

María Teresa
Pompa-Garza,
María Guadalupe
González-Villarreal,
José Luis
Cedillo-de la Cerda

Experiencia en el manejo de pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher

RESUMEN

Entre las enfermedades por depósito lisosomal, la enfermedad de Gaucher posee la tasa de incidencia más alta en los registros epidemiológicos internacionales. La enfermedad de Gaucher se debe a una deficiencia de la enzima betaglicosidasa ácida que promueve la acumulación de la glucosilceramida en los macrófagos y lleva a daño multiorgánico heterogéneo (afectación visceral, esquelética y del sistema nervioso central). Se manifiesta en la infancia en una gran proporción de casos. Se presenta una serie de casos tratados en el Departamento de Hematología Pediátrica del Hospital de Especialidades 25 en Monterrey, Nuevo León. Los pacientes recibieron reemplazo enzimático y comparten las características clínicas típicas del padecimiento.

SUMMARY

Among lysosomal storage diseases, Gaucher disease depicts the highest rate of incidence, according with the international epidemiological reports. Gaucher disease is due to an impairing of the acid beta-glucosidase enzyme, since its lack promotes accumulation of the sphingolipid glucosylceramide at macrophages, leading to heterogeneous multi-organic damage (visceral, skeletal, and central nervous system affection). This paper portrays a series of clinical cases of Gaucher disease with patients treated at the same city (Monterrey, Nuevo León), at the Paediatric Haematology Department of the Specialties General Hospital, UMAE 25, in Monterrey of the *Instituto Mexicano del Seguro Social*. Gaucher disease is symptomatic since early childhood in a good proportion of patients. The patients in this serie was treated with enzyme replacement therapy, and share the typical overall features of the disease.

Departamento de Hematología Pediátrica, Hospital de Especialidades 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México

Comunicación con:
María Teresa Pompa-Garza.
Tel: (81) 8371 4100, extensión 41365.
Fax: (81) 8350 9893.
Correo electrónico: terepompa@yahoo.com.mx

Introducción

Las enfermedades por depósito lisosomal conforman un grupo de entidades con una tasa de incidencia baja, pero con un perfil de afectación orgánica significativo que afecta la calidad de vida y requiere gastos importantes para su tratamiento. La enfermedad de Gaucher es la enfermedad por depósito lisosomal más común de las 41 existentes (aspartiglicosaminuria, leucodistrofia metacromática, mucopolisacaridosis, enfermedades de Pompe, Tay Sachs, Niemann Pick, Wolman, Fabry y otras), cuya característica común es la deficiencia de una enzima lisosomal. Entre todas éstas, la enfermedad de Gaucher tiene la mayor tasa de morbilidad. En el año 2000 se estimó una tasa de prevalencia de 1:57 000 nacimientos, contra 1:4.2 millones de nacimientos para sialidosis.^{1,2}

La enfermedad de Gaucher es una patología congénita, asociada con una deficiencia de la enzima betaglicosidasa ácida (β -GA), que promueve la acumulación de la glucosilceramida en los macrófagos, produciendo afectación sistémica heterogénea. El daño que provoca en el tejido óseo y el compromiso del sistema nervioso¹ son los temas de este artículo. En 1882 fue descrita originalmente por Phillip Charles Ernst Gaucher, en una paciente de 32 años, aunque es en 1965 cuando Brady dilucidó sus bases bioquímicas. El padecimiento se manifiesta en tres posibles formas: no neuropática (tipo I), neuropática aguda (tipo II), neuropática subaguda (tipo III).

Esta clasificación sintética permite un parámetro clínico general pero muy útil, pues las enfermedades por depósito lisosomal se registran en un amplio y complejo espectro de fenotipos.¹⁻³

Palabras clave

enfermedad de Gaucher
enfermedades por
almacenamiento
lisosomal
beta-glucosidasa
glucosilceramidasa

Key words

Gaucher disease
lysosomal storage
diseases
beta-glucosidase
glucosylceramidase

Antecedentes

Antes de 1990, el tratamiento disponible para enfermedad de Gaucher era solamente paliativo y se llevaban a cabo procedimientos como la esplenectomía para combatir las citopenias y el tratamiento de los problemas de la presión arterial y el retraso en el crecimiento. Actualmente la terapia de reemplazo enzimático ha cambiado el panorama para los pacientes, al grado de que la esplenectomía no se realiza con la misma frecuencia, mientras que la gravedad de las complicaciones esqueléticas también ha disminuido y ha mejorado significativamente la evolución clínica y la calidad de vida de los pacientes.¹⁻⁴

Enfermedad de Gaucher en México

- Primeros diagnósticos en 1966 (Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social).
- Al inicio de la década de 1990 se establece el primer equipo multidisciplinario para su manejo.
- En 2005 se realizó el primer consenso nacional sobre el manejo de las enfermedades de depósito lisosomal.
- En 2006, el Centro de Atención de Enfermedades de Depósito Lisosomal inició actividades en el Centro Médico Nacional La Raza.

En nuestro país, la enfermedad de Gaucher de tipo I constituye 90 % de los casos, mientras que los tipos II y III afectan a 1 y 2 %, respectivamente, con 7 % de casos no definidos. La enfermedad afecta más al sexo femenino, en una relación de 2:1 respecto al masculino.



Figura 1. La imagen de resonancia magnética nuclear muestra osteonecrosis de articulación coxofemoral derecha



Figura 2. Radiografía de fémur derecho que muestra fractura patológica de fémur e imagen en matraz de Erlenmeyer

El pronóstico es variable. En el tipo II, los pacientes suelen morir a los pocos meses. En cambio hay pacientes con el tipo I en quienes el diagnóstico se realiza en la senectud. En los pacientes con enfermedad de Gaucher existe una tasa importante de incidencia de síndromes linfoproliferativos crónicos. Actualmente, en los pacientes con tipos I y III el estándar terapéutico es el reemplazo con una enzima recombinante humana. El trasplante de médula ósea es otra alternativa aunque implica un mayor riesgo. La mayoría de los pacientes cursa con tipo I (no neuropático) y las manifestaciones sintomáticas varían considerablemente.¹⁻⁵

Objetivos

Dar a conocer la experiencia en el Hospital de Especialidades 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Monterrey, en el manejo de un grupo de pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher. Se presentan datos sobre las características de los pacientes atendidos y los resultados con el reemplazo enzimático y otros recursos terapéuticos de diversa naturaleza.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente con diagnóstico de enfermedad de Gaucher estableció en noviembre de 1988. Manifestaciones principales: hepatoesplenomegalia detectada a los seis años de edad, fractura de fémur a los ocho años de edad, necrosis de la cabeza femoral derecha a los 10 años. La paciente pesaba 34.5 kg, talla de 1.40 m, perímetro abdominal de 77 cm, bazo de 15 cm, hígado de 9 cm. Valores sanguíneos: hemoglobina de 9.6 g/dL, cuenta leucocitaria de 3500 y cuenta plaquetaria de 75 000. Se inició reemplazo enzimático con 20 UI/kg/mes. La paciente presenta mutación N370S/84GG.

Un año después, la paciente tenía un peso corporal de 42 kg, talla de 1.52 m y registros para bazo e hígado de 11 y 8 cm, respectivamente. Valores sanguíneos: hemoglobina de 10.9 g/dL, cuenta leucocitaria de 4300 y cuenta plaquetaria de 150 000. En abril de 2007, la paciente, con 27 años de edad, tenía un peso corporal de 49 kg, estatura de 1.59 m y medidas de bazo e hígado de 2 cm y 2 a 3 cm, respectivamente. La paciente recibía 60 UI/kg de terapia de reemplazo enzimático, administradas quincenalmente. Valores en sangre: hemoglobina de 12.4 g/dL, cuenta leucocitaria de 4910 y cuenta plaquetaria de

155 000. En agosto de 2007 informó estar embarazada. Se determinó continuar con la terapia de reemplazo enzimático. En marzo de 2008 manifestó preeclampsia y dio a luz a un niño sano a término. Al momento de este informe la paciente tenía un peso de 52 kg y talla de 1.59 m. Continuaba con reemplazo enzimático en la dosis estándar de 60 UI/kg cada 15 días. Sus valores sanguíneos eran normales (hemoglobina de 11.9 g/dL, cuenta leucocitaria de 4370 y cuenta plaquetaria de 182 000), sin esplenomegalia ni hepatomegalia (figuras 1 y 2).

Caso 2

Paciente masculino con un hermano fallecido a los dos años de edad por complicaciones de la enfermedad de Gaucher. En su caso, las complicaciones se iniciaron a los cuatro meses de edad con hepatoesplenomegalia. El diagnóstico se estableció en marzo de 1993 por biopsia hepática. No presentaba alteraciones neurológicas. En junio de 1993 tenía un peso de 13 kg, talla de 84 cm, hígado de 9 cm y bazo de 21 cm DRC. Valores sanguíneos: hemoglobina de 8.4 g/dL, cuenta leucocitaria de 4700 y cuenta plaquetaria de 75 000. En el estudio genético se identifica la mutación homocigoto L444P. El 27 de enero de 1994, a los 30 meses de edad, se inició reemplazo enzimático con alglucerasa, con un peso corporal de 13 kg y una talla de 84 cm. Se cambió a 40 UI/kg/15 días de imiglucerasa.

Para noviembre de ese mismo año se observaba una evolución significativa: peso corporal de 15 kg, talla de 94 cm, hígado de 4 cm DRC, bazo de 11 cm DRC, perímetro abdominal de 52 cm, hemoglobina de 10.7 g/dL, cuenta leucocitaria de 6000 y cuenta plaquetaria de 181 000. En junio de 2007, a los 15 años de edad, el paciente tenía un peso de 35 kg, talla de 1.42 m, bazo de 10 cm, hígado con reborde costal, perímetro abdominal de 60 cm, hemoglobina de 12.6 g/dL, cuenta leucocitaria de 5800 y cuenta plaquetaria de 229 000. Al momento de este informe era controlado con dosis estándar de reemplazo enzimático (120 UI/kg quincenalmente).

Caso 3

Paciente femenina con sintomatología sugerente de enfermedad de Gaucher a los cinco años de edad. Valores sanguíneos basales: hemoglobina de 8.7 g/dL, cuenta leucocitaria de 5130, cuenta plaquetaria de 54 000, tiempo de protrombina de 22"/11" y tiempo de tromboplastina parcial de +2"/29". Se inició tratamiento en mayo de 1999, con imiglucerasa en dosis quincenales de 25 UI/kg. En el análisis de genética se

observó la mutación N370S. Un año después la paciente mostraba evolución en términos de aumento de peso corporal a 25 kg, talla de 1.23 m, perímetro abdominal de 59 g/dL cm, bazo de 13 cm, hígado de 4 cm. Valores sanguíneos: hemoglobina de 10.4 g/dL, cuenta leucocitaria de 4620 y cuenta plaquetaria de 63 000.

En junio de 2007, a los 15 años de edad, la paciente tenía un peso corporal de 58 kg, una talla de 1.65 m, bazo no palpable, hígado en borde costal y los siguientes valores sanguíneos: hemoglobina de 11.7 g/dL, cuenta leucocitaria de 4700, cuenta plaquetaria de 220 000. En enero de 2009 conservaba mismo peso y estatura, bazo no palpable, hígado en borde costal y los siguientes valores sanguíneos: hemoglobina de 11.9 g/dL, cuenta leucocitaria de 4710 y cuenta plaquetaria de 159 000. Ese mismo año se embarazó, por lo que se suspendió el reemplazo enzimático en el primer trimestre, para continuar la administración quincenal de 60 UI/kg. Dio a luz a un varón sano a término, sin embargo, la paciente cursó con hemorragia uterina y choque hipovolémico. Fue tratada en terapia intensiva. Al momento de este informe se encontraba viva, con peso corporal de 63 kg, sin hepatomegalia o esplenomegalia; continuaba recibiendo reemplazo enzimático (figura 3).

Caso 4

Niña de un año 11 meses de edad en la primera consulta, en septiembre de 1999, con antecedentes de una hermana con enfermedad de Gaucher; presentaba hepatoesplenomegalia. Se estableció el diagnóstico por aspirado de médula ósea. Su peso era de 13.8 kg, con talla de 90 cm, perímetro abdominal de 53 cm, bazo de 6 cm, hígado de 4 cm. Valores sanguíneos basales: hemoglobina de 9.5 g/dL, cuenta leucocitaria de 12 300 y cuenta plaquetaria de 161 000. Se inició reemplazo enzimático en marzo de 2000, con dosis quincenal de 20 UI/kg. En el análisis genético se observó mutación N370S.

Un año después se registraba peso corporal de 19.2 kg, talla de 1.12 m, perímetro abdominal de 54 cm, bazo no palpable, hígado palpable en reborde costal. Valores sanguíneos: hemoglobina de 10.1 g/dL, cuenta leucocitaria de 7270 y cuenta plaquetaria de 151 000. A los nueve años de edad, la paciente tenía un peso corporal de 25 kg, con talla de 1.18 m, bazo no palpable e hígado en borde costal. A los 11 años de edad se registraba peso corporal de 52 kg, estatura de 1.52 m, perímetro abdominal de 54 cm, bazo no palpable, hígado palpable en reborde costal. Valores sanguíneos: hemoglobina de 12.1 g/dL, cuenta leucocitaria de 8340 y cuenta plaquetaria de 234 000. Al momento de este



Figura 3. Paciente femenina con sintomatología sugerente de enfermedad de Gaucher a los cinco años de edad

informe, la paciente recibía 30 UI/kg/15 días de reemplazo enzimático y sus valores sanguíneos eran los siguientes: hemoglobina de 11.5, cuenta leucocitaria de 8500 y cuenta plaquetaria de 166 000.

Caso 5

Niño con diagnóstico de enfermedad de Gaucher a los dos años tres meses de edad (agosto de 2000) establecido por medio de aspirado y biopsia de médula ósea. Presentaba hepatoesplenomegalia+++ , hipertensión portal moderada, pérdida pondoestatural (déficit > 30 %), pesaba 9.2 kg, tenía una talla de 78 cm, su bazo medía 20 cm (fosa iliaca) y el hígado 10 cm. Valores en sangre: hemoglobina de 6.2 g/dL, cuenta leucocitaria de 3200 y cuenta plaquetaria de 50 000.

El paciente evolucionó en forma tórpida y presentó opistótonos, retroflexión en cabeza e irritabilidad. Solo alcanzó a recibir una dosis de imiglucerasa (50 UI/kg), sin que fuera posible valorar respuesta pues falleció en noviembre de 2000. Se observó mutación homocigoto L444P.

Caso 6

Niña con diagnóstico de enfermedad de Gaucher a los cuatro años de edad (febrero de 2006) obtenido por aspirado y biopsia de médula ósea, así como por estimación de los niveles enzimáticos. Las primeras manifestaciones clínicas fueron hepatomegalia (2 cm) y esplenomegalia (7 cm con DRB). En la primera consulta tenía un peso corporal de 16 kg y una talla de 1.02 m. Valores sanguíneos: hemoglobina de 9.9 g/dL, cuenta leucocitaria de 4310 y cuenta plaquetaria de 90 000.

En el primer registro de la evolución de la paciente, a dos meses de iniciado el reemplazo enzimático (dosis de 60 UI/kg peso, quincenalmente) presentaba un peso de 16.5 kg, una talla de 1.02 m, bazo de 2 cm, hígado palpable en reborde costal y los siguientes valores sanguíneos: hemoglobina de 11.1 g/dL, cuenta leucocitaria de 5600 y cuenta plaquetaria de 90 000. Para diciembre del mismo año, el peso de la paciente era de 18.5 kg, su estatura era de 1.06 m, bazo e hígado no palpables y tenía los siguientes valores sanguíneos: hemoglobina de 12.7 g/dL, cuenta leucocitaria de 6600 y cuenta plaquetaria de 260 000. En ese punto del tratamiento su evolución fue estimada como verdaderamente notable. Dos años después (diciembre de

2008), la paciente presentaba un peso de 27.3 kg, una talla de 1.27 m, bazo e hígado no palpables y los siguientes valores sanguíneos: hemoglobina de 12.7 g/dL, cuenta leucocitaria de 6600 y cuenta plaquetaria de 260 000. El médico tratante decidió disminuir 50 % la dosis enzimática (30 UI/kg quincenalmente).

Discusión

La eficacia de la terapia de reemplazo enzimático es incuestionable, por lo que debe ser estimada como la primera opción terapéutica inmediata en la enfermedad de Gaucher, tan pronto como se haya establecido un diagnóstico de certeza. La tolerancia y la seguridad de la terapia a largo plazo son muy buenas y no provocan efectos adversos significativos en ningún nivel. Lo más importante es lograr el mayor número de diagnósticos oportunos. Para ello, los clínicos en general deben conocer las características de esta enfermedad que, si bien rara, puede identificarse oportunamente, al observar la sintomatología comentada. La tipificación fenotípica (biología molecular) es un recurso viable para este propósito. Como se ha podido observar, se debe individualizar la terapia y ajustar las dosis, pero sin administrar dosis subóptimas. La terapia de reemplazo enzimático no debe interrumpirse.

Referencias

1. Franco-Ornelas S; Grupo de Expertos en Enfermedad de Gaucher. Consenso Mexicano de Enfermedad de Gaucher. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010;48(2):167-186.
2. Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol* 2005;129(2):178-188.
3. Charrow J, Anderson H, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 2004;144(1):112-205.
4. Beck M. Therapy for lysosomal storage disorders. *IUBMB Life*; 2010 ;62(1):33-40.
5. Cox TM. Recommendations for treating patients with Gaucher disease with emerging enzyme products. *Blood Cell Mol Dis* 2010;44(2):84-85.