la no inferioridad de la Velaglucerasa alfa. Sin embargo, la seguridad ósea, su utilización en pediatría y su uso en el embarazo (categoría B) se encuentran avalados en un número menor de pacientes.

No existen estudios mostrando seguridad y eficacia del uso de Taliglucerasa en embarazo (categoría B) ni en crisis de dolor óseo. Aprobada para uso en pacientes con EG tipo 1 adultos y pediátricos > 4 años. Mayor frecuencia de reacciones de hipersensibilidad.¹

Los ajustes de la dosis o de la frecuencia de administración sólo deben ser considerados cuando las MT más relevantes han sido alcanzadas, las que deberán mantenerse ante cualquier modificación del régimen terapéutico. Para evitar el compromiso óseo debería comenzarse la TRE en forma temprana ya que a pesar de TRE las lesiones óseas pre tratamiento no desaparecen.

La TRE ha demostrado mejorar las crisis de dolor y el dolor óseo, disminuyendo el riesgo de eventos esqueléticos nuevos tales como infarto óseo, lesiones líticas y fracturas, incrementa la DMO de columna lumbar y cuello femoral durante los primeros 4 años de tratamiento.

Existen un número creciente de pacientes asintomáticos diagnosticados con Enfermedad de Gaucher (familiares de pacientes afectados, detección en comunidades de alta prevalencia). Actualmente existe controversia sobre el inicio de la TRE en estos pacientes si bien estudios recientes sugieren ventajas en el inicio de la TRE en este grupo.

Adherencia al tratamiento

Una adecuada adherencia al tratamiento es requerida para el logro de las metas terapéuticas, sobre todo en la edad pediátrica, mientras que algunos estudios muestran que las suspensiones de tratamiento en los adultos no parecen tener los mismos efectos que en la edad pediátrica.

Consecuencias de la suspensión de la TRE

La TRE es de por vida. Suspensiones prolongadas del tratamiento producen el regreso del signo-sintomatología y especialmente en pacientes pediátricos, la posibilidad de aparición de lesiones óseas irreversibles. No está recomendada la suspensión de la TRE especialmente en poblaciones de alto riesgo.^{1, 45}

3.3. Otras terapias para la E.G. Tipo 1

Terapias de reducción de Sustrato (TRS):

La terapia de reducción de sustrato (TRS) se ha explorado como un tratamiento alternativo para los pacientes con Enfermedad de Gaucher. Esta modalidad terapéutica tiene la ventaja de administrarse por vía oral; sin embargo, tiene una mayor frecuencia de efectos no deseados, como molestias gastrointestinales y temblores.

Referencia: Shemesh E, Deroma L, Bembi B, Deegan P, Hollak C, Weinreb NJ, Cox TM. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No.: CD010324. DOI: 10.1002/14651858.CD010324.pub2.

Indicaciones:

Actualmente considerando la evidencia disponible sobre la seguridad y la eficacia de las terapias de reducción de sustrato, se podría recomendar a pacientes adultos con Enfermedad de Gaucher tipo 1 que no están dispuestos o no pueden recibir TRE.

Referencia: Shoshana Revel-Vilk, Jeff Szer, Atul Mehta and Ari Zimran. How we manage Gaucher Disease in the era of choices. 2018 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd British Journal of Haematology, 2018, 182, 467-480.

Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes en los pacientes que recibieron Terapia de reducción de Sustrato fueron gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, náuseas y vómitos), el 68% experimentó una disminución de peso.

Eventos neurológicos adversos (temblor, mareos, dolor de cabeza, fatiga, debilidad). Se observaron anomalías en la electromiografía).

Cardiovasculares.

Referencia: Shemesh E, Deroma L, Bembi B, Deegan P, Hollak C, Weinreb NJ, Cox TM. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No.: CD010324. DOI: 10.1002/14651858.CD010324.pub2.

Vía de administración: oral

Mecanismo de acción:

Inhibición de la glucosilceramidasa sintetasa, enzima responsable del primer paso de la síntesis de los glucolípidos disminuyendo así, la producción de glucocerebrósidos.

Principales productos:

1). **Miglustat** (Zavesca®; Actelión Ltd., Basilea Suiza)

Fue aprobado por la agencia europea para la evaluación de productos medicinales (EMA) en 2002 y posteriormente por la USA FDA (2003) (50). Es un derivado sintético de la familia de alcaloides polihidroxilados o imino azúcares extraídos de plantas y microorganismos. El nombre químico de miglustat es 1,5 butilimino-1,5-dideoxi-D-glucitol, tiene un peso molecular de 219 36.

Indicaciones aprobadas

Pacientes con EG sintomática leve a moderada para quienes la TRE no es apropiada o no constituye una opción terapéutica (FDA). Debe ser indicado y supervisado por médicos con experiencia en EG.

Dosis recomendada:

100 mg cada 8 horas vía oral. No recomendado en menores de 18 años o mayores de 65 años (FDA).

Contraindiciones

Embarazo, lactancia y en varones y mujeres que desean tener hijos. Tener cautela en pacientes con compromiso de la función renal.

Efectos adversos

Son frecuentes la diarrea y pérdida de peso hasta en un 89% durante el primer año. La diarrea puede deberse a la inhibición de la actividad de la disacaridasa intestinal que resulta en diarrea osmótica³⁷

Estos síntomas pueden disminuir con una dieta libre de lactosa. La causa de la pérdida de

peso se desconoce, su incidencia es mayor en el primer año de tratamiento. Los temblores fueron diagnosticados en 30 % de los pacientes en los primeros meses de terapia. Las parestesias están presentes en el 20% y se resuelven al disminuir a dosis o en forma espontánea.³⁶

Existen estudios en poblaciones de pacientes adultos comparando la terapia con imiglucerasa y miglustat que reportan mejoría estadísticamente significativa en las MT hematológicas y en las organomegalias con una tasa de respuesta más lenta en comparación de la imiglucerasa. Así mismo reportan mejoría de los síntomas óseos en forma temprana. Sin embargo, Cox 38 en un estudio prospectivo concluyó que el tiempo de seguimiento de los pacientes tratados no predice la estabilidad de la respuesta terapéutica. Otros autores en un estudio con el objetivo de determinar si miglustat lograba mantener las MT alcanzadas por la TRE con imiglucerasa encontraron que el 50% de los pacientes fueron retirados del estudio por efectos adversos y el 75% no logró mantener las MT generales.³⁶

Son necesarias evidencias a largo plazo en cuanto al tratamiento de las manifestaciones óseas. Las ventajas potenciales deben ser evaluadas cuidadosamente en el contexto de cada paciente. En conclusión, miglustat es una terapia oral que ha demostrado mejorar algunos aspectos de la EG tipo 1 leve a moderada. Los pacientes adultos con actividad enzimática residual y síntomas leves de la enfermedad pueden ser tratados con miglustat si la TRE no es opción (hipersensibilidad, dificultad con los accesos venosos).

2). **Eliglustat** (Genz-112638) laboratorio Genzyme/Sanofi

Aprobado por la FDA en el año 2014 por EMA 2015 como TRS a largo plazo para pacientes adultos con EG tipo 1, ya sea como tratamiento inicial en un paciente de reciente diagnóstico, como en un paciente bajo TRE. No está aprobada en la población de pacientes menor de 18 años. 396 pacientes intervinieron en los estudios clínicos fase 2 y 3. La molécula es químicamente y biológicamente diferente del Miglustat. Si bien cruza la BHE no logra concentraciones terapéuticas, debido a que es inmediatamente eliminado del SNC por el transportador Pgp-1.^{39, 40, 41}

Estudios clínicos: El estudio fase 2 (NCT00358150) reunió a 26 pacientes adultos en un ensayo abierto, multicéntrico para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética del eliglustat en pacientes adultos no tratados. Evaluados a cuatro años los pacientes lograron las MT (citopenias, organomegalias, ósea), disminuyendo los biomarcadores.

Al estudio de fase 3 "ENGAGE" (NCT00891202) ingresaron 40 pacientes, estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia de eliglustat en pacientes adultos con EG tipo 1 no tratados con 9 meses de seguimiento. Los pacientes lograron diferencias estadísticamente significativas en relación al logro de las MT en la comparación con placebo.

En el estudio fase 3 "ENCORE" (NCT00943111) ingresaron 160 pacientes, estudio multicéntrico multicéntrico, controlado randomizado para evaluar el mantenimiento de las MT en pacientes previamente estabilizados con más de 3 años de TRE con imiglucerasa.

En la rama comparativa imiglucersa vs eliglustat la TRS mostró no ser inferior en el logro de las MT. La mayoría de los pacientes a 2 años sostuvieron las MTs. En el estudio fase 3 "EDGE" (NCT001074944) ingresaron 170 pacientes, ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego, para comparar diferentes regímenes de dosis de eliglustat en adultos con EG tipo 1.

El eliglustat es metabolizado extensamente por el CYP2D6 y en menor medida por la vía CYP3A del citocromo P450. En el análisis farmacocinético de la población el genotipo metabolizador de CYP2D6 ha demostrado ser el determinante más importante (95%) de la exposición a eliglustat. La dosificación se basa en el estado metabolizador CYP2D6 del paciente.

Cuatro fenotipos principales han sido identificados:

1) pobre (lentos) metabolizadores 2) intermedios 3) rápidos (extensivos) y 4) ultrarápidos.

No está aprobado su uso en pacientes metabolizadores ultrarápidos debido a que el eliglustat no alcanzará concentraciones terapéuticas.

Tabla: Tipos de metabolizadores del eliglustat y dosificación

TIPO DE METABOLIZADOR	DOSIS
Lento	100 mg una vez al día
Intermedio	100 mg dos veces al día (cada 12 horas)
Rápido	100 mg dos veces al día (cada 12 horas)

El eliglustat se debe utilizar con precaución o requiere modificación de la dosis con el uso concomitante de algunos medicamentos que pueden modificar la actividad del CYP2D6 y CYP3A (inhibidores o inductores). Lo mismo en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente, síndrome de QT largo o enfermedades arrítmicas, debido a que pueden causar aumentos leves en intervalos QT a concentraciones plasmáticas elevadas.

No se recomienda su uso durante el embarazo. Se desconoce si el eliglustat o sus metabolitos se excretan en la leche humana.^{42, 43, 44}

Tabla: Resumen de las características del eliglustat

Características	ELIGLUSTAT
Aprobaciones	Aprobaciones FDA en Agosto de 2014 y EMA en Enero de 2015.
Población	Más de 350 pacientes involucrados en los estudios clínicos en los últimos 6 a 7 años, lo que representa el mayor de número de pacientes alguna vez involucrado en el estudio de una droga para EG.
Mecanismo de acción	Terapia de reducción de sustrato. Análogo de la ceramida e inhibe parcialmente la glucosilceramida sintetasa, disminuyendo la síntesis de glucocerebrósidos. La molécula es química y biológicamente diferente del miglustat siendo más potente la inhibición enzimática. No inhibe las disacaridasas intestinales.
Indicaciones aprobadas	Como TRS a largo plazo para pacientes adultos con EG tipo 1 en adultos.
Presentación	Cápsulas de 100 mg.
Dosis	La dosis recomendada se establece con la determinación del status de metabolizador. Se estudiara con un kit el tipo de metabolizador en todos los pacientes por única vez antes de iniciar el tratamiento.
Eficacia	De acuerdo a los estudios de fase 2 y 3, entre el 80 a 90% de los pacientes logran las MTs y las mantienen luego de 5 años de terapia. Buena respuesta ósea.
Seguridad	Los eventos adversos observados fueron leves y la mayoría no relacionados a la medicación en estudio.

4. EVALUACIONES INICIALES AL DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de una Enfermedad de Gaucher se debe realizar una buena Historia clínica, en base a un riguroso interrogatorio dirigido a obtener la mayor información posible de la persona enferma y de los familiares.

La expresión clínica y de laboratorio es variable, dependiendo de la cantidad de glucosilceramida acumulada en los distintos macrófagos localizados en los diversos tejidos del cuerpo. Las visceromegalias (esplenomegalia, hepatomegalia, adenomegalia) como la citopenia (anemia, leucopenia y trombocitopenia) que presentan estos enfermos están en relación directa al grado de infiltración por células de Gaucher de los órganos y tejidos.

La citopenia es casi universal, puede estar en forma aislada o simultánea manifestada por una monopenia, citopenia o pancitopenia periférica, que será observada en los hemogramas. Siendo la EG una patología sistémica ningún órgano o tejido escapa a posible infiltración por la células de Gaucher, de ahí la necesidad de solicitar como evaluación inicial:

1. Hemograma-plaquetas.
2. Crasis sanguínea o estudio de hemostasia, con el fin de descartar patologías asociadas (disfunción plaquetarias, déficit de factores, enfermedad de Von Willebrand).
3. Perfil Renal - Hepático - Glicemia.
4. Calcio-Fósforo.
5. Ferritina.
6. Orina simple y sedimento.
7. Calcio-Fósforo.

4.1 Pruebas adicionales según criterio médico

De acuerdo a los hallazgos clínicos el médico solicitará los siguientes estudios: hierro sérico, ferritina sérica, triglicéridos, colesterol total y fracciones, fosfatasa ácida tartrato resistente, Proteinograma, inmunoelectroforesis, dosificación de vitamina B12.

a. EVALUACIÓN CLÍNICA

1. Historia clínica completa del paciente y familiares (Árbol genealógico).
2. Examen físico detallado.

b. EVALUACIÓN LABORATORIAL:

1. Hemograma - plaquetas - Crasis sanguínea.
2. Perfil Renal - Hepático - Glicemia.

3. Calcio-Fósforo.
4. Ferritina.
5. Orina simple y sedimento.

PRUEBAS ADICIONALES SEGÚN CRITERIO MEDICO

1. Perfil lipídico total.
2. Perfil de Fe (Hierro).
3. Dosaje de Vitamina B12.
4. Proteinograma - Electroforesis de proteínas.
5. Heces: búsqueda de parásitos. Sangre Oculta.

d. EVALUACIÓN VISCERALES (BAZO-HÍGADO)

1. Físico.
2. Volumétrico: Resonancia Magnética volumétrica de abdomen.
3. En caso de no contar con RM se mide el tamaño del hígado y del bazo con Ecografía.

Volúmenes Viscerales

La EG casi siempre cursa con hepato-esplenomegalia que ya se detecta a la exploración física, pudiendo medirse en cm y clasificar en a) Leve < 5 cm b) Moderada > 5 a < 15 cm. c) Grande > 15 cm.

Evaluación Volumétrica del Bazo

Con el avance de la tecnología esta forma de medición de ha dejado de lado, para recurrir casi exclusivamente a la Resonancia Magnética (RM) o Tomografía Computarizada volumétrica (TM).

Con estos estudios se realizan la evolución volumétrica tanto del Bazo como del Hígado.

Para la obtención del volumen esplénico se aplica la siguiente formula:

$$\frac{\text{Volumen real (El que informa el radiólogo)}}{\text{-----}}$$

$$\text{Volumen teorice} = 0,2\% \times \text{peso en Kg dividido } 100$$

Con estos resultados se clásica la esplenomegalia en:

a) Leve < 5mn b) Moderada >5 y < 15mn c) Grave > 15 mn

Valor normal del volumen esplénico es = 1 mn

Evaluación Volumétrica del Hígado

Como la esplenomegalia también la hepatomegalia se detecta a la exploración física pudiendo obtener las medidas correspondientes como se realizaba en el pasado, hoy día la mejor forma de evaluar el volumen del hígado es a través de la RM o TC, donde el informe del volumen se obtiene aplicando la siguiente regla:

Volumen teórico (el que informa el radiólogo)

 Volumen teórico= 0,25 x peso en Kg dividido 100

Con los resultados del volumen visceral la hepatomegalia se clasifica en:

a) Leve < 1,25 mn ; b) Moderada > de 1,25 y > 2,5 mn y c) Grave: > de 2,5 mn

El valor normal es de volumen hepático es 1

e. EVALUACIÓN ESQUELÉTICA

Radiología simple: Rx de ambos fémures completos en proyección AP, Rx de columna dorsal y lumbar en proyección LA. Rx de ambas caderas. Rx de sitios sintomáticos.

Densitometría ósea: columna lumbar y cuello femoral en adultos. Columna total y cuerpo entero en niños (menores de 18). Requiere de software específicos para edad pediátrica.

Se realiza al momento del diagnóstico y luego cada 12 a 24 meses.

RM: cuerpo entero en secuencias T1, T2 y Stir. Como alternativa ambos fémures completos y caderas en plano coronal y columna dorso-lumbar en plano sagital, utilizando las mismas secuencias. En niños se agrega ambas tibias en plano coronal.

Deben utilizarse equipos cerrados de alto campo (1.5 o 3 tesla). No se utiliza contraste.

Se realiza al momento del diagnóstico y luego cada 12 a 24 meses y/o ante sintomatología aguda, de la región afectada.

f. EVALUACIÓN CARDIOLÓGICA Y PULMONARES

Las evoluciones pulmonares y cardiológicas se realizan a través de:

- a). Rx de tórax.
- b). Electrocardiograma (ECG)
- c). Ecocardiograma dopler, con presión sistólica de ventrículo derecho.
- d). Según criterio médico test de esfuerzo (ergometría).

ESTUDIOS ANUALES DE SEGUIMIENTOS

- Examen físico: el examen físico minuciosos se debe realizar en cada consulta.
- Hemograma y plaquetas: se solicita al inicio y según criterio médico.

- Electrocardiograma y ecocardiograma: al inicio del diagnóstico a los 12 meses y;
- Radiografía simple: al inicio del diagnóstico, a los 12 meses, 24 meses y luego según criterio médico.
- Densitometría ósea: al inicio del diagnóstico, 24 meses y según criterio médico.
- Volumen visceral de hígado y bazo: al inicio del diagnóstico, 12 meses y 24 meses.
- Resonancia magnética: de columna y fémur al inicio del diagnóstico, 12 meses, 24 meses o según criterio médico.
- Examen neurológico: al inicio, 12 meses y 24 meses.

g. EVALUACIONES NEUROLOGICAS

Se recomienda realizar examen neurológico sistémico de los enfermos con Enfermedad de Gaucher.

Las manifestaciones neurológicas de los pacientes con EG Tipo III inician en las primeras dos décadas de la vida con: retardo mental progresivo, oftalmoplejia, convulsiones y espasticidad en cambio en los pacientes con EG Tipo II los síntomas neurológicos se inician durante la lactancia con un compromiso neurológico grave, esta forma puede llevar a la muerte en forma rápida y temprana antes de los 2 años de vida.

Examen físico: buscar datos de neuropatía periférica, movimientos descoordinados, estrabismo, movimientos oculares hipoacusia, deterioro cognitivo y convulsiones.

Estudios solicitados:

Oftalmoscopia. Si está indicada clínicamente (parálisis del VI par craneal).

Audiometría: si está indicado clínicamente.

Neurofisiología, pruebas vestibulares, potenciales evocados.

Electroencefalograma: si está indicado clínicamente.

Pruebas neurocicometrica: pruebas de coeficiente intelectual, atención, memoria y apraxia.

Imagen cerebral: Tomografía o resonancia magnética.

5. COMPROMISO OSEO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

La infiltración de la MO (*medula ósea*) por células de Gaucher, ocasiona reducción del componente hematopoyético y adiposo, así como de la cantidad de hueso. La fisiopatología no es del todo comprendida, sin embargo el acumulo celular es considerado el factor central y se lo relaciona con el aumento de la presión intraosea por fenómenos mecánicos, que comprometerían el aporte vascular. Por otro lado la liberación de factores inflamatorios podría interferir en los mecanismos de formación y reabsorción ósea.¹

En consecuencia existe alteración de la remodelación ósea, osteopenia, osteoesclerosis y osteonecrosis. La afectación ósea es causa de diversos grados de discapacidad y de crisis de dolor importantes y por tanto disminución en la calidad de vida de los pacientes.^{1,2}

La utilidad de los métodos de diagnóstico imagenológico radica en la estimación del compromiso óseo y la respuesta al tratamiento.

Se dispone de diversos métodos, debiendo considerarse como pilares los que aporten información acerca de tres aspectos básicos: la infiltración de la MO, siendo la resonancia magnética (RM), el método de elección, por otro lado la alteración estructural y morfológica del hueso, correctamente evidenciada por radiología simple y por último la cantidad hueso valorada por densitometría ósea. Los tres métodos se consideran fundamentales y complementarios entre sí.³

Radiología simple

El estudio de las alteraciones óseas comienza con radiografías simples, las cuales aportan información sobre la estructura y morfología esquelética, mostrando además las relaciones articulares. Es un método rápido, muy accesible y de bajo costo.

El método es capaz de demostrar en cierto grado la osteopenia, así como otras alteraciones secundarias a la enfermedad medular, que son evidenciadas tardíamente como remodelamiento, secuelas de infartos, fracturas y compromiso articular, brindando de esta forma una idea cronológica de la enfermedad.

Densitometría ósea

El método permite conocer la cantidad de hueso en gramos por centímetro cuadrado, permitiendo diagnosticar la presencia de osteopenia.

Resonancia Magnética

El método es sensible para valorar los cambios producidos en la MO secundarios a fenómenos de infiltración, edema e isquemia, sin representación adecuada por ningún otro método.

La infiltración medular por células de Gaucher ocasiona una reducción del componente adiposo, la cual se correlaciona inversamente al grado de infiltración y refleja la severidad de la enfermedad ósea. En imágenes por RM, la MO tiene una intensidad de señal habitual, la cual se modifica con un patrón característico en casos de infiltración o sustitución de sus componentes, principalmente

adiposo (medula amarilla) y hematopoyético (medula roja).^{1,4}

El estudio de la enfermedad ósea debe realizarse anualmente o frente a sintomatología aguda (dolor-crisis ósea).

5.1. Protocolo de evaluación del compromiso óseo

Radiología simple: Rx de ambos fémures completos en proyección AP, Rx de columna dorsal y lumbar en proyección LA. Rx de ambas caderas. Rx de sitios sintomáticos.

Densitometría ósea: columna lumbar y cuello femoral en adultos. Columna total y cuerpo entero en niños (menores de 18). Requiere de software específicos para edad pediátrica.

Se realiza al momento del diagnóstico y luego cada 12 a 24 meses.

RM: cuerpo entero en secuencias T1, T2 y Stir. Como alternativa ambos fémures completos y caderas en plano coronal y columna dorso-lumbar en plano sagital, utilizando las mismas secuencias. En niños se agrega ambas tibias en plano coronal.

Deben utilizarse equipos cerrados de alto campo (1.5 o 3 tesla). No se utiliza contraste.

Se realiza al momento del diagnóstico y luego cada 12 a 24 meses y/o ante sintomatología aguda, de la región afectada.

Ref. Grupo Argentino de Diagnóstico y tratamiento de la EG.

5.2. Métodos: Ventajas y Desventajas

Radiología simple

- Altamente disponible y de bajo costo Detecta fracturas y deformidad en matraz de Erlenmeyer.
- Alta carga de radiación Detecta osteonecrosis en estadios tardíos.
- Rx de ambos fémures completos en proyección AP Rx de columna dorsal y lumbar en proyección LA.
- Rx de ambas caderas Rx de sitios sintomáticos Se solicita al diagnóstico y luego en sitios sintomáticos.

Densitometría Mineral Ósea

Mide la densidad mineral ósea (DMO).

Las mediciones se ven influenciadas por el tamaño del hueso, la edad ósea y el estadio puberal en niños es necesaria la utilización de software apropiado.

En adultos: cuello femoral y columna lumbar En niños: columna lumbar y corporal total Se solicita al diagnóstico y luego cada 12 a 24 meses.

Resonancia Magnética

Método de elección para la valoración de la medula ósea; Detecta infiltración medular; Detecta lesiones óseas agudas (edema óseo); Detecta necrosis avascular e infartos óseos en estadios precoces.

No se realiza en pacientes con prótesis ferromagnéticas, implantes cocleares, marcapaso y clips aneurismáticos; Puede ser necesaria la sedación de cuerpo entero Alternativa: RM en plano coronal de ambos fémures completos y caderas, RM en plano sagital de columna dorso-lumbar En niños incluí RM en plano coronal de ambas tibias RM de sitios sintomáticos se solicita al momento del diagnóstico y luego cada 12 a 24 meses.

5.3. Tipos de Lesiones Óseas

En la evaluación deben diferenciarse aquellas lesiones que son reversibles con la terapia de reemplazo enzimático, como la infiltración medular, de las que no lo son como la osteonecrosis y la deformidad en frasco de Erlenmeyer del adulto.

La osteonecrosis se diferencia en infartos óseos cuando afecta la medula ósea de regiones metafiso-diafisaria de huesos largos y necrosis avascular cuando se afecta la cortical y subcortical de las epífisis.

Las lesiones óseas irreversibles pueden ser agudas, como el edema óseo, en las fases tempranas de la osteonecrosis y crónicas o secuelas.

6. ENFERMEDAD DE GAUCHER EN SITUACIONES ESPECIALES

6.1. Enfermedad de Gaucher y Embarazo

El embarazo no está contraindicado en una paciente portadora de la Enfermedad de Gaucher (EG), y que ha alcanzado las metas terapéuticas. No se aconseja la suspensión de la Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE)^{1,2,3}. Más aún, se indica la continuidad de la TRE durante todo el embarazo y la lactancia. La embarazada siempre debe seguir un buen control prenatal. Es sabido que la enzima de reemplazo atraviesa la leche materna, pero es desactivada en el tubo digestivo del lactante, lo que la vuelve totalmente inocua.

El embarazo en una mujer con de EG que aún no ha sido tratada o que todavía no ha alcanzado las Metas terapéuticas (MT), puede traer complicaciones como por ejemplo: pérdida del embarazo, bajo peso del bebé al nacer, sangrado en el momento del parto, dificultades en el parto vaginal, si hay alteraciones óseas especialmente en las caderas. Porque sin tratamiento y dependiendo de la severidad de la enfermedad, la paciente puede tener trombocitopenia, anemia, leucopenia, desnutrición, esplenomegalia, alteraciones óseas como necrosis aséptica de la cabeza del fémur o en otras regiones, proclividad a las infecciones y a las fracturas patológicas. Y es sabido que durante el embarazo esas manifestaciones de la EG podrían empeorar. Las complicaciones que fueron descritas son: aumento de la visceromegalia, empeoramiento de la anemia y trombocitopenia que puede conducir a hemorragias postparto, abortos espontáneos, también empeoran las crisis óseas.^{4,5}

La Imiglucerasa está clasificada dentro de la categoría de riesgo para el Embarazo como categoría C, sin embargo se ha utilizado con seguridad durante el embarazo.¹ El embarazo en una paciente con EG, siempre es un embarazo de alto riesgo.⁶

Asesoramiento genético a los padres:

Es necesario el asesoramiento genético a la familia del enfermo, ya que la EG es una enfermedad con herencia autosómica recesiva, quiere decir que los padres de un niño afectado son portadores obligatorios de una variante patogénica y la posibilidad de tener otro hijo afectado es de 25% para esos padres.

Se recomienda realizar estudios de dosaje enzimático a los hermanos.⁶

Diagnóstico prenatal:

“Si bien es discutida su utilización por ser una enfermedad muy heterogénea, es posible realizar el diagnóstico prenatal dosando la actividad enzimática en células obtenidas por biopsia de vellosidades coriónicas en la semana 12 de gestación, o por amniocentesis realizada a partir de la semana 16 de embarazo”.⁷ Se pueden secuenciar las variantes patogénicas del GBA ya conocidas de la familia “mutación familiar” a partir de células obtenidas por amniocentesis o de cordocentesis (ver en diagnóstico molecular).

En pacientes bajo TRE se observó una reducción de riesgo de abortos espontáneos con resultados estadísticamente significativos ($p=0.08$) reducción del riesgo de sangrado durante el parto ($p\leq 0.0005$) y reducción del riesgo de complicaciones relacionadas a la enfermedad de Gaucher ($p=0.014$). También está publicada la experiencia con Velaglucerasa (25 pacientes) respecto a su uso en el embarazo y lactancia similar a la Imiglucerasa. No existe bibliografía con respecto al uso de Taliglucerasa durante el embarazo o lactancia.¹⁻³

Se recomienda durante el primer semestre del embarazo la medición de los niveles de calcio sérico y vitamina D para detectar posibles deficiencias que requieran suplementación, así como perfil férrico.

Lactancia

Durante éste periodo se recomienda soporte con calcio y vitamina D, y por el riesgo de desmineralización ósea se sugiere una lactancia no mayor a seis meses. La actividad máxima de la Bglucosidasa excretada en la leche materna se observa hacia el final de la primera hora de su infusión endovenosa y decae rápidamente acorde a la vida media de la enzima. La Bglucosidasa es inactivada a pH neutro en el tubo digestivo del lactante. En ningún momento la enzima alcanza la circulación en el recién nacido y por lo tanto es considerada inocua. De esta manera es que no hay razones para suspender el tratamiento enzimático durante la lactancia.¹⁷ (Ver cuadro)

Droga	Embriogénesis	Fertilidad	Lactancia
IMIGLUCERASA	No hay estudios en animales sobre teratogénesis (Categoría C).	Se desconoce efecto.	Se excreta por leche materna. Sin efecto perjudicial para el lactante pero no hay estudios controlados.
VELAGLUCERASA	Estudios animales no mostraron teratogenicidad (Categoría B).	Se desconoce.	Se excreta por leche materna. No hay estudios controlados.
TALIGLUCERASA	Estudios animales no mostraron teratogenicidad (Categoría B).	No hay evidencias en animales.	Se desconoce su paso a leche materna.

EVALUACIÓN, MANEJO Y SEGUIMIENTO:

Actualmente las pautas de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomienda considerar el tratamiento con Imiglucerasa antes de la concepción para un óptimo resultado y para las mujeres que ya lo reciben continuarlo durante la gestación.⁵³

En pacientes embarazadas que han logrado metas terapéuticas:

1. Seguir buen control prenatal.
2. Ajustar las dosis de la TRE conforme el aumento de peso debido al embarazo.
3. Si las condiciones están dadas, y no hay lesión ósea importante, se aconseja el parto vaginal.
4. Si hay indicación de parto por cesárea en paciente controlada, el bloqueo anestésico puede ser epidural.
5. Controles de la buena evolución del tratamiento con dosaje de Quitotriosidasa al inicio del embarazo y en el segundo trimestre.

En pacientes embarazadas que no están bajo terapia, no diagnosticadas o no han alcanzado metas terapéuticas:

Seguir buen control prenatal.

No TRE, en pacientes sin tratamiento y sin síntomas. *

En pacientes con síntomas, Iniciar TRE, a dosis de Imiglucerasa 60 U. kp cada 2 semanas. Y ajustar dosis de la misma, conforme el aumento de peso debido al embarazo.

Individualizar la vía o decisión del parto por cesárea, con anestesia general, o local con bloqueo epidural.

Controles de la buena evolución del tratamiento con dosaje de Quitotriosidasa al inicio del embarazo y en el segundo trimestre.

6.2. Enfermedad de Gaucher y Cáncer

Además de las manifestaciones clínicas clásicas de la EG tipo 1, se ha visto que los pacientes pueden tener mayor susceptibilidad a neoplasias malignas hematológicas y no hematológicas. El mecanismo de este fenómeno es aún desconocido, pero se postulan algunas hipótesis como que es secundaria a la disfunción de los macrófagos y a la desregulación inmune, resultante de la acumulación de los glucocerebrósidos en órganos y tejidos, por deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa. Esta alteración del sistema inmune trae como consecuencia una inflamación crónica. Esta situación persistente "produce un aumento de la producción de citoquinas y factores de crecimiento celular con posible estimulación de las células B con producción de hipergammaglobulinemia policlonal y luego monoclonal, y eventualmente la aparición de una neoplasia clonal B.⁷ Son estas neoplasias las que aparecen más frecuentemente, sobre todo el Mieloma Múltiple (MM).

Algunos expertos dicen que podría haber una base genética para la asociación EG/cáncer. Gracias a un análisis genómico, en dos hermanos afectados de EG y Linfoma Linfoblástico T agudo (TLBL), se ha visto homocigosis para una nueva mutación: D137N. Estudios enzimáticos demostraron que la mutación D137N en el gen de la Beta glucocerebrosidasa (GBA), es patogénica. Y la inmunohistoquímica confirmó la ausencia de la proteína MSH6. La identificación precisa del fenotipo, seguido de un análisis genómico individual, tienen el potencial de identificar modificadores genéticos de EG, y podría dar nuevas luces sobre la fisiopatología de la enfermedad.⁸

Una encuesta epidemiológica en España, de Pérez Calvo et al⁹, mostraron que los pacientes con EG tienen mayor riesgo de padecer otras enfermedades asociadas, en comparación con los portadores y las personas sanas, especialmente si se trataba de mujeres. Entre las enfermedades relacionadas, el cáncer pareció ser el que tenía una asociación más estrecha con la enfermedad de Gaucher, especialmente las neoplasias hematológicas.

"Los pacientes adultos con EG tipo 1 tienen una incidencia aumentada de gamapatía policlonal y monoclonal. La gamapatía policlonal está reportada en un 14 -41% de los pacientes. La incidencia de gamapatía monoclonal de significado incierto es del 2 al 25% fundamentalmente en pacientes con EG tipo 1, mayores de 50 años. El riesgo de Mieloma Múltiple (MM) es de 5.9 veces mayor que en la población general. Es considerada una alteración pre-maligna para el mieloma múltiple. El tratamiento con TRE reduce las gammapatías policlonales pero no modifican la evolución de las gammapatías monoclonales".⁷

Otro estudio "aunque aún de forma no definitiva, se ha relacionado la EG1 con un riesgo entre 6 y 50 veces mayor de desarrollar MM, especialmente en portadores del alelo N370S. Otras neoplasias que se han relacionado son leucemia linfocítica y mielocítica crónicas, leucemia aguda, Linfomas B y T, Enfermedad de Hodgkin, glioblastoma multiforme, disgerminoma, cáncer de pulmón, hepatocarcinoma y cáncer óseo. Varios mecanismos han sido propuestos para explicar la asociación. El más obvio sería consecuencia del depósito de glucocerebrósido, que provocaría secundariamente activación del macrófago y estimulación crónica del sistema inmunológico cuya consecuencia sería la proliferación aumentada de linfocitos y alteraciones en el sistema de detección y supresión de células tumorales. Se ha propuesto también que la incapacidad de las células mutantes de la B-Glucocerebrosidasa del pasar del retículo endoplásmico a los lisosomas provocaría acumulaciones de material proteico en el primero que llevaría a alteraciones en la señalización celular, presentación antigénica y supervivencia celular".¹⁰

"Algunas manifestaciones de la EG son comunes a las del MM, tales como citopenias, amiloidosis, destrucción ósea y osteoporosis difusa, así como macrófagos cargados de lípidos, por lo que

siempre se debe realizar diagnóstico diferencial con esta patología mediante inmunoelectroforesis en suero al momento del diagnóstico y antes del inicio de la TRE con seguimiento cada dos años (cada año en mayores de 50 años)".^{11,18}

EVALUACIÓN, MANEJO Y SEGUIMIENTO:

Para menores de 40 años

Proteinograma electroforético.

A los pacientes con EG, mayores de 40 años pedir cada año:

1. Proteinograma electroforético, relación albúmino/globulina. Si hay disrelación, pedir
2. Inmunoelectroforesis. Si hay alguna duda con respecto a si puede o no ser portador de gammapatía maligna, pedir
3. PAMO, para un mielograma, estudio citogenético para ver alteraciones cromosómicas.
4. Inmunofenotipificación por citometría de flujo.
5. Realizar todos los estudios imagenológicos pertinentes y exhaustivos de huesos, requeridos ante el diagnóstico de enfermedad de Gaucher.
6. Si se confirma MM u otra neoplasia maligna, realizar el tratamiento pertinente conforme lo evalúen y aconsejen los hematólogos y los oncólogos.
7. Realizar la TRE, al mismo tiempo que el tratamiento oncológico, según indicado en las guías. El paciente con EG y cáncer es un paciente de alto riesgo.
8. Si es una poligammapatía de origen incierto, seguir rigurosamente los controles y estudios recomendados en las Guías para estas situaciones. Y el enfermo seguirá con su TRE.

6.3. Enfermedad de Gaucher y Parkinson

Según un estudio antes señalado⁹, la asociación entre EG y Parkinson fue menor que entre la EG y Cáncer, aunque nada despreciable, si se tiene en cuenta que es un trastorno frecuente en la población general.

Cabe hacer notar que si bien la Enfermedad de Gaucher tipo 1 históricamente fue considerada no neuronopática, algunos autores^{6,12,13,14,15}, en sus estudios señalan en este tipo 1, ciertas manifestaciones neurológicas como falta de concentración, neuropatías, trastornos de la coordinación, temblores, hipoacusias. Y de estas manifestaciones de alteración del sistema nervioso se habla de una prevalencia de hasta 36 % superior a la esperada en la población en general.⁶ Otro estudio concluye que en la enfermedad de Gaucher tipo 1, la prevalencia y la incidencia de polineuropatía, a veces, subclínica, está aumentada en comparación a las de la población general³.

Se estimó que el riesgo de padecer otras enfermedades en los pacientes con Enfermedad de Gaucher era 10 veces superior que para sus familiares sanos, y prácticamente cuatro veces mayor que para sus familiares portadores. Aunque se postulan hipótesis, los mecanismos precisos de estas asociaciones, se desconocen⁹.

Algunos autores, hablan de que en enfermos con Enfermedad de Parkinson (EP), se ha encontrado que 13,7 a 17,9 % tiene mutaciones que se relacionan con la EG, comparados con 4,2 a 6,3 % en adultos mayores y jóvenes controles, respectivamente. La EP asociada a la EG, se presenta en edades más tempranas, afecta más al aspecto cognitivo, y es de ordinario, resistente o con pobre respuesta, a la terapia habitual para la EP.^{6,16}

“Las mutaciones que con mayor frecuencia se han asociado a la presentación de estas entidades en EG tipo 1, además de un inicio más temprano de parkinsonismo son la N370S, R496H en las formas leves de EG, y L444P y la 84GG para las formas severas de EG.^{6,16,19}”

EVALUACIÓN, MANEJO Y SEGUIMIENTO

1. Valoración neurológica completa.
2. Valoración oftalmológica.
3. IRM cerebral o TAC.
4. Estudios de neurofisiología con potenciales evocados del tallo cerebral anual.
5. Evaluación cognitiva, del coeficiente intelectual.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. INTRODUCCIÓN

1. Drelichman G. et al. Actualización del Consenso Argentino de enfermedad de Gaucher: grupo argentino para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher. HEMATOLOGÍA. Volumen 19 Suplemento Enfermedad de Gaucher: 4-51. 2015.

2. DIAGNÓSTICO

1. Beutler E, Saven A. Misuse of marrow examination in the diagnosis of Gaucher disease. *Blood*. 1990 Aug 1;76 (3): 646-8.
2. Boot RG, Verhoek M, De Fost M, Hollak CE, Maas M, Bleijlevens B, et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood*. 2004; 103:33-9.
3. Lacerda L, Arosa FA, Lacerda R, Cabeda J, Porto G, Amaral O, Fortuna A, Pinto R, Oliveira P, McLaren CE, Sa Miranda C, de Sousa M T cell numbers relate to bone involvement in Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 1999 Apr; 25 (2): 130-8.
4. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, Grabowski GA, Mistry PK, Tylki-Szymanska A. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004 Oct; 41 (4 Suppl 5): 4-14.
5. Gaucher Registry, 2004. <http://www.lsdregistry.net/gaucherregistry>
6. Whitfield PD, Nelson P, Sharp PC, Bindloss CA, Dean C, Ravenscroft EM, Fong BA, Fietz MJ, Hopwood JJ, Meikle PJ. Correlation among genotype, phenotype, and biochemical-markers in Gaucher disease: implications for the prediction of disease severity. *Mol Genet Metab*. 2002 Jan; 75 (1): 46-55.
7. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest*. 1994 Mar; 93 (3): 1288-92.
8. Boot RG, van Breemen MJ, Wegdam W, Sprenger RR, de Jong S, Speijer D, Hollak CEM, van Dussen L, Hoefsloot HCJ, Smilde AK, Vissers JPC, Aerts JMFG. Review. Gaucher disease: a model disorder for biomarker discovery. *Expert Rev. Proteomics*. 2009; 6 (4): 411-19.
9. Giner-Ayala A, Angaroni C, Paschini-Capra A, Delgado A, Azar N, Dodelson de Kremer R. Abstract publicado. Duplicación 24-pb en el Gen de la Quitotriosidasa: Estimación de la Frecuencia en una Población control de Córdoba en Pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1. *Medicina*. Buenos Aires. 2006; Vol. 66 Supl. II: 55.
10. Czartoryska B, Tylki-Szymanska A, Gorska D Serum chitotriosidase activity in Gaucher patients on enzyme replacement therapy (ERT). *Clin Biochem*. 1998 Jul; 31 (5): 417-20.
11. Grace ME, Balwani M, Nazarenko I, Prakash-Cheng A, Desnick RJ. Type 1 Gaucher Disease: Null and Hypomorphic Novel chitotriosidase mutations. Implications for Diagnosis and Therapeutic Monitoring. *Human Mutation*. 2007; 28 (9): 866-873.
12. Barranger JA, Rice E, Sakallah SA, Sansieri C, Mifflin TE, Cooper DL. Enzymatic and molecular diagnosis of Gaucher disease. *Clin Lab Med*. 1995 Dec; 15 (4): 899-913.

13. Cox TM. Biomarkers in lysosomal storage diseases: a review. *Acta Paediatrica*. 2005; 94 (suppl 447): 39-42.
14. Hollak CE, Maas M, Aerts JM. Clinically relevant therapeutic endpoints in type I Gaucher disease. *J Inher Metab Dis*. 2001; 24 Suppl 2: 97-105; discussion 87-8.
15. Horowitz M, Zimran A. Mutations causing Gaucher disease. *Hum Mutat*. 1994; 3(1):1- 11
16. Sibille A, Eng CM, Kim SJ, Pastores G, Grabowski GA. Phenotype/genotype correlations in Gaucher disease type I: clinical and therapeutic implications. *Am J Hum Genet*. 1993; 52 (6): 1094-101.
17. Fairley C, Zimran A, Phillips M, Cizmarik M, Yee J, Weinreb N, Packman S. Phenotypic heterogeneity of N370S homozygotes with type I Gaucher disease: An analysis of 798 patients from the ICGG Gaucher Registry. *J Inher Metab Dis* 2008; 31: 738-44.
18. Torralba MA, Pérez-Calvo JI. Phenotypic heterogeneity of N370S homozygotes with type I Gaucher disease. *J Inher Metab Dis* 2009; 32: 453-4.
19. 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.
20. Cormand B, Harboe TL, Gort L, Campoy C, Blanco M, Chamoles N, Chabás A, Vilageliu L, Grinberg D. Mutation analysis of Gaucher disease patients from Argentina: high prevalence of the RecNcil mutation. *Am J Med Genet*. 1998; 80 (4): 343-51.
21. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood*. 2011; 118 (6): 1463-71
22. Mistry P, Cappellini M D, Lukina E, Özsan H, Pascual S, Rosenbaum H, Solano M, Spigelman Z, Villarrubia J, Watman N, and Massenkeil G - Consensus Conference: A reappraisal of Gaucher disease -diagnosis and disease management algorithms-Am J Hematol. 2011 January; 86 (1): 110-115.
23. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Prakash-Cheng A, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 2004; 144: 112-20

3. TRATAMIENTO

1. Drelichman G, et. al. Clinical consequences of interrupting enzyme replacement therapy in children with type 1 Gaucher disease. *J Pediatr*. 2007 Aug; 151(2): 197-201. Epub 2007 Jun 22.
2. Figueredo D, Zelada O. Experiencia en el tratamiento de Enfermedad de Gaucher con Imiglucerasa en el departamento de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital de Clínicas. *Pediatr*. (Asunción), Vol. 42; N° 2; Agosto 2015; pág. 115-119.
3. Stirnemann J, Rose C, et. al. Impact of imiglucerase supply constraint on the therapeutic management and course of disease in French patients with Gaucher disease type 1. *Genetics IN Medicine*, Volume 11, Number 2, February 2009.
4. Starzyk K, Richards S, et. al. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 90 (2007) 157-163

5. Goldblatt J, Fletcher JM, et. al. Enzyme replacement therapy "drug holiday": Results from an unexpected shortage of an orphan drug supply in Australia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 46 (2011) 107-110.
6. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Withdrawal of enzyme replacement therapy in Gaucher's disease. *Br J Haematol.* 2000 Aug; 110 (2): 488-92.
7. Carla Epps, MD, Clinical Review NDA 22-458 Elelyso (taliglucerase alfa). April 30, 2012
8. Hughes D, et. Al. Velaglucerase alfa (VPRIV) enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: Long-term data from phase III clinical trials. *American Journal of Hematology.* Vol 90. N° 7, July 2015.
9. Pastores G, et. al. Development of anti-velaglucerase alfa antibodies in clinical trial-treated patients with Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 59 (2016) 37-43.
10. Serratrice C, et.al. Imiglucerase in management of Gaucher disease type I: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evidence* 2016: 11 37-47.
11. Starzyk K, et. al. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 90 (2007) 157-163.

4. ESTUDIOS INICIALES AL DIAGNOSTICO

1. Sergio Franco Arnela. (Experto E.G.). Consenso Mexicano de Enfermedad de Gaucher. *Rev. Inst. Mex. Seguro Social* 2010; (2): 167-186.
2. Jorge E Lozano B. Enfermedad de Gaucher. Casuística de Tolima. *Acta Médica Colombia.* Vol. 31. N° 4 Bogotá 2006.
3. Andarraga C; Fernández, R y otros. Guía práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher. *Rev. Clin. Española.* Vol. 202, 12.625-637. 2002.
4. Sanjurjo Crespo, P, Aldamiz E; Baldellon, VA. Síntomas. Guía de enfermedades lisosomales. *Acta Ped.* 63; 243-247: 2005.
5. Gutierrez García E.A; Vega Alonso y otros .Una nueva alternativa para el diagnóstico de las enfermedades lisosomales por métodos enzimáticos. *Rev. Cubana Med. Gen. Integral* Vol. 23 N° 1.
6. Cherneck GC. Berger BS. Angiotensin converting enzyme (ACE) BLOOD IN. Laboratory test and diagnostic Procedures. 6° Ed. Philadelphia 138-139: 2013.
7. Alfredo Uribe. Análisis de quitotriosidasa en población control en individuos con desórdenes lisosomales: estudio de sangre fresca recolectada en papel de filtro. *Rev. Med. Universidad de Antioquia.* Vol. 23. N° 4-5

5. COMPROMISO OSEO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

1. Roca Espiau M. Aspectos óseos de la enfermedad de Gaucher. *Med Clin. (Barc)* 2011; 137 (1): 23-31.
2. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, Grabowski GA, Mistry PK, Tylki-Szymanska A. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin hematol.* 2004; 41 (5): 4-14.

3. Marcuchi G, Zimran A, Disease Bembi B, Kanis J, Reginster J, Gaucher Disease and Bone Manifestations. *Calcif Tissue int.* 2014; 95: 477-494.
4. Ludger W.Poll, Cox ML, Godehardt E, Steinhof V, Vom Dahl S. Whole body MRI in type I Gaucher patients: Evaluation of skeletal involvement. *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 2011; 46: 53-59.
5. Maas M, Hollak C, Akkerman E, Aerts J, Stoker J, Den Heeten G. Quantification of Skeletal Involvement in Adults with Type 1 Gaucher's Disease: Fat Fraction Measured by Dixon Quantitative Chemical Shift Imaging as a Valid Parameter. *AJR* 2002; 179: 961-965.
6. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JF, den Heeten Gj. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging-initial experience. *Radiology* 2003; 229 (2): 554-61.
7. Robertson P, Maas M, Goldblatt J. Semicuantitative Assessment of Skeletal Response to Enzyme Replacement Therapy for Gaucher's Disease Usin the Bone Marrow Burden Score. *AJR* 2007; 188: 1521-1528.
8. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Willers R, Scherer A, Boerner D, Niederau C, Haussinger D, Modder U. Magnetic resonance imaging of bone marrow changes in Gaucher disease during enzyme replacement therapy: first German long-term results. *Skeletal Radiol.* 2001; 30 (9): 496-503.
9. Maas M, Poll W, Terk R. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *The British Journal of Radiology* 2002; 75 (1): 13-24.

6. ENFERMEDAD DE GAUCHER EN SITUACIONES ESPECIALES

1. Elstein D, Granovsky-Grisaru S, Rabinowitz R, Kanai R, Abrahamov A, Zimran A. Use of enzyme replacement therapy for Gaucher disease during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177: 1509-1512.
2. Granovsky-Grisaru S, Belmatoug N, vom Dahl S, et al. The management of pregnancy in Gaucher disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 156...
3. Sekijima Y, Ohashi T, Ohira S, et al. Successful Pregnancy and Lactation Outcome in a Patient With Gaucher Disease Receiving Enzyme Replacement Therapy, and the Subsequent Distribution and Excretion of Imiglucerase in Human Breast Milk. *Clinical Therapeutics.* 2010; 32 (12): 2048-2053.
4. Cox T.M, Aers J.M, Belmatoug N, Cappellini M.D, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis.* 2008; 31: 319-336.
5. Zimran A, Morris E, Mengel E, et al. The female Gaucher patient: The impact of enzyme replacement therapy around key reproductive events (menstruation, pregnancy and menopause). *Blood Cells Mol Dis.* 2009; 43: 264-288.
6. Franco Ornelas S. Consenso Mejicano de Enfermedad de Gaucher. Grupo de Expertos en Enfermedad de Gaucher. En: www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2010/im102j.pdf. Última visita el 4 de octubre del 2016.

7. Drellichman G. et al. Actualización del Consenso Argentino de enfermedad de Gaucher: grupo argentino para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher. HEMATOLOGÍA. Volumen 19 Suplemento Enfermedad de Gaucher: 4-51. 2015.
8. Sarah M. Lo, Murim Choi, Jun Liu, Dhanpat Jain, Rolf G. Boot, Wouter W. Kallemeijn, Johannes M. F. G. Aerts, Farzana Pashankar, Gary M. Kupfer, Shrikant Mane, Richard P. Lifton and Pramod K. Mistry. Phenotypic diversity in type 1 Gaucher disease: discovering the genetic basis of Gaucher disease/hematological malignancy phenotype by individual genome analysis. From bloodjournal.hematologylibrary.org at GENZYME CORPORATION on April 27, 2012.
9. Perez-Calvo JI, Bernal M, Giraldo P, Torralba MA, Civeira J, Pocoví M. Comorbidity en Gaucher s disease: results of a nationwide enquiry in Spain. *Eur J Med. Res.* 2000; 5: 231-235.
10. Giner Galvañ V. Comorbilidad en la enfermedad de Gaucher. Editorial Glosa SL. Colección Facts Research, N°12, sept 2012.
11. III Consenso Venezolano para el Manejo y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher. 2015. En: www.svh-web.org.ve, última visita 5 de octubre del 2016.
12. Biegstraaten M, van Schaik IN, Aerts JM, Hollak C. 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 Inherit Metab Dis.* 2008 Jun; 31 (3): 337-349.
13. Chérin P, Rose C, de Roux-Serratrice C, Tardy D, Dobbelaere D, Grosbois B, Hachulla E, Jaussaud R, Javier RM, Noël E, Clerson P, Hartmann A. The neurological manifestations of Gaucher disease type 1: the French Observatoire on Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2010 Aug; 33 (4): 331-338.
14. Capablo JL, Saenz de Cabezón A, Fraile J, Alfonso P, Pocovi M, Giraldo P; Spanish Group on Gaucher Disease. Neurological evaluation of patients with Gaucher disease diagnosed as type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Feb; 79 (2): 219-222.
15. Biegstraaten M, Mengel E, Maródi L, Petakov M, Niederau C, Giraldo P, Hughes D, Mrcic M, Mehta A, Hollak CE, van Schaik IN. Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: a 2-year prospective observational study. *Brain.* 2010 Oct; 133 (10): 2909-2919.
16. Gan-Or Z1, Giladi N, Rozovski U, Shifrin C, Rosner S, Gurevich T, Bar-Shira A, Orr-Urtreger A. Genotype-phenotype correlations between GBA mutations and Parkinson disease risk and onset. *Neurology.* 2008 Jun 10; 70 (24): 2277-2283.
17. Yoshiki Sekijima, Toya Ohashi, Satoshi Ohira. Successful Pregnancy and Lactation Outcome in a Patient with Gaucher Disease Receiving Enzyme Replacement Therapy, and the subsequent distribution and excretion of Imiglucerase in Human Breast milk. *Clinical Therapeutics.* 2010 Octo Vol 32 Number 12: 2048-2052.
18. Rosenblom B, Neal W, Ari Zimran, KacenaK. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the gaucher Registry. *Blood.* 2005 Feb.105: 4569-4572.
19. Sindrasky E. Gaucher disease and parkinsonism. *Molecular genetics and metabolism.* 2005. Nov 84. 302-304.





ISBN: 978-99925-270-6-1



9 789992 527061

Diagnostico, Tratamiento y
Seguimiento de la enfermedad de

Gaucher

2023