

# Monografía de Cerezyme<sup>®</sup> y Enfermedad de Gaucher



# Índice

## Enfermedad de Gaucher

1.	<b>Introducción</b>	6
2.	<b>Hitos históricos</b>	7
3.	<b>Epidemiología y genética</b>	8
4.	<b>Fisiopatología</b>	9
5.	<b>Presentación clínica</b>	11
5.1.	<b>Enfermedad heterogénea y correlaciones genotipo-fenotipo</b>	11
5.2.	<b>Sospecha clínica de diagnóstico y retraso en el diagnóstico</b>	12
5.3.	<b>Síntomas clínicos</b>	13
5.3.1.	<b>Antecedentes/anamnesis</b>	13
5.3.2.	<b>Exploración física</b>	13
5.3.3.	<b>Estudio analítico de rutina</b>	13
5.4.	<b>Progresión de la enfermedad</b>	14
6.	<b>Establecimiento del diagnóstico y marcadores secundarios</b>	15
6.1.	<b>Evaluaciones bioquímicas</b>	15
6.2.	<b>Marcadores bioquímicos</b>	16
6.3.	<b>Análisis de mutaciones</b>	17
7.	<b>Dominios de la enfermedad</b>	17
7.1.	<b>Huesos</b>	17
7.1.1.	<b>Síntomas óseos</b>	17
7.1.2.	<b>Signos óseos</b>	19
7.1.3.	<b>Técnicas de obtención de imágenes óseas</b>	22
7.2.	<b>Cambios viscerales</b>	23
7.3.	<b>Anomalías hematológicas</b>	25
7.4.	<b>Manifestaciones pulmonares</b>	26
7.5.	<b>Sistema nervioso</b>	27
7.6.	<b>Cambios cardiovasculares</b>	29
7.7.	<b>Riñones</b>	29
7.8.	<b>Ojos</b>	30
7.9.	<b>Ganglios linfáticos</b>	30
7.10.	<b>Hipermetabolismo</b>	30
7.11.	<b>Gammopatías y neoplasias malignas</b>	31
7.12.	<b>Calidad de vida</b>	32
7.13.	<b>Mortalidad</b>	33
8.	<b>Conclusiones principales acerca de la Enfermedad de Gaucher</b>	34

# Índice

## Cerezyme® en la Enfermedad de Gaucher

9.	Introducción	38
10.	Justificación	38
11.	Estado de autorización de Cerezyme®	39
12.	Descripción de Cerezyme®	39
12.1.	Características enzimáticas	39
12.2.	Cómo se produce Cerezyme®	40
12.3.	Cómo se suministra Cerezyme®	41
13.	Estudios de farmacología clínica con Cerezyme®	42
13.1.	Farmacodinámica	43
13.2.	Farmacocinética	43
14.	Estudios clínicos históricos en seres humanos	44
15.	Ensayo pivotal con Ceredase™	44
16.	Estudios clínicos con Cerezyme®	46
16.1.	Estudios pivotal y de extensión de fase 3 con Cerezyme®	46
16.2.	Resultados	47
17.	Más evidencia clínica	48
18.	Visión general de la eficacia clínica más allá de los ensayos clínicos	53
18.1.	General	53
18.2.	Datos y análisis del Registro de Gaucher	53
18.2.1.	Registro de Gaucher	53
18.2.2.	Recomendaciones mínimas para la monitorización	54
18.2.3.	Análisis de los datos del Registro de Gaucher	54
19.	Modelo de tratamiento de la Enfermedad de Gaucher	59
19.1.	Introducción	59
19.2.	Evaluación inicial del paciente	60
19.3.	Objetivos terapéuticos	61
19.3.1.	Hematológicos	63
19.3.2.	Viscerales	63
19.3.3.	Óseo	63
19.3.4.	Pediátricos	64
19.3.5.	Embarazo y lactancia	65
19.3.6.	Otras manifestaciones de la enfermedad	65
19.3.7.	Biomarcadores	66
19.4.	Determinación de la dosis individualizada de Cerezyme®	66
19.4.1.	Niños con Enfermedad de Gaucher	66
19.4.2.	Pacientes adultos con Enfermedad de Gaucher	68
19.5.	Monitorización de las manifestaciones generales	68
19.6.	Alternativa a las dosis de Cerezyme® (y Ceredase™) estudiadas	69
19.7.	Conveniencia en la dosificación	69
19.8.	Enfermedad de Gaucher neuronopática	70
19.8.1.	Tratamiento con Cerezyme® y síntomas neurológicos	70
19.8.2.	Recomendaciones para el tratamiento del tipo 3	71
19.8.3.	Subregistro de Respuestas Neurológicas	71
19.9.	Monitorización de la seguridad a largo plazo	71
20.	Conclusiones	72

# Índice

## Apéndices

Apéndice A:	
Guía para la reconstitución y dilución de Cerezyme®	74
Apéndice B:	
Algoritmo de diagnóstico de Enfermedad de Gaucher en pacientes sin ascendencia de etnia Asquenazí	77

<b>Abreviaturas</b>	<b>77</b>
---------------------	-----------

<b>Bibliografía</b>	<b>78</b>
---------------------	-----------

<b>Agradecimientos</b>	<b>85</b>
------------------------	-----------



# Enfermedad de Gaucher

## Monografía

# Enfermedad de Gaucher

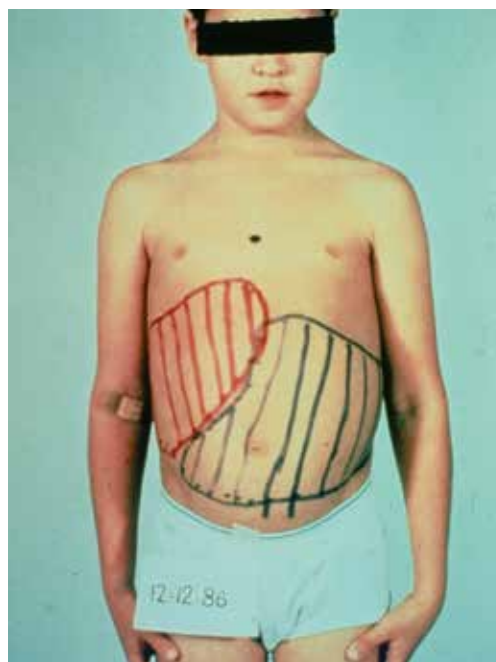
## 1. Introducción

La Enfermedad de Gaucher es el trastorno por deficiencia enzimática más frecuente del grupo de aproximadamente 50 enfermedades de depósito lisosomal (EDL) hereditarias.<sup>1</sup> Su causa subyacente es una deficiencia de glucocerebrosidasa ( $\beta$ -glucosidasa ácida, EC 3.2.1.45), una hidrolasa lisosómica involucrada en la degradación secuencial de glucoesfingolípidos complejos. Clínicamente, la presentación "de manual" (Figura 1) de la Enfermedad de Gaucher, visceromegalia masiva y destacadas anomalías hematológicas y óseas, se describió por primera vez en 1882. En la actualidad, es poco probable que se presenten ante el médico pacientes con unos síntomas tan característicos de Enfermedad de Gaucher.

**En la mayoría de los pacientes, la Enfermedad de Gaucher se manifiesta durante la infancia, por ejemplo, con tendencia a experimentar hematomas y hemorragias, fatiga, dolor óseo, o, lo que es más probable, una combinación de estos síntomas.**

Es probable que la primera consulta médica se produzca cuando los síntomas sean aún más sutiles y, en particular, la combinación de ciertos síntomas debe poner sobre aviso al médico. En la mayoría de los pacientes, esta enfermedad se manifiesta durante la infancia, por ejemplo, con tendencia a experimentar hematomas y hemorragias, fatiga, dolor óseo, o, lo que es más probable, una combinación de estos síntomas. Puede detectarse durante una exploración física por retraso del crecimiento y atrofia muscular en la infancia, junto con cierta esplenomegalia.<sup>2</sup> De forma individual o combinada, estos síntomas afectarán a la sensación de bienestar y de salud funcional de los pacientes,<sup>3</sup> lo que puede limitar o impedir su participación en actividades educativas, laborales o de ocio. Si no se aplica tratamiento o este no es del todo adecuado, la enfermedad puede progresar hacia un estado irreversible de debilidad o de discapacidad permanente, o incluso conducir a una muerte prematura.

La información que se recoge en esta monografía tiene por objeto contribuir a alertar a los médicos sobre la posibilidad de considerar la Enfermedad de Gaucher como diagnóstico diferencial, aunque los pacientes se presentarán de manera distinta respecto a edad de manifestación, síntomas clínicos y ritmo de progresión de la enfermedad. Asimismo, esta monografía contiene un resumen de toda la información disponible acerca de Cerezyme® y de su predecesor, Ceredase™.

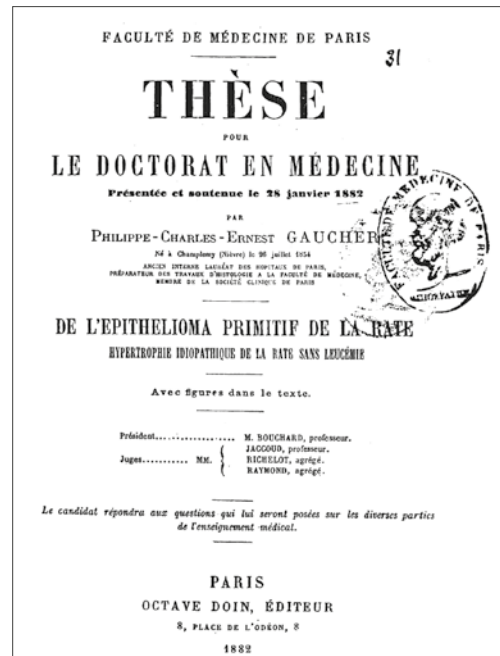


**Figura 1.** Paciente pediátrico con Enfermedad de Gaucher de tipo 1 con visceromegalia pronunciada

## 2. Hitos históricos

Históricamente, la Enfermedad de Gaucher recibe su nombre de Philippe Charles Ernest Gaucher. Cuando era estudiante de medicina, este médico francés describió en su tesis doctoral en 1882 el caso de una mujer que presentaba una gran esplenomegalia idiopática desde la infancia y que posteriormente sufrió hemorragias, anemia y complicaciones infecciosas importantes (Figura 2). Se pensó que las grandes células inusuales observadas en el bazo durante la autopsia eran células epiteliales malignas. Brill, que realizó el primer diagnóstico *premortem* de un paciente con este trastorno, comenzó a denominarlo "Enfermedad de Gaucher". Más adelante se fueron descubriendo los aspectos metabólicos y el carácter graso del material (glucocerebrósido) acumulado en esas inusuales grandes células esplénicas. Sin embargo, hasta 1965 no se averiguó cuál era el defecto metabólico subyacente, la deficiencia de glucocerebrosidasa.

Otro hito importante en la historia de la Enfermedad de Gaucher fue el descubrimiento de un mecanismo receptor de glicoproteínas en los macrófagos, publicado en 1978, que sentó las bases para el desarrollo de la terapia de sustitución enzimática dirigida selectivamente a los macrófagos. En la Tabla 1 figuran los datos históricos más importantes en relación con la Enfermedad de Gaucher y su tratamiento.



**Figura 2.** Tesis médica de Philippe Charles Ernest Gaucher donde se describió por primera vez a un paciente con esta enfermedad.

<b>1882</b>	Descripción del primer paciente con Gaucher <sup>4</sup>
<b>1905</b>	Primer diagnóstico <i>premortem</i> de Enfermedad de Gaucher <sup>5</sup>
<b>1907</b>	Reconocimiento del carácter metabólico de la Enfermedad de Gaucher <sup>6</sup>
<b>1927</b>	Descripción del primer paciente con Gaucher agudo neuronopático (tipo 2) <sup>7</sup>
<b>1934</b>	Descubrimiento del carácter graso del material acumulado <sup>8</sup>
<b>1955</b>	Descubrimiento de los lisosomas <sup>9</sup>
<b>1959</b>	Primera vez que se documenta su patrón de herencia autosómica recesiva <sup>10</sup>
<b>1959</b>	Descripción del primer paciente con Gaucher crónico neuronopático (tipo 3) <sup>11</sup>
<b>1965</b>	Publicación de la deficiencia de glucocerebrosidasa <sup>12</sup>
<b>1974</b>	Primer estudio clínico con glucocerebrosidasa purificada en seres humanos <sup>13</sup>
<b>1978</b>	Publicación del mecanismo de los receptores de glicoproteínas de los macrófagos <sup>14</sup>
<b>1984</b>	Genzyme comienza un estudio clínico sobre la alglucerasa
<b>1985</b>	Publicación del gen que codifica la glucocerebrosidasa y de las primeras mutaciones genéticas <sup>15</sup>
<b>1991</b>	La FDA aprueba en EE. UU. la alglucerasa de origen placentario Ceredase™
<b>1994</b>	Se aprueba Ceredase™ en los primeros países de la UE
<b>1994</b>	La FDA aprueba la imiglucerasa recombinante (Cerezyme®) en EE. UU.
<b>1997</b>	La EMEA aprueba Cerezyme® en Europa

**Tabla 1.** Hitos históricos



### 3. Epidemiología y genética

La Enfermedad de Gaucher es un trastorno panétnico que se hereda de forma autosómica recesiva. Las estimaciones de la incidencia y prevalencia de la Enfermedad de Gaucher no neuronopática (tipo 1) varían considerablemente.<sup>16,17</sup> Ciertas poblaciones exhiben una mayor tasa de prevalencia, como por ejemplo, la población judía Asquenazí, donde se calcula una prevalencia entre 1:400-1:2.500.<sup>18-20</sup> Sin embargo, en esta población en particular, una parte considerable de los portadores homocigóticos de la mutación más frecuente N370S (mutación "missense") tienen "predisposición" a padecer la Enfermedad de Gaucher, pero no muestran síntomas clínicamente manifiestos, o no lo hacen hasta que son ancianos.<sup>16</sup> En poblaciones de Europa Occidental o de ascendencia europea occidental, se han descrito tasas de prevalencia de Enfermedad de Gaucher sintomática al nacer entre 1:57.000 y 1:111.000, lo que se traduciría en unas tasas de prevalencia en la población general en torno a 1 por cada 100.000.<sup>1,21,22</sup>

Las variantes de la Enfermedad de Gaucher con afectación primaria del sistema nervioso central, es decir, la forma neuronopática aguda (tipo 2) y la forma neuronopática crónica (tipo 3), se dan con menos frecuencia.<sup>17</sup> En la mayoría de los países, solo el 5-10% de los pacientes con Gaucher prevalente descritos presenta rasgos neuronopáticos. Se ha documentado una prevalencia relativamente alta de Enfermedad de Gaucher con afectación neurológica entre poblaciones del norte de Suecia,<sup>23</sup> en Polonia<sup>24</sup> y en la población árabe de Yenín.<sup>25</sup>

Las mutaciones en el gen que codifica la glucocerebrosidasa representan un espectro de mutaciones "missense", "non-sense", de "splicing", de delección y de inserción.<sup>26</sup> La mayoría de ellas son mutaciones raras o privadas, pero cuatro poseen una frecuencia significativa, a saber, N370S, L444P, IVS2+1 y 84GG.

La frecuencia de mutaciones específicas varía en cada población, y se ha postulado que estas diferencias pueden deberse al efecto fundador.<sup>27</sup> En las poblaciones de judíos Asquenazí, el conjunto de las mutaciones N370S, L444P, IVS2 y 84GG representa el 89-95% de los alelos mutantes, mientras que en las poblaciones no judías este porcentaje es inferior al 75%.<sup>28-30</sup>

Se han llevado a cabo estudios sobre mutaciones en países europeos que muestran que fuera de la comunidad judía Asquenazí, se observa una elevada diversidad molecular.<sup>31-37</sup> La frecuencia de la mutación N370S oscila aparentemente en función del país, p. ej., es de un 63% en la población portuguesa, un 50% en la rumana e incluso menor en las poblaciones de pacientes no judíos de Alemania (36%) y Turquía (35%). En Polonia, la mutación L444P es la más prevalente de las identificadas, seguida por la N370S.<sup>24</sup> Entre los pacientes japoneses con Gaucher, la mutación N370S está ausente, pero la L444P y la F213I son relativamente habituales.

## 4. Fisiopatología

La Enfermedad de Gaucher está causada por la ausencia o mal funcionamiento de la enzima glucocerebrosidasa. La glucocerebrosidasa (o  $\beta$ -glucosidasa ácida) está formada por 497 aminoácidos y se encuentra en los lisosomas de todos los tejidos, lo cual explica en parte el carácter multiorgánico de la enfermedad. Recientemente se ha perfilado radiográficamente la estructura fina de la glucocerebrosidasa (Figura 3).<sup>38</sup>

Esta enzima descompone el glucocerebrósido (también conocido como glucosilceramida), un intermediario metabólico en la degradación de glucoesfingolípidos complejos, en glucosa y ceramida (Figura 4).

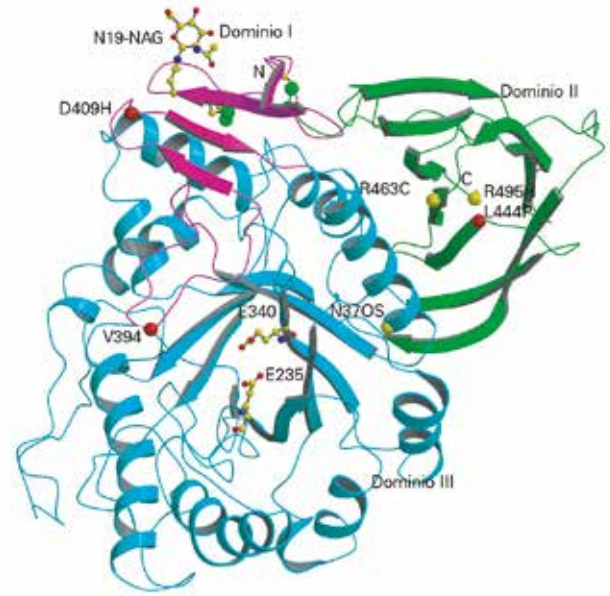
### Procesamiento del glucocerebrósido con Cerezyme®

Cuando se descomponen los eritrocitos y los leucocitos senescentes, cuyo ciclo vital es de 20-30 días, normalmente se reutilizan la mayoría de sus elementos constituyentes. La renovación de las membranas de estas células sanguíneas, que representan la fuente principal de glucocerebrósido, se produce en los lisosomas de las células de la estirpe de los macrófagos.<sup>39,40</sup>

En individuos con la Enfermedad de Gaucher, la descomposición del glucocerebrósido es insuficiente, lo que conduce a una acumulación de grandes cantidades de este sustrato dentro de los lisosomas de los macrófagos, especialmente en los tejidos del sistema reticuloendotelial.

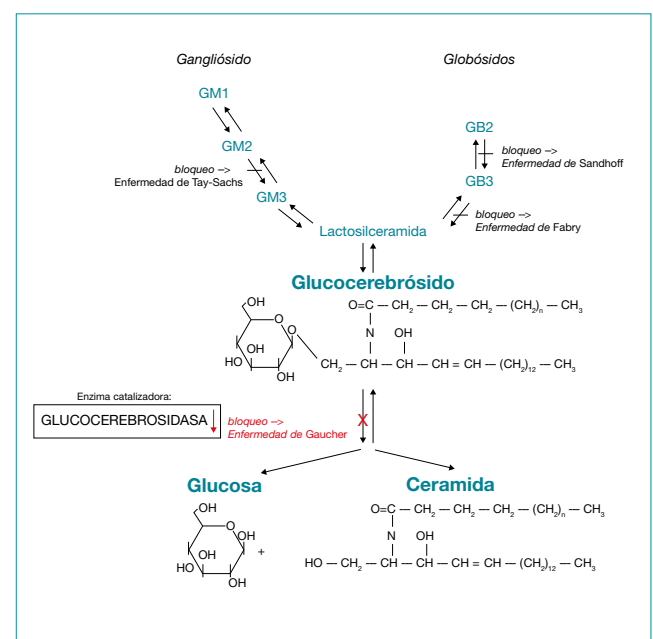
Estos macrófagos cargados de lípidos pueden presentar una forma típica, y se les denomina "células de Gaucher" (Figura 5). Pueden estar repartidos por todo el cuerpo en la Enfermedad de Gaucher, en cualquier lugar donde se encuentren normalmente macrófagos.

Sin embargo, las mayores cantidades se encuentran, entre otros lugares, en el bazo, en los sinusoides del hígado, en la médula ósea (aspirado) y en el parénquima de los ganglios linfáticos. Las células de Gaucher están muy agrandadas con respecto a los macrófagos normales, son muy longevas y posiblemente inmortales.<sup>40</sup>



Reproducido con permiso de Macmillan Publishers Ltd: EMBO Reports. Dvir H, *et al.* X-ray structure of human acid- $\beta$ -glucosidase, the defective enzyme in Gaucher disease 2003;4(7):704-9, copyright 2003.

**Figura 3.** La estructura fina obtenida por rayos X de la glucocerebrosidasa



**Figura 4.** Vía metabólica del glucocerebrósido

Su elevado número y su gran tamaño contribuyen al “agrandamiento mecánico”, p. ej., del bazo y del hígado, y se cree que la masa ingente de estas células metabólicamente activas es también responsable del alto índice metabólico observado en los pacientes en los que ha progresado la Enfermedad de Gaucher.

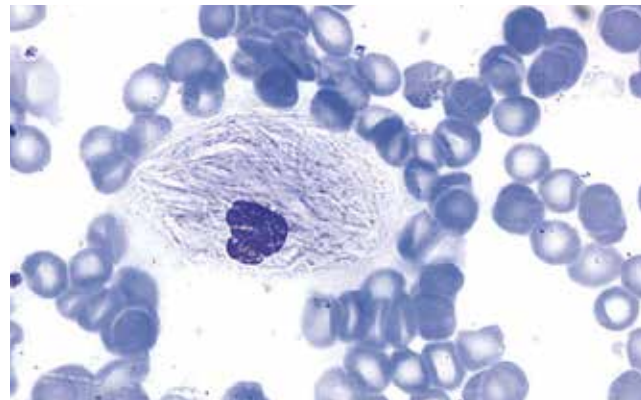
Las células de Gaucher pueden estimular la liberación de citocinas (pro-) inflamatorias, como las interleucinas (IL-1, IL-6, IL-10), el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF).<sup>41</sup> También pueden verse atraídos macrófagos activados, lo que induce una respuesta inflamatoria crónica de grado bajo.<sup>42</sup>

A su vez, los daños secundarios producidos en las células, los tejidos y los órganos de todo el cuerpo pueden desembocar en pérdidas funcionales potencialmente irreversibles.<sup>42-45</sup>

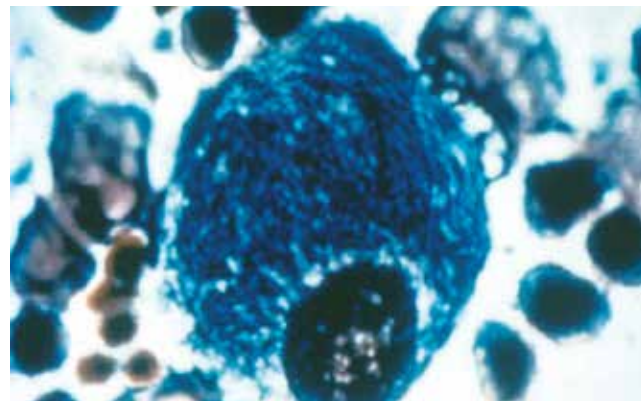
Se cree que la IL-6 está vinculada con la estimulación de la reabsorción ósea, con alteraciones de la formación ósea y con la aparición de osteopenia u osteoporosis, signos óseos observados con frecuencia en los individuos con Enfermedad de Gaucher. La IL-10 tal vez contribuya al empeoramiento de la enfermedad al inhibir la actividad secretora y de mineralización de los osteoblastos. Asimismo, se ha propuesto que la IL-6 desempeña un papel importante en la respuesta persistente de la fase aguda y en el aumento del riesgo de las anomalías inmunoglobulínicas y las neoplasias malignas hematológicas en los pacientes con Enfermedad de Gaucher.<sup>44</sup>

No se conoce bien la fisiopatología de la afectación del sistema nervioso central en las formas neuronopáticas de la Enfermedad de Gaucher.<sup>46</sup> Existe la teoría de que el trastorno neurológico se debe al transporte y acumulación del glucocerebrósido circulante en el cerebro.<sup>47</sup>

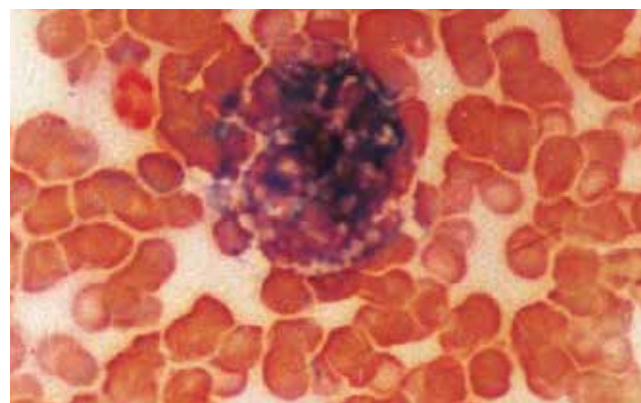
Otra posibilidad sería la presencia de otro glucolípido catabolizado por la  $\beta$ -glucosidasa, la glicosilesfingosina (el análogo desacilado de la glucosilceramida), presente en concentraciones muy inferiores (<1% del glucocerebrósido), pero que constituye una potente neurotoxina.<sup>48,49</sup>



Tinción de Pappenheimer



Tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS)



Tinción de Perl

**Figura 5.** Diversos aspectos visuales de las células de Gaucher al microscopio

## 5. Presentación clínica

### 5.1. Enfermedad heterogénea y correlaciones genotipo-fenotipo

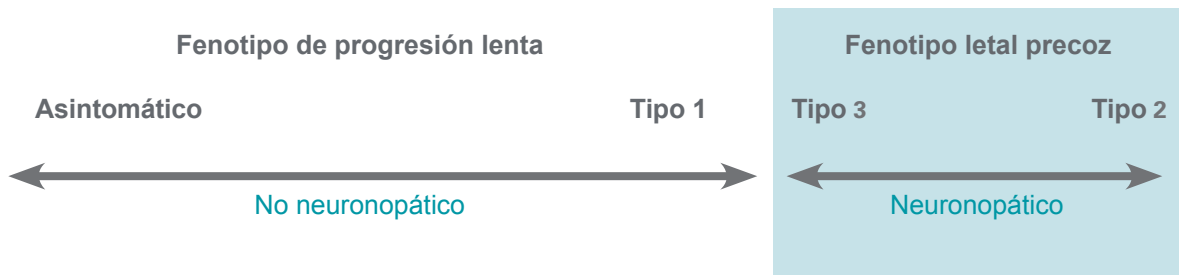


Figura 6. Espectro fenotípico de la Enfermedad de Gaucher

Inicialmente, en 1962, se publicó una subdivisión clínica de la Enfermedad de Gaucher con arreglo a las características clínicas basada en la presencia o ausencia de signos neurológicos y el ritmo de progresión de estos.<sup>50</sup> La clasificación se dividió en: tipo 1, no neuronopático; tipo 2, neuronopático, infantil; y tipo 3, neuronopático, juvenil y del adulto. Esta subdivisión ha evolucionado hacia la más reciente propuesta por el Grupo de Trabajo de Enfermedad de Gaucher Neuronopática del Grupo de Trabajo Europeo sobre la Enfermedad de Gaucher: tipo 1, no neuronopático; tipo 2, neuronopático agudo; y tipo 3, neuronopático crónico.<sup>51</sup>

Sin embargo, cada vez está más claro que los fenotipos de la Enfermedad de Gaucher representan un continuo que oscila desde un fenotipo con escasos signos o manifestaciones analíticas, hasta la variante congénita más severa de la enfermedad (Figura 6).<sup>23</sup> La expresión clínica puede variar considerablemente, sobre todo en el tipo 1 (no neuronopático) (Figura 7). Por una parte, puede que los pacientes no acudan al médico; se cree que los portadores homocigóticos de la mutación N370S están sobrerrepresentados aquí. Otras personas, como por ejemplo, los pacientes portadores al menos de una mutación "non-sense", pueden desarrollar deformidades óseas incapacitantes severas con gran visceromegalia. Pacientes portadores exactamente de las mismas mutaciones genéticas, como los pertenecientes a un mismo árbol genealógico<sup>52</sup> o incluso los gemelos,<sup>53</sup> pueden mostrar amplias variaciones en cuanto a manifestaciones (intrafamiliares) de la enfermedad en un momento dado. Esto refuerza la teoría de que existen factores ajenos al genotipo, como factores epigenéticos o ambientales, que contribuyen a la expresión fenotípica.



Paciente infantil con Enfermedad de Gaucher de tipo 1 que presenta síntomas precoces significativos

Paciente adulto con Enfermedad de Gaucher de tipo 1 que presenta síntomas mínimos

Figura 7. Expresión clínica de dos pacientes tipo 1



Los intentos de establecer correlaciones entre genotipos y presentación clínica han permitido extraer algunas conclusiones más o menos exactas. La primera es que la presencia de al menos una copia de la mutación con cambio de sentido N370S está asociada a enfermedad no neuronopática (de tipo 1) y descarta la afectación neuronopática. En segundo lugar, la homocigosis en L444P generalmente pronostica enfermedad neuronopática crónica (tipo 3).

La homocigosis para la mutación N370S no debe interpretarse como forma leve de la enfermedad, como se había hecho en el pasado. Aunque la gran mayoría de los pacientes con Gaucher a los que se identifica como dobles portadores de la mutación N370S pueden verse afectados levemente al principio o estar asintomáticos,<sup>54,55</sup> este genotipo es, de hecho, el que más variaciones muestra en cuanto a expresión clínica. También puede que sea el genotipo que provoque con más frecuencia retrasos en el diagnóstico.<sup>56</sup> La variabilidad fenotípica es también notable entre los pacientes homocigóticos para la mutación L444P (enfermedad neuronopática crónica) de zonas geográficas relativamente aisladas, como la región de Norrbotten, en Suecia, donde se ha encontrado un amplio espectro de presentaciones.<sup>57,58</sup>

## 5.2. Sospecha clínica de diagnóstico y retraso en el diagnóstico

Dada su diversidad fenotípica, puede resultar difícil sospechar clínicamente el diagnóstico. En general, en un caso de Gaucher de debut precoz con algunos síntomas y signos generales, es probable que el facultativo consultado sospeche inicialmente de algún trastorno común no grave como una infección vírica. Sin embargo, al repetir los controles deberían aparecer anomalías reiteradas que tal vez despierten sospechas de un trastorno más grave, que requiera un estudio diagnóstico más detallado. La detección de esplenomegalia en la exploración física puede desencadenar un estudio (hematológico) preliminar más profundo. No obstante, al principio este hallazgo conduce con frecuencia a otro diagnóstico. Bastantes pacientes declaran haberseles diagnosticado "leucemia" en algún momento. Dolores óseos más crónicos y fluctuantes que pueden empeorar con el ejercicio suelen desestimarse como "dolores de crecimiento" sin que se profundice específicamente en el diagnóstico precoz. Las crisis óseas, episodios de dolor intenso de aparición brusca, a menudo con inflamación local y dolor a la palpación, con o sin fiebre sistémica, pueden dar lugar al diagnóstico de "enfermedad de Perthes", especialmente cuando es en la cadera donde aparece la osteonecrosis.

### Dada su diversidad fenotípica, puede resultar difícil sospechar clínicamente el diagnóstico.

No es raro que transcurra un periodo significativo entre la aparición inicial de los síntomas y el diagnóstico, que se ha descrito puede ser de unos 13 años según una encuesta de 2004 entre pacientes escandinavos.<sup>56,59,60</sup> Los patrones en cuanto a la práctica médica indican que, tras una primera consulta al médico (generalmente un médico de cabecera o un pediatra), los pacientes con Enfermedad de Gaucher van pasando por otros tipos de profesionales sanitarios y especialistas hasta que se les diagnostica correctamente. La mayor parte de los diagnósticos iniciales oscilan desde las clasificaciones típicas, como dolor de crecimiento, fractura accidental o epistaxis recurrente por trastornos de la coagulación sin especificar, hasta esplenomegalia, linfoma o enfermedad de Legg-Calvé-Perthes.<sup>56,61</sup>

Los datos del Registro de Gaucher para Europa Occidental muestran que solo poco más de la mitad de los pacientes inscritos habían recibido un diagnóstico exacto antes de cumplir los dieciséis años (Tabla 2), lo que indica que la Enfermedad de Gaucher debe considerarse en realidad como una enfermedad que comienza en la infancia.<sup>62</sup> Una encuesta de 2004 entre pacientes escandinavos señala que incluso entre los pacientes diagnosticados en la edad adulta (80% del grupo), los síntomas y los signos comenzaron claramente durante la infancia.<sup>60</sup>

Edad en el diagnóstico	Porcentaje (%)
0 - < 10 años	42
10 - < 16 años	11
16 - < 35 años	30
35 - < 65 años	17
> 65 años	1

**Tabla 2.** Análisis del Registro de Gaucher sobre la edad en el momento del diagnóstico en la población de Europa Occidental con Gaucher



## 5.3. Síntomas clínicos

### 5.3.1. Antecedentes/anamnesis

Los resultados de un estudio reciente entre 77 pacientes estadounidenses con Gaucher de tipo 1 ilustran la disparidad de síntomas clínicos en el momento de aparecer la enfermedad.<sup>59</sup> De los pacientes participantes, cuando se les preguntó, el 30% declararon como primeros síntomas dolor óseo o articular, o fracturas óseas, el 48% tendencia a experimentar hematomas o hemorragias, el 33% fatiga y el 15% retraso del crecimiento. En el 44% de los pacientes, el síntoma inicial descrito fue la distensión abdominal. Los pacientes escandinavos tipo 1 a los que se les formularon preguntas abiertas sobre sus antecedentes, indicaron también que los síntomas precoces mencionados (dolor de crecimiento, hematomas, epistaxis, fatiga, hipermenorrea desde la primera menstruación) ya se producían durante la infancia, pero además mencionaron molestias digestivas (dolor en la parte alta del abdomen, diarrea o deposiciones frecuentes) y que notaban “pinchazos” o dolor punzante en el costado al jugar o hacer ejercicio. Asimismo, algunos señalaron que dormían más o que se echaban más “siestas después de clase” que sus compañeros durante la niñez. A la mayoría de estos pacientes (80%) se les diagnosticó en la edad adulta. Los síntomas iniciales descritos con frecuencia por los pacientes con Gaucher figuran en la Tabla 3.

- **Facilidad para los hematomas y hemorragias, menorragia desde la primera menstruación**
- **Dolor óseo**
- **Retraso del crecimiento, atrofia muscular**
- **Distensión abdominal (esplenomegalia)**
- **“Pinchazos” o dolor punzante en el costado al jugar o hacer ejercicio**
- **Molestias digestivas: dolor en la parte superior del abdomen, diarrea o deposiciones frecuentes**
- **Fatiga: dormir más o echarse más “siestas después de clase”, con disminución de la resistencia**

**Tabla 3.** Síntomas iniciales frecuentes en la Enfermedad de Gaucher

### 5.3.2. Exploración física

Los pacientes con Gaucher pueden tener “aspecto delgado”, con atrofia muscular, o bajo peso para su estatura. Asimismo, las partes del cuerpo expuestas al sol pueden adoptar un color amarillo/parduzco. Se pueden observar hematomas y petequias. En la infancia, los pacientes con Gaucher pueden presentar percentiles bajos de estatura durante una serie de años, lo que puede dar lugar a un estudio más detallado. La estatura en la edad adulta no tiene por qué ser baja, pero podría alcanzarse tarde.

Una exploración física cuidadosa suele revelar esplenomegalia y quizás también cierta hepatomegalia, incluso en casos sin distensión abdominal evidente. Una visceromegalia manifiesta puede causar hernia de la pared abdominal.

En la Enfermedad de Gaucher de tipo 3 puede encontrarse un patrón anormal de movimientos oculares.

### 5.3.3. Estudio analítico de rutina

El estudio rutinario de cualquiera de los síntomas mencionados suele mostrar diversas anomalías. Sin embargo, la existencia de índices normales en diversos parámetros no descarta que exista Enfermedad de Gaucher.

Un análisis reciente de las manifestaciones y de los datos demográficos en el momento del diagnóstico realizado entre 900 niños incluidos en el Registro Internacional de la Enfermedad de Gaucher (véase la sección 18.2.1.) muestra que a la mitad (48%) de los niños se les diagnosticó antes de los 6 años de edad, al 31% entre los 6 y los 11 años, y al resto (21%) entre los 12 y los 17 años. Entre todos los grupos de edad en el momento del diagnóstico, el 50% presentaba trombocitopenia, el 40% anemia y el 81% al menos una anomalía ósea radiológica. Cuanto mayor era el niño, más significativas eran las alteraciones óseas, con manifestaciones radiológicas en el 72% de los niños menores de 6 años

y el 92% en el grupo de edad de 12 a 17 años. Se describieron dolor óseo y crisis óseas en el 27% y el 9% de los pacientes, respectivamente. El crecimiento se vio afectado en la mayoría de los niños y, en conjunto, un tercio de los niños estaban por debajo del percentil 5 en cuanto a proporción entre estatura y sexo en el momento del diagnóstico.<sup>63</sup>

<b>Anemia ligera y hemoglobina baja</b>	Una ligera anemia y un nivel bajo de hemoglobina son parámetros que aparecen en alrededor de un tercio de los pacientes con Gaucher sintomático en el momento del diagnóstico. Un frotis de sangre puede revelar eritrocitos normales o cierto grado de eritrocitos hipocrómicos microcíticos. Un estudio más exhaustivo puede hallar indicios de "ferropenia" (p. ej., ferritina sérica elevada).
<b>Trombocitopenia</b>	En más de la mitad de los casos en el momento del diagnóstico se observa trombocitopenia. Sin embargo, las cifras de plaquetas pueden ser normales, incluso en pacientes con síntomas hemorrágicos. Esto último se puede explicar por el hecho de que la mayoría -si no todos- los pacientes con Gaucher también exhiben anomalías en el funcionamiento plaquetario o deficiencias en factores de coagulación. <sup>50,51,64</sup>
<b>Leucopenia</b>	Las cifras de leucocitos pueden ser bajas (por infiltración en la médula ósea), pero no es raro que presenten niveles normales; una infección simultánea (a las cuales los pacientes con Gaucher son más susceptibles) puede elevar las cifras. La diferenciación a menudo es poco llamativa.
<b>Aumento de la velocidad de sedimentación globular</b>	La velocidad de sedimentación globular puede estar elevada.
<b>Anomalías en las pruebas funcionales hepáticas y en otros parámetros</b>	El análisis bioquímico puede mostrar ciertas anomalías en el funcionamiento hepático, como por ejemplo, aumento de la actividad plasmática de las aminotransferasas y de la $\gamma$ -glutamyl transferasa. La mayoría de los pacientes con Gaucher también presentan otras alteraciones, como elevaciones de la urea en sangre, de la fosfatasa ácida y de la ferritina.

## 5.4. Progresión de la enfermedad

Si la enfermedad se diagnostica en una etapa temprana de la vida, la evolución clínica posterior será más severa en general.<sup>65</sup> Antes se pensaba que la enfermedad progresaba en la mayoría de los pacientes durante la infancia, la adolescencia o el principio de la edad adulta, con una tendencia a la estabilización a partir de entonces, especialmente en las personas homocigóticas en N370S.<sup>66, 67</sup>

Las cohortes de pacientes estadounidenses e israelíes que se investigaron inicialmente, formadas en buena medida por judíos Asquenazí en los que se sabe que se da con mucha frecuencia el alelo N370S, parecían apuntar en ese sentido. Una serie de casos más reciente, aunque de origen estadounidense similar, indica que los pacientes homocigóticos en N370S pueden ser diagnosticados con grandes retrasos, al tiempo que exhiben manifestaciones significativas de la enfermedad solo cuando son ancianos; cabe suponer que en estos casos la progresión de la enfermedad se produjo durante la edad adulta.<sup>56</sup>

En una serie de pacientes alemanes sometidos a seguimiento durante 16 años se observó una clara progresión de la enfermedad.<sup>68</sup> En numerosos adultos se halló progresión de las alteraciones óseas. La progresión de la enfermedad en la edad adulta se confirmó también en un estudio con pacientes holandeses, incluso en algunos a quienes se les diagnosticó después de la tercera década de vida.<sup>69</sup> Así pues, la progresión evidente de la Enfermedad de Gaucher es impredecible y puede producirse a cualquier edad, tanto en individuos sin ascendencia judía Asquenazí como con ella.

## 6. Establecimiento del diagnóstico y marcadores secundarios

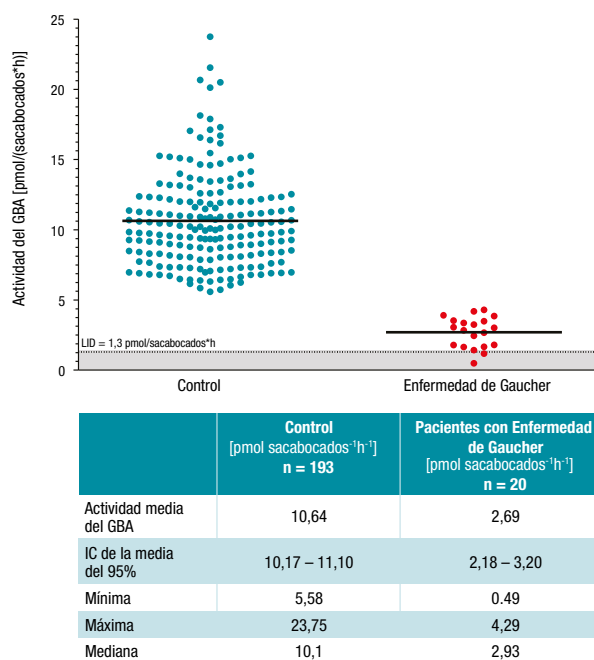
### 6.1. Evaluaciones bioquímicas

El diagnóstico de Enfermedad de Gaucher se confirma al detectarse una actividad deficiente de la glucocerebrosidasa. Los leucocitos en sangre periférica son la muestra más utilizada para medir la actividad de la glucocerebrosidasa,<sup>70</sup> pero también se pueden usar fibroblastos cutáneos.<sup>71</sup> En general, en los pacientes con Enfermedad de Gaucher la actividad de esa enzima es de un 30% con respecto al promedio normal. En el Apéndice B figuran algunos datos prácticos en relación con las pruebas enzimáticas. La actividad medida de la enzima no constituye un predictor fiable de la expresión clínica ni de la severidad de la enfermedad. Los leucocitos de sangre periférica de los heterocigóticos exhiben una actividad cercana al 50% del promedio normal de la enzima; sin embargo, existe una coincidencia considerable entre la actividad de la enzima medida en heterocigóticos y el intervalo normal.<sup>72</sup>

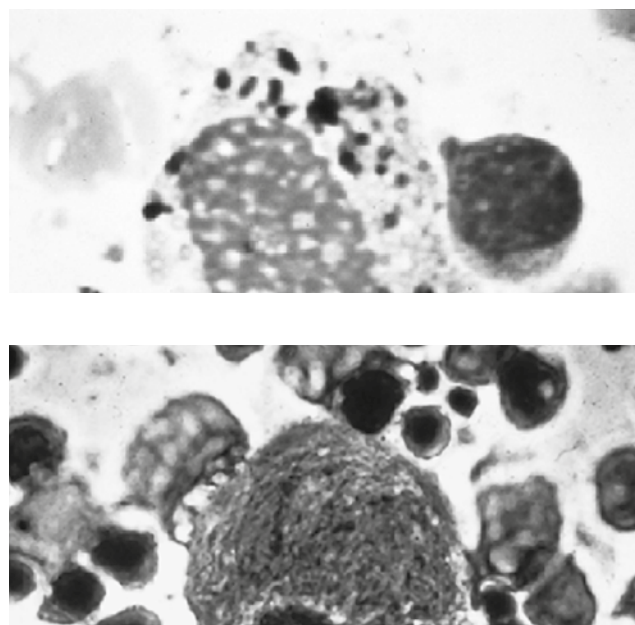
Se puede utilizar un análisis mediante gota de sangre seca (DBS) sobre un papel de filtro para detectar la Enfermedad de Gaucher.<sup>73</sup> Se ha visto que dicho análisis es lo suficientemente sensible como para diferenciar a los pacientes con Enfermedad de Gaucher de una población de referencia normal, y puede ser adecuado para programas de detección neonatal y en poblaciones de riesgo elevado (Figura 8).<sup>74</sup>

Se ha propuesto que la combinación de mutaciones parcialmente funcionales y no funcionales puede generar diversos niveles de actividad residual de la glucocerebrosidasa,<sup>75</sup> lo que daría lugar a los distintos fenotipos clínicos. Los estudios sobre la actividad de esta enzima en fibroblastos con la mutación N370S han revelado que la velocidad de catalización de la glucocerebrosidasa es entre 10 y 20 veces menor, pero es tan estable como la enzima natural. La velocidad de catalización de la proteína L444P es 50 veces menor y es una enzima inestable. Las mutaciones "non-sense" no dan lugar a la producción de ninguna proteína.<sup>76</sup>

En algunos pacientes se puede sospechar el diagnóstico correcto por primera vez tras obtenerse un aspirado de médula ósea para la evaluación de una



**Figura 8.** Comparación entre las muestras de 193 sujetos de referencia normales y 20 pacientes con Enfermedad de Gaucher



**Figura 9.** Imágenes por microscopio electrónico de un macrófago de tejido normal (arriba) y un macrófago congestionado de lípidos ("célula de Gaucher") (abajo). La célula de Gaucher muestra un citoplasma con aspecto fibrilar de "seda arrugada" y un núcleo situado excéntricamente (ácido peryódico de Schiff)



anemia crónica, una trombocitopenia o una esplenomegalia en el que aparecen células de Gaucher. Estas células adoptan un aspecto característico, con un citoplasma distendido granular o fibrilar como un “papel de seda arrugado” o “seda arrugada” al aplicar tinción con PAS (ácido peryódico de Schiff), debido a que el citoplasma lisosómico se llena de fibrillas y de depósitos de glucocerebrósido “en forma de cordón” (Figura 9).<sup>72</sup>

Cabe destacar que se ha abandonado el estudio morfológico de la médula ósea como prueba diagnóstica definitiva de confirmación. Esto se debe por un lado al carácter invasivo del procedimiento y, por otro, a que en los pacientes con neoplasias hematológicas malignas, como leucemia o enfermedad de Hodgkin, se puede diagnosticar erróneamente Enfermedad de Gaucher.<sup>77</sup> Dichas neoplasias malignas están asociadas a una elevada rotación celular, y la médula ósea puede presentar “células pseudo-Gaucher” microscópicamente idénticas a las células de Gaucher cargadas de lípidos, al menos cuando se utilizan ciertas técnicas de tinción. Un análisis enzimático proporciona un diagnóstico de confirmación definitivo prácticamente en todos los casos.

## 6.2. Marcadores bioquímicos

En los pacientes con Gaucher se detectan ciertos biomarcadores de la enfermedad, anomalías bioquímicas correlacionadas con la afectación ósea o visceral, que han demostrado su utilidad (con limitaciones) para vigilar la progresión de la enfermedad y la eficacia terapéutica. Entre estos marcadores se encuentran la quitotriosidasa, la  $\beta$ -hexosaminidasa, la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y la fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP).<sup>78</sup>

Se cree que los macrófagos cargados de lípidos presentan una hipersecreción de quitotriosidasa, una quitinasa, y sus niveles en plasma se ven incrementados enormemente en los pacientes sintomáticos. Se ha visto que este parámetro refleja la carga total de “células de Gaucher” presentes en el organismo.<sup>78</sup> Sin embargo, su utilidad y sensibilidad como marcador indirecto de la actividad de la enfermedad disminuyen por el hecho de que entre un 5% y un 6% de los individuos de la población general carece por completo de actividad quitotriosidasa, debido a que son portadores de un alelo anulador en su gen de la quitotriosidasa.<sup>79</sup> En la actualidad, aunque la medición de la actividad quitotriosidasa en Europa está restringida a laboratorios especializados, parece ser el biomarcador más utilizado para vigilar la actividad de la Enfermedad de Gaucher. La comparación entre los resultados de las pruebas de estos laboratorios se dificulta debido a que utilizan tests diferentes.

Los niveles séricos de TRAP no prostática, y más específicamente de isoenzima 5b, también están elevados en los pacientes con Enfermedad de Gaucher.<sup>78</sup> Lo más probable parece ser que la TRAP plasmática en esta enfermedad provenga de las células de Gaucher y de sus precursores en diversos lugares del organismo. Dado el origen complejo de la TRAP plasmática, su papel para la vigilancia de la enfermedad sigue siendo difícil de comprender,<sup>41</sup> y su uso en la práctica es limitado.

La ECA, una enzima vasoconstrictora, puede sintetizarse activamente en las células de Gaucher y se ha utilizado como biomarcador plasmático. Aunque la actividad de la ECA está elevada generalmente en los pacientes con Enfermedad de Gaucher sin tratar, existe una variabilidad y coincidencia significativa con la población normal de referencia. Otros biomarcadores que pueden ser útiles son la proteína de membrana asociada al lisosoma (LAMP), el CD163 soluble y la quimiocina CCL18/PARC;<sup>80,81</sup> en este momento se están investigando sus aplicaciones para la práctica clínica. La utilidad de la transcobalamina y de la ferritina (se ha visto que ambas aparecen elevadas en los pacientes con Gaucher) como marcadores de células de almacenamiento sigue sin estar clara.<sup>41</sup>

En la actualidad, la resonancia magnética y la densitometría por radioabsorciometría de doble energía son las técnicas recomendadas para vigilar la afectación ósea en la Enfermedad de Gaucher (véase el capítulo 6); sin embargo, no en todos los países resulta sencillo acceder a ellas. Se ha observado recientemente que el biomarcador plasmático proteína inflamatoria de los macrófagos 1 $\beta$  (MIP-1 $\beta$ ) se halla elevado en los sujetos con Gaucher con respecto a los normales de referencia. Asimismo, la actividad ósea de la enfermedad parece estar asociada a niveles elevados de MIP1- $\beta$ . Las investigaciones en torno a este nuevo biomarcador contribuirán a aclarar el papel de la MIP1- $\beta$  en la vigilancia de la afectación ósea y su posible intervención en la fisiopatología de los trastornos óseos en los pacientes con Gaucher.<sup>82</sup>



### 6.3. Análisis de mutaciones

El gen que codifica la glucocerebrosidasa se ha clonado, localizado en la región 1q2.1 y secuenciado.<sup>15,83,84</sup> Gracias a una búsqueda exhaustiva, en la actualidad se han hallado más de 300 mutaciones diferentes (con y sin cambio de sentido, de unión de empalme, de delección y de inserción) en el gen de la glucocerebrosidasa humana.<sup>30</sup> La detección de un número tan elevado de mutaciones ha requerido el uso de diversas estrategias, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la secuenciación génica completa. También existe un número significativo de mutaciones en el pseudogén de la glucocerebrosidasa que está estrechamente relacionado con el gen funcional y solo se encuentra en seres humanos. Se transcribe, pero no produce proteína funcional.

La deficiencia de una proteína activadora (saposina C), que se une a la glucocerebrosidasa y facilita así la hidrólisis de las glucosilceramidas, también provoca Enfermedad de Gaucher.

En los heterocigóticos, no es del todo cierto pensar que el alelo no afectado codifica la glucocerebrosidasa humana normalmente. Después de todo, pueden no haberse identificado aún diversos factores epigenéticos próximos al gen de la glucocerebrosidasa, ni siquiera tras una genotipificación completa.

Aunque conocer el genotipo puede servir de cierta ayuda para pronosticar la severidad de la enfermedad en un caso concreto, la función más importante de la genotipificación es la relativa a la selección y el asesoramiento genético para la familia del individuo afectado. Las pruebas genéticas de los miembros de la familia (hermanos, progenitores en edad reproductiva, otros parientes en caso de consanguinidad) deben ir acompañadas de asesoramiento por parte de un consejero genético o de un genetista cualificado y bien informado antes y después de realizar las pruebas mediante técnicas validadas.

## 7. DOMINIOS DE LA ENFERMEDAD

La Tabla 4 enumera los órganos y los tejidos a los que puede afectar la Enfermedad de Gaucher. Durante muchos años, el tratamiento clínico de esta enfermedad se centraba en las manifestaciones viscerales y hematológicas. Solamente en los últimos años se han empezado a percibir debidamente el alcance, la progresión y las consecuencias clínicas de la afectación ósea en la Enfermedad de Gaucher. Ahora se sabe que las complicaciones óseas y sus consecuencias, a menudo irreversibles, suelen ser el aspecto más debilitante de la Enfermedad de Gaucher. Las anomalías óseas muestran diversas presentaciones, sintomáticas o no, en casi todos los pacientes.<sup>85</sup> El modelo de manejo terapéutico para cada área de afectación específica se examina en la sección 19.

### 7.1. Huesos

#### 7.1.1. Síntomas óseos

##### **Crisis ósea y dolor óseo**

Una crisis ósea puede ser una manifestación del proceso osteonecrótico, aunque también puede producirse sin que existan pruebas clínicas de osteonecrosis. Las crisis óseas son más prevalentes en los niños que en los adultos, pero pueden darse por primera vez entre la tercera y la séptima décadas de vida.<sup>72</sup> Una crisis ósea se presenta como un episodio de dolor óseo intenso que aparece de repente (supuestamente debido a un edema), a menudo acompañado -poco después de la aparición del dolor - por malestar generalizado con fiebre alta, escalofríos, cifra elevada de leucocitos y aumento de la velocidad de sedimentación globular. Localmente puede existir inflamación y dolor a la palpación en los tejidos blandos. Estos episodios agudos de crisis óseas enormemente dolorosas pueden ser difíciles de abordar con analgésicos normales, y pueden durar días o incluso varias semanas.<sup>86</sup>

<b>Óseo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltración de la médula ósea</li> <li>• Osteopenia</li> <li>• Fallo de la remodelación ósea (deformidad en matraz de Erlenmeyer)</li> <li>• Osteonecrosis</li> <li>• Osteólisis, osteosclerosis</li> <li>• Dolor óseo crónico o crisis óseas agudas (con fiebre elevada, escalofríos, leucocitosis, aumento de la VSG)</li> <li>• Fractura ósea (espontánea)</li> <li>• Retraso del crecimiento esquelético</li> </ul>
<b>Vísceras</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esplenomegalia</li> <li>• Hepatomegalia (puede progresar hacia cirrosis, hipertensión portal, ascitis, varices esofágicas)</li> <li>• Colelitiasis (aumento del riesgo)</li> <li>• Dolor abdominal, saciedad precoz, sensación de plenitud, diarrea frecuente</li> </ul>
<b>Hematológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia: palidez, fatiga, disnea de esfuerzo, palpitaciones, necesidad de transfusiones de sangre con regularidad</li> <li>• Trombocitopenia, anomalías funcionales plaquetarias: hemorragias espontáneas o problemas hemostáticos tras un traumatismo o intervención quirúrgica, hemorragia puerperal, menstruación abundante</li> <li>• Leucopenia: mayor riesgo de infección</li> </ul>
<b>Pulmones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumopatía intersticial/restrictiva con anomalías en las pruebas funcionales pulmonares</li> <li>• Disnea (de esfuerzo), taquipnea, tos, infecciones respiratorias recurrentes</li> <li>• Hipertensión pulmonar con disnea de esfuerzo o en reposo, síncope, cianosis, acropaquia</li> <li>• Síndrome hepatopulmonar</li> </ul>
<b>SNC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Por definición, no se producen síntomas en el SNC en la Enfermedad de Gaucher no neuronopática (tipo 1)</li> <li>• En cuanto a los síntomas de los tipos 2 y 3, véase la sección 7.5</li> </ul>
<b>Piel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Decoloración amarillento-parduzca</li> <li>• Hematomas, petequias</li> </ul>
<b>Corazón</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas ocasionados por miocardiopatía restrictiva y defectos valvulares</li> </ul>
<b>Ojos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pinguécula</li> <li>• Opacidades</li> <li>• Imposibilidad de iniciar movimientos oculares rápidos (apraxia oculomotora) en la enfermedad de tipo 3</li> </ul>
<b>Sistema linfático</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfadenomegalias</li> <li>• Afectación del timo, placas de Peyer, vegetaciones, amígdalas</li> </ul>
<b>Metabólicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificultad para ganar peso, hipermetabolismo y resistencia periférica a la insulina</li> <li>• Retraso puberal</li> </ul>
<b>Neoplasias malignas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor riesgo de neoplasias, en particular de mieloma múltiple y de carcinoma hepatocelular</li> </ul>

**Tabla 4.** Espectro de signos y síntomas de la Enfermedad de Gaucher



Las crisis óseas de Gaucher se asemejan a las de la anemia drepanocítica o a las de la osteomielitis. Al realizar una gammagrafía ósea, la crisis ósea de Gaucher no muestra inicialmente zonas de hipercaptación. Durante este tipo de crisis puede apreciarse cierta reacción perióstica en una radiografía simple o con otro tipo de técnicas. El dolor y la interrupción de las actividades normales cotidianas ejercen un efecto devastador sobre la calidad de vida del paciente. Con frecuencia se recetan opiáceos para aliviar el dolor y el sufrimiento. Existen estudios que indican que tienden a producirse fracturas (de bajo impacto, patológicas) en el lugar donde se ha producido previamente una crisis ósea.<sup>87</sup>

También pueden producirse en la Enfermedad de Gaucher otros tipos de dolor óseo más crónico, con altibajos, lo que incluye dolor vago, sordo, inespecífico, o bien, intenso y localizado. Los pacientes indican que está relacionado con el uso que hagan de esa extremidad o parte del cuerpo. Es prácticamente imposible disociar el dolor óseo primario, posiblemente debido a la infiltración de la médula ósea, y el dolor secundario, por ejemplo, por lesión articular tras una fractura subcapsular.

### Retraso del crecimiento y puberal

El retraso del crecimiento esquelético es muy frecuente entre los niños con Enfermedad de Gaucher.<sup>63,88</sup> En el nacimiento y durante la infancia los percentiles puede que aún se mantengan dentro del intervalo normal, pero en algún momento durante la infancia disminuye el ritmo de crecimiento, y los niños con Gaucher pueden quedarse retrasados con respecto a sus compañeros. Pueden conservar la capacidad de alcanzar una estatura normal, como muestran los efectos del tratamiento. Además, los niños que padecen esta enfermedad también pueden alcanzar y culminar la pubertad a una edad posterior a la normal en un adolescente. Se cree que el aumento del gasto energético en reposo, unido a la anemia crónica y a la hepatoesplenomegalia, es el causante en parte de estas anomalías.<sup>89</sup>

### 7.1.2. Signos óseos

#### Infiltración de la médula ósea

La infiltración de células de Gaucher (y de otros macrófagos activados) en la médula ósea parece ser el primer paso en la etiopatología de la enfermedad ósea, con procesos secundarios que pueden dar lugar a anomalías en la estructura del propio hueso (tanto trabeculares como corticales). Dicha infiltración parece iniciarse en la espina lumbar, después en las metáfisis y diáfisis femorales y, en un estadio avanzado de la enfermedad, se extiende a las epífisis. También se pueden ver afectados otros huesos. La infiltración suele producirse bilateralmente, aunque no siempre de forma simétrica. Puede existir una variabilidad considerable entre pacientes, sobre todo con respecto a las zonas focales de infiltración medular.<sup>90</sup> Esta infiltración medular, que conduce a una reducción del contenido de grasa de la médula ósea, se visualiza mejor mediante resonancia magnética (RM), donde la señal ponderada en T1 disminuye en las zonas afectadas (Figura 10).

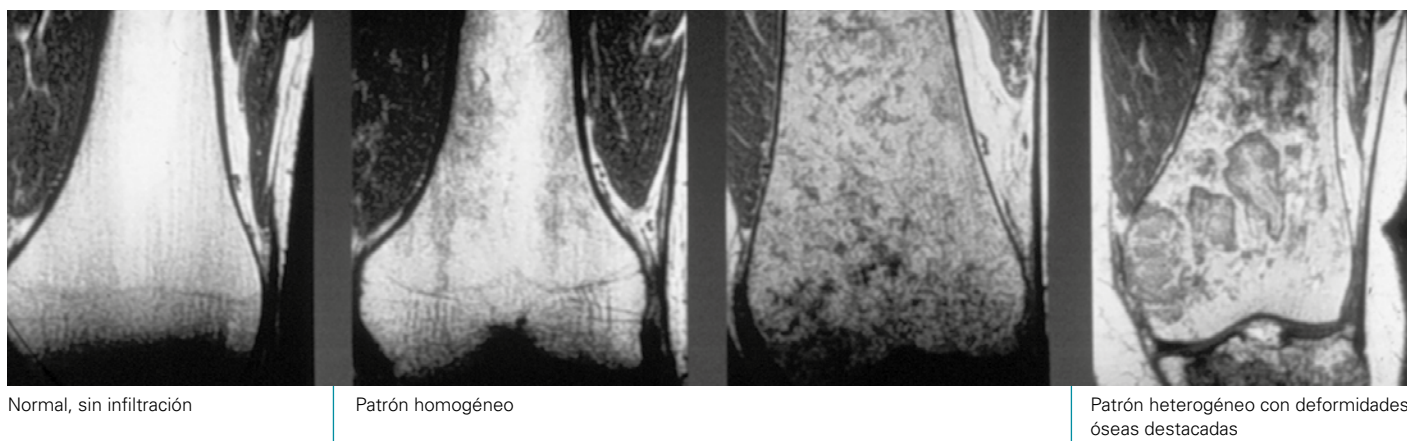


Figura 10. Patrones de infiltración de células de Gaucher en la médula ósea observados mediante RM (región distal del fémur)

Se cree que la infiltración de células de Gaucher en la médula incrementa la presión intraósea, lo que contribuye a producir isquemias e infartos. Aún no se conoce por completo la patogenia de las anomalías óseas. Sin embargo, cada vez existen más pruebas que indican que la liberación de citoquinas por parte de las células de Gaucher locales o los macrófagos circundantes activados desregula el equilibrio entre actividad osteoclástica y osteoblástica. En particular, la IL-6 y la IL-10 se hallan elevadas en el plasma de los pacientes con Enfermedad de Gaucher. Esto podría explicar las anomalías de la remodelación, como las deformidades en matraz de Erlenmeyer de los huesos largos, la pérdida de densidad mineral ósea (que afecta tanto al hueso trabecular como al cortical) y el adelgazamiento cortical y la osteosclerosis circunscrita en el hueso adyacente a la infiltración medular.<sup>42-44</sup>

Asimismo, las citoquinas pueden provocar efectos secundarios tales como edema, lo que puede incrementar aún más la presión intraósea y afectar al metabolismo óseo.

En pacientes con Gaucher se han descrito prolongaciones extraóseas o expansión medular con protrusión cortical (Figura 11).<sup>91</sup>

### Osteopenia

En casi todos los pacientes con esta enfermedad se aprecian reducciones de la densidad ósea medular y adelgazamiento cortical (Figura 12).<sup>92</sup> El hueso trabecular y el cortical pueden verse afectados de manera localizada (adyacente a los lugares de infiltración medular) o difusa.<sup>85,90</sup> La pérdida generalizada de masa ósea por disminución de la velocidad de osteosíntesis es muy frecuente, incluso en pacientes que presentan la enfermedad de forma leve, y se puede detectar mediante radioabsorciometría de doble energía (DEXA).<sup>93</sup> La osteopenia está ligada a un mayor riesgo de fracturas óseas, tanto en pacientes adultos como pediátricos.

### Fallo de remodelación ósea

Como hemos dicho, la infiltración en la médula ósea también está asociada a anomalías en la remodelación ósea, un proceso continuo de reabsorción del hueso antiguo y formación del hueso nuevo. Habitualmente, la remodelación inadecuada en la Enfermedad de Gaucher se manifiesta como deformidad en matraz de Erlenmeyer, detectable por rayos X en el extremo de los huesos largos, generalmente en la región distal del fémur y en la proximal de la tibia (Figura 13). Esta anomalía se ha descrito en un 80% de los pacientes con Gaucher sin tratamiento previo con imiglucerasa, y se puede considerar un signo relativamente prematuro y por lo general asintomático de la enfermedad.<sup>92</sup>



Figura 11. Deformidad ósea femoral

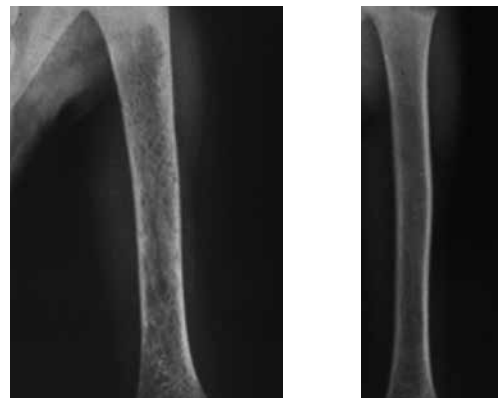


Figura 12. Radiografías de húmeros que muestran diversos grados de osteopenia: aspecto moteado y permeable



Figura 13. Radiografía del extremo distal de un fémur donde se aprecia la clásica deformidad en matraz de Erlenmeyer

Puede existir osteosclerosis como consecuencia de una remodelación anormal después del infarto óseo con depósito de calcio en el hueso. Se da en pacientes con afectación ósea severa y leve (Figura 14).<sup>94</sup>

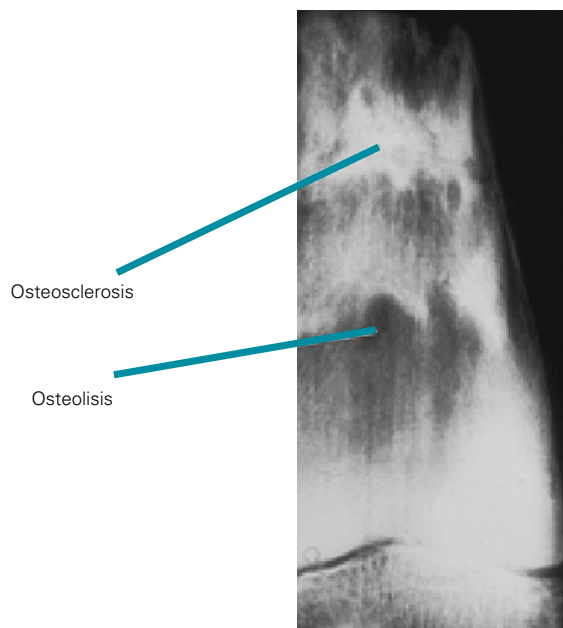
### Osteonecrosis

Al progresar, la afectación ósea puede manifestarse en forma de osteonecrosis, es decir, de muerte del tejido óseo. Existe un debate en torno a si esta necrosis es siempre consecuencia de una isquemia local.<sup>87</sup> Algunos pacientes con diagnóstico previo de "enfermedad de Perthes," es decir, necrosis avascular infantil de cadera, al final han resultado tener Enfermedad de Gaucher. La osteonecrosis medular focal suele progresar hacia fractura o aplastamiento articular y a la consiguiente osteoartritis, y con frecuencia requiere sustituir la articulación para aliviar el dolor y restaurar la movilidad. La osteonecrosis subcondral puede ir asociada a artralgia y a restricción del movimiento articular, o, en casos severos, a una destrucción articular total. La osteonecrosis suele presentarse en ambas cabezas femorales.<sup>95</sup> Sobre todo al combinarse con osteopenia, la osteonecrosis puede provocar aplastamiento de una o varias vértebras, con la consiguiente formación de gibosidad, y a compresión nerviosa o de la médula espinal. Se ha observado que la esplenectomía es un factor de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis.<sup>96</sup>

### Frecuencia de aparición de las anomalías óseas

Las frecuencias de aparición de manifestaciones óseas específicas en el momento del diagnóstico se han investigado a lo largo del tiempo en pacientes inscritos en el Registro de Gaucher del Grupo Internacional de Colaboración sobre la Enfermedad de Gaucher (ICGG) (Tabla 5).<sup>62,97</sup>

En los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Gaucher se han registrado los antecedentes declarados de síntomas óseos y las manifestaciones radiológicas en el momento del diagnóstico (definido como el momento de obtención de datos más próximo a la fecha del diagnóstico, no más de  $\pm 2$  años del momento del diagnóstico y antes del inicio de cualquier tratamiento con Cerezyme® [o Ceredase™], y excluyendo del análisis a los pacientes sin fecha de diagnóstico o en los que ésta figuraba como más de 9 meses antes de nacer). En el último análisis, en el que había 4.935 pacientes de Gaucher registrados, la media de edad de estos pacientes en el momento del diagnóstico era de 19 años.



**Figura 14.** Radiografía de fémur con lesiones osteolíticas y zonas de osteosclerosis

<b>Dolor óseo</b>	66 %
<b>Crisis ósea previa</b>	7 %
<b>Indicios radiológicos de osteopatía</b>	83 %
<b>Infiltración en la médula ósea</b>	81 %
<b>Deformidad en matraz de Erlenmeyer</b>	59 %
<b>Osteopenia/osteoporosis</b>	49 %
<b>Infarto</b>	24 %
<b>Lesiones líticas</b>	18 %
<b>Osteonecrosis</b>	16 %
<b>Fracturas</b>	7 %
<b>Retraso del crecimiento pediátrico<sup>o</sup></b>	37 %

<sup>o</sup> Definido como el número de pacientes situados por debajo del percentil 5 según los datos de estatura con arreglo a la edad de una población de referencia sana estadounidense.

**Tabla 5.** Prevalencia de las manifestaciones óseas de la Enfermedad de Gaucher en el diagnóstico



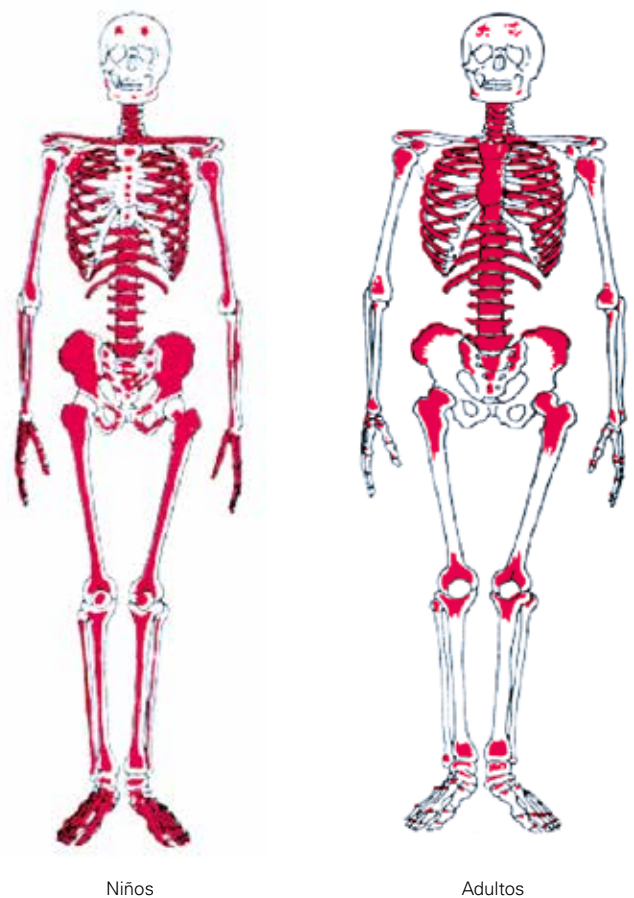
En la gran mayoría de los pacientes (83%) se apreciaron indicios radiológicos de una o más manifestaciones osteopáticas. Cabe destacar que en los primeros análisis se puede haber subestimado la frecuencia de ciertas manifestaciones, ya que es posible que algunos pacientes fueran evaluados inicialmente solo mediante radiografía simple, en lugar de utilizar técnicas radiológicas más sensibles, como la resonancia magnética.

### 7.1.3. Técnicas de obtención de imágenes óseas

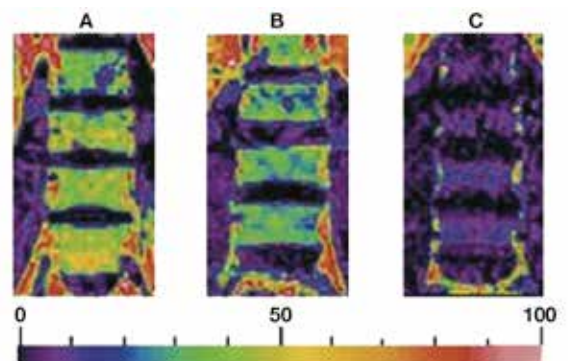
Dado la heterogeneidad de las complicaciones óseas en la Enfermedad de Gaucher, para evaluar plenamente la patología esquelética se necesita una serie de técnicas radiológicas diferentes.

Lo más útil es la resonancia magnética (RM), ya que puede mostrar la infiltración de las células de Gaucher en la cavidad medular.<sup>98,99</sup> La RM es también extremadamente sensible a la hora de detectar crisis óseas (y de diferenciarlas de otros trastornos óseos agudos), así como de estadificar la osteonecrosis. En niños y adolescentes, la evaluación de la infiltración medular se complica debido a la conversión natural de la médula ósea roja (40% de agua, 40% de grasa y 20% de proteínas) presente en el nacimiento, en médula ósea amarilla (15% de agua, 80% de grasa y 5% de proteínas) en otras etapas posteriores del crecimiento y en el adulto (Figura 15). Dado que esta conversión se extiende de manera centripeta, las mejores imágenes de la médula ósea en niños se obtienen en la parte baja de las extremidades inferiores, o bien evaluando una parte sustancial del compartimento de la médula ósea, preferentemente axial.<sup>98,100</sup>

Algunos centros utilizan una técnica de obtención de imágenes del cambio químico cuantitativo (QCSI) para medir el desplazamiento de la médula amarilla por las células de Gaucher (Figura 16).<sup>98</sup> La relación entre el contenido graso de la médula medido a través del QCSI y las complicaciones óseas se evaluó en nueve sujetos con Enfermedad de Gaucher. El análisis reveló que existía una correlación significativa entre baja fracción grasa y complicaciones óseas. Las complicaciones óseas se producían sobre todo en pacientes con una fracción grasa inferior a 0,23. Un análisis posterior de los datos indicó que una pérdida del 10% del contenido de grasa de la médula aumentaba el riesgo relativo de complicaciones óseas de la Enfermedad de Gaucher en un 85%.<sup>101</sup>



**Figura 15.** Distribución de la médula ósea roja y amarilla en los niños y en los adultos



**Figura 16.** Imagen del cambio químico cuantitativo producido en las vértebras lumbares que indica las diferencias en cuanto a contenido graso de la médula ósea



Entre los métodos semicuantitativos basados en la RM para evaluar osteopatías se encuentran el sistema de estadificación de Rosenthal, la puntuación de enfermedad medular de Düsseldorf, la relación vértebra-disco y la puntuación de carga de la médula ósea (BMB).<sup>98</sup> Esta última, si se aplica íntegramente, es decir, empleando imágenes tanto de las vértebras lumbares como del fémur completo, puede constituir la evaluación preferida.<sup>102</sup>

Una alternativa a la RM para obtener imágenes de la infiltración en la médula ósea es la gammagrafía, p. ej., con <sup>99m</sup>Tc-sestamibi.<sup>103</sup>

En la Tabla 6 se muestran las distintas modalidades de obtención de imágenes con sus ventajas y limitaciones.

<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Radiografía simple:</b><ul style="list-style-type: none"><li>- su utilidad es limitada para detectar signos precoces de infiltración medular o de osteopenia</li><li>- puede servir para detectar deformidades, la mayoría de las fracturas y evaluar el espesor cortical y la edad ósea</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Resonancia magnética:</b><ul style="list-style-type: none"><li>- es la mejor técnica para detectar y vigilar la infiltración medular</li><li>- también puede servir para imágenes de infartos óseos, crisis óseas y osteonecrosis</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Absorciometría de rayos X de energía dual:</b><ul style="list-style-type: none"><li>- mide la densidad mineral ósea y sirve para detectar osteopenia generalizada</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Gammagrafía ósea:</b><ul style="list-style-type: none"><li>- sirve para diferenciar la osteonecrosis de las crisis óseas</li></ul></li></ul>

**Tabla 6.** Técnicas de obtención de imágenes para monitorizar enfermedad ósea.

La radioabsorciometría de energía dual (DEXA) es el método estándar para medir la densidad mineral ósea y permite detectar con exactitud la osteopenia generalizada. Sin embargo, su utilidad se ve algo limitada debido a que las zonas de esclerosis adyacentes pueden influir en la lectura, y esta técnica no es sensible a los cambios óseos locales habituales en la Enfermedad de Gaucher.<sup>98</sup> No obstante, constituye el método preferido para una monitorización a largo plazo de la osteopenia.<sup>93</sup>

En comparación con la DEXA, la tomografía axial computarizada cuantitativa (TACC) posee la capacidad de distinguir entre el hueso cortical y el trabecular, pero esta técnica está menos disponible, es más cara y los pacientes quedan expuestos a una mayor cantidad de radiación ionizante.

Aunque la radiografía simple tenga la ventaja de ser relativamente barata y de fácil acceso, no es de utilidad para monitorizar la patología esquelética en la Enfermedad de Gaucher.<sup>98,102</sup> La radiografía simple no es muy sensible a muchas de las patologías esqueléticas de Gaucher (tales como infiltración medular y la osteopenia leve) ni a los cambios producidos en éstas, además, requiere una exposición bastante grande a la radiación. Esta modalidad puede servir para obtener imágenes de deformidades en matraz de Erlenmeyer y de la mayoría de las fracturas, así como para evaluar el espesor cortical y la edad ósea.

## 7.2. Cambios viscerales

### Esplenomegalia

Debido a la acumulación progresiva de macrófagos en el tejido esplénico, la esplenomegalia, con o sin anomalías hematológicas asociadas, puede ser uno de los signos que lleven a sospechar un diagnóstico de Enfermedad de Gaucher.<sup>72</sup> Los pacientes pueden experimentar dolor punzante en el costado al hacer un ejercicio moderado cuando tienen el bazo agrandado, supuestamente debido a una tensión anormal sobre la cápsula.



La esplenomegalia se define como una masa esplénica superior al habitual 0,2% del peso corporal total en kilogramos, y se puede cuantificar con mucha precisión mediante imágenes volumétricas de resonancia magnética o tomografía computarizada. Los estudios ecográficos son menos precisos a la hora de medir la masa esplénica.

En general, la esplenomegalia es progresiva en los niños y los adultos con Enfermedad de Gaucher,<sup>69</sup> a diferencia de ciertos pacientes judíos, en los que parece no progresar de forma rápida en la edad adulta.<sup>66</sup> En el pasado podían encontrarse bazo enormes de hasta 60 a 70 veces el tamaño normal,<sup>104</sup> pero hoy en día, con la mejora de la atención médica, es probable que la esplenomegalia se presente de forma más sutil. Puede existir Enfermedad de Gaucher significativamente debilitante, p. ej., por afectación ósea, sin una esplenomegalia clínicamente muy llamativa. Estos casos no deben pasarse por alto debido a que los médicos no contemplan un posible diagnóstico de Gaucher ante la ausencia de esplenomegalia manifiesta.

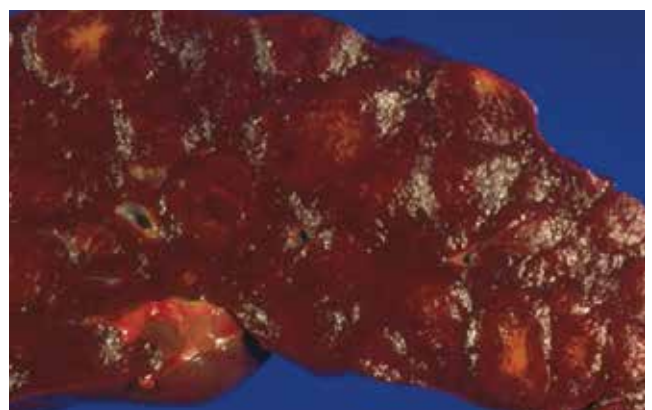
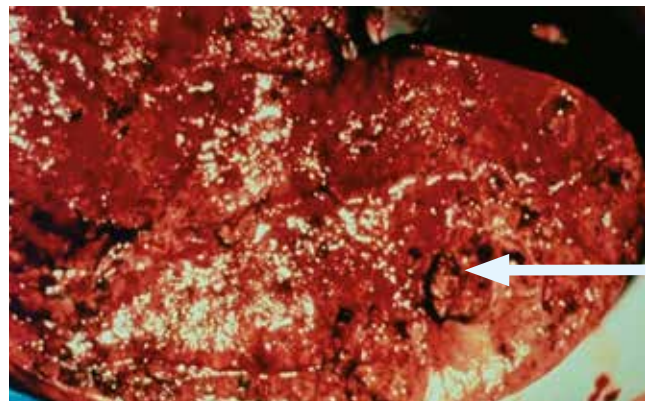
### **Puede existir Enfermedad de Gaucher significativamente debilitante, p. ej., por afectación ósea, sin una esplenomegalia clínicamente muy llamativa.**

Al progresar la enfermedad, los pacientes pueden desarrollar cambios potencialmente irreversibles en el bazo debidos a infartos, necrosis y fibrosis. Las imágenes pueden mostrar lesiones nodulares que representen cúmulos de células de Gaucher, regeneración de regiones infartadas, malformaciones vasculares en la pulpa roja o hematopoyesis extramedular (Figura 17). Se calcula que se producen nódulos e infartos esplénicos aproximadamente en un 30% de los pacientes con Gaucher que no han recibido tratamiento previo con imiglucerasa,<sup>105,106</sup> lo que ilustra la importancia de incluir la Enfermedad de Gaucher en el diagnóstico diferencial cuando se encuentren estas lesiones.

Clínicamente, los episodios de infarto esplénico pueden traducirse en síntomas abdominales que oscilen desde un dolor leve localizado hasta un "abdomen agudo" con fiebre. Por lo general, se produce dolor a la palpación localizado al presionar directamente sobre la zona infartada. El dolor suele tardar en remitir desde unos pocos días hasta una semana.

### **Hepatomegalia**

La hepatomegalia puede empeorar la distensión y las molestias abdominales, así como la sensación de saciedad precoz. Este agrandamiento suele producirse más tarde que la esplenomegalia y es menos acentuado. Sin embargo, históricamente,<sup>72</sup> al igual que sucede con la esplenomegalia, la hepatomegalia no es necesariamente pronunciada en la presentación clínica inicial de la Enfermedad de Gaucher. La acumulación de glucocerebrósido se produce sobre todo en los macrófagos sinusoidales (células de Kupffer) y los hepatocitos quedan relativamente exentos, pero pueden exhibir cierta acumulación.<sup>107</sup> Aunque por lo general se conserva la funcionalidad hepatocelular, pueden observarse ligeros aumentos en las pruebas funcionales hepáticas, es decir, en las actividades en plasma de las aminotransferasas y de la  $\gamma$ -glutamyl-transferasa.<sup>108</sup> Pueden descender los valores plasmáticos de colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, así como



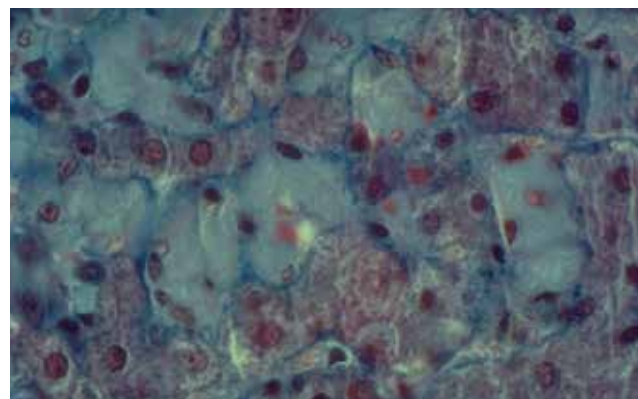
**Figura 17.** Aspecto macroscópico de bazo afectado por Gaucher. La imagen de arriba muestra una sección transversal, donde se aprecian, entre otros, cicatrices fibróticas (franjas blanco-amarillentas) y una zona con un infarto reciente (véase la flecha). La imagen de abajo revela un aspecto muy nodular de la superficie del bazo de otro paciente.



de las apolipoproteínas (apo) A-I y B. Por el contrario, pueden elevarse las concentraciones plasmáticas de apo E.<sup>109,110</sup> La frecuencia de coleditiasis parece ser mayor de lo que se creía inicialmente.<sup>111</sup>

Desde el punto de vista histopatológico, el lóbulo hepático central alberga la mayoría de las células de Gaucher, comprimiendo las venas centrales en los casos severos. En las zonas (peri-)portales aparecen menos células. En estudios anteriores se han descrito lesiones nodulares focales que representan zonas isquémicas y fibróticas en alrededor del 20% de los pacientes sin tratamiento previo de sustitución enzimática (Figura 18).<sup>112</sup>

Clínicamente, el infarto hepático puede causar episodios de dolor. La hepatopatía puede progresar hacia cirrosis e ir acompañada de hipertensión portal, ascitis y varices esofágicas. El pronóstico es sombrío, ya que los pacientes corren el riesgo de desarrollar hemorragias esofágicas o insuficiencia hepática.<sup>113,114</sup> Se ha descrito la aparición de carcinomas hepatocelulares,<sup>115,116</sup> y de hecho se ha observado un aumento significativo tanto de la incidencia como del riesgo de muerte por carcinoma hepatocelular en sujetos con Enfermedad de Gaucher.<sup>117</sup>



**Figura 18.** Aspecto microscópico del hígado de un paciente con Gaucher donde se perciben láminas de células de Gaucher.

### Tubo digestivo

Las molestias digestivas hacen referencia sobre todo a la saciedad precoz y a la sensación de plenitud debido a la hepatoesplenomegalia. No son raras las diarreas frecuentes, también como síntoma prematuro en la progresión de la enfermedad.<sup>72</sup> La lámina propia del tubo digestivo aparece afectada ocasionalmente (cúmulos focales de células de Gaucher), sobre todo en pacientes con la variante neuronopática.<sup>104</sup> Se ha descrito un único caso de infiltración colónica por células de Gaucher como causa de hemorragia intestinal baja.<sup>118</sup>

## 7.3. Anomalías hematológicas

Las anomalías hematológicas se encuentran entre las manifestaciones principales de la Enfermedad de Gaucher. Los resultados analíticos pueden reflejar trombocitopenia, anemia, neutropenia, pancitopenia y coagulopatía.<sup>64,119</sup>

La infiltración de células de Gaucher en la médula ósea provoca el desplazamiento de elementos hematopoyéticos y es una causa importante de estas anomalías hematológicas. Se cree que el secuestro de productos sanguíneos en el bazo agrandado provoca ulteriores descensos de plaquetas y eritrocitos, así como en los factores de coagulación.<sup>120,121</sup> También se piensa que la reducción del tiempo de supervivencia de los eritrocitos contribuye a empeorar la anemia.<sup>120,121</sup> El tiempo de supervivencia de las plaquetas en la trombocitopenia hiperesplénica tiende a ser normal, aunque ha habido casos de descenso del tiempo de supervivencia plaquetario, lo que apunta hacia un origen autoinmunitario de la trombocitopenia.<sup>122,123</sup>

Clínicamente, los pacientes pueden experimentar palidez, fatiga, disnea de esfuerzo y palpitaciones, además de que tal vez necesiten transfusiones de sangre regularmente. Suelen aparecer complicaciones hemorrágicas si las cifras de plaquetas descienden por debajo de  $50 \times 10^9/l$ . Aunque pueden darse hemorragias espontáneas en pacientes severamente afectados, la existencia de problemas hemostáticos significativos muchas veces solo se detecta después de un traumatismo o de una intervención quirúrgica. También se pueden producir hemorragias puerperales y flujo menstrual abundante.

La etiología de la diátesis hemorrágica puede deberse al grado de trombocitopenia o guardar relación con deficiencias adquiridas de factores de coagulación, además de por déficits plaquetarios cualitativos.<sup>64</sup> Las deficiencias de factores

de coagulación no se pueden explicar por una producción inadecuada debida a la disfunción hepática, ya que en pacientes con Gaucher se han descrito numerosas deficiencias de factores de coagulación en ausencia de disfunción hepática.<sup>124-126</sup> También se ha propuesto como causa la absorción de los factores por el glucocerebrósido acumulado.<sup>126</sup> El tamaño del bazo tal vez contribuya igualmente a la coagulopatía, ya que el bazo agrandado puede eliminar los factores de coagulación de la sangre.<sup>108</sup> Se ha propuesto la hipótesis de que la activación continua de bajo nivel de las vías de la coagulación, con el consiguiente agotamiento de factores y equilibrada mediante la activación simultánea del sistema fibrinolítico, puede ser la responsable de estos efectos.<sup>108</sup>

Está descrita la coexistencia de Enfermedad de Gaucher con la deficiencia de factor XI, que también se hereda de forma autosómica recesiva, y que parece estar relacionada con una elevada frecuencia en los genes de ambos defectos en la población judía Asquenazí.<sup>127,128</sup>

La leucocitopenia encontrada en la Enfermedad de Gaucher tiende a ser leve, y cuantitativamente no suele predisponer a los pacientes a las infecciones. No obstante, se ha señalado que los pacientes con Gaucher son en realidad más susceptibles a las infecciones bacterianas y víricas por la unión de los microorganismos a glucoesfingolípidos más complejos acumulados formados a partir del glucocerebrósido<sup>129</sup> y por afectación de la quimiotaxis neutrofílica.<sup>130</sup>

## 7.4. Manifestaciones pulmonares

La afectación pulmonar en la Enfermedad de Gaucher es más frecuente y diversa de lo que se creía inicialmente, y la insuficiencia pulmonar es una de las consecuencias más severas posibles de esta enfermedad.<sup>72</sup> Al igual que en otros órganos, la infiltración de células de Gaucher en el intersticio pulmonar puede causar muerte celular y reacciones fibróticas circundantes debido a la liberación de citoquinas proinflamatorias. La acumulación en los macrófagos alveolares puede interferir en el mecanismo de defensa pulmonar contra las partículas y los microorganismos inhalados, lo que daría lugar a una mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas de transmisión aérea en los pacientes con Gaucher. Histopatológicamente, la presencia de células de Gaucher en los bronquiolos, los espacios alveolares y las paredes alveolares puede ser extensa.<sup>131,132</sup> Lee ha descrito infiltración de células de Gaucher en los pulmones del 30% aproximadamente de las autopsias de pacientes.<sup>104</sup>

Clínicamente, la neumopatía restrictiva causada por la fibrosis pulmonar puede dar paso a disnea (de esfuerzo), taquipnea y tos, mientras que la limitación de los desplazamientos diafragmáticos por la visceromegalia puede contribuir a los síntomas pulmonares.<sup>132</sup>

Puede producirse hipertensión pulmonar por diversas causas, tanto pulmonares como extrapulmonares, como complicación de la enfermedad.<sup>133-140</sup> Entre los síntomas clínicos prematuros se pueden encontrar disnea de esfuerzo y síncope. Los síntomas de hipertensión pulmonar más avanzada y de larga duración son disnea en reposo, cianosis y acropaquia.

La bibliografía recoge anomalías en las pruebas funcionales pulmonares con una frecuencia de hasta el 45%.<sup>141</sup> Según numerosos autores, una radiografía de tórax puede detectar infiltrados bilaterales reticulares o reticulonodulares con y sin neumopatía clínica.<sup>133,134,136-138,142-150</sup> Por otra parte, pueden hallarse rasgos indicativos de hipertensión pulmonar, es decir, una arteria pulmonar principal prominente, agrandamiento de los vasos hiliares y afilamiento de los vasos con periferia pulmonar hipertransparente.



**Figura 19.** TAC pulmonar de alta resolución: infiltración reticulonodular pulmonar, engrosamiento septal y fibrosis en un paciente joven de tipo 3

El TAC de alta resolución es aún más sensible a la hora de detectar engrosamientos inter- e intralobulares, patrones reticulonodulares finos, engrosamientos peribronquiales y opacidades en vidrio esmerilado bilaterales, o bien prominencia de las arterias pulmonares (Figura 19).

De hecho, puede existir hipertensión pulmonar en los pacientes con Enfermedad de Gaucher, y se han señalado prevalencias de hasta un 30% en pacientes que no recibían Cerezyme® (o Ceredase™).<sup>151</sup> Se ha propuesto la hipótesis de que los mecanismos fisiopatológicos que podrían ser responsables o contribuir al desarrollo de hipertensión pulmonar en la Enfermedad de Gaucher son la infiltración de células de Gaucher en las regiones perivasculares con fibrosis u obstrucción vascular secundarias; taponamiento de los capilares con macrófagos activados; compresión de las venas hepáticas centrales, con la consiguiente fibrosis periportal e hipertensión portal; expresión de ECA en la vasculatura pulmonar; aspiración crónica (Gaucher neuronopático); y reacción inmunitaria a las infecciones reiteradas de las vías respiratorias inferiores.<sup>152-154</sup>

Al igual que en la hipertensión pulmonar ajena a la Enfermedad de Gaucher, la esplenectomía puede estar relacionada con un deterioro de esta afectación.<sup>151</sup>

La hipertensión pulmonar (HP) se puede detectar con un ecocardiograma Doppler, pero preferiblemente mediante cateterismo del hemicardio derecho por parte de un cardiólogo experimentado, ya que la presión en la arteria pulmonar podría sobreestimarse con el eco Doppler y dar lugar a un falso diagnóstico positivo.<sup>155</sup> En sujetos sanos se ha visto que la presión pulmonar sistólica se incrementa con la edad y el peso corporal. Expertos en este campo han elaborado recientemente una nueva definición de hipertensión pulmonar leve basándose en valores normales (percentil 95 con respecto al nivel normal, en torno a 40 mm Hg) obtenidos en sujetos sanos en su quinta década de vida,<sup>156</sup> es decir, la edad a la que suele diagnosticarse hipertensión pulmonar. La HP es un estado hemodinámico y fisiopatológico definido como un aumento de la presión arterial pulmonar media  $\geq 25$  mmHg en reposo medido mediante cateterismo cardiaco derecho. La HP puede objetivarse en múltiples situaciones clínicas. La hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1) es una entidad clínica caracterizada por HP precapilar y resistencia vascular pulmonar  $>3$  UW en ausencia de otras causas de HP precapilar como la HP secundaria a enfermedad pulmonar, HP tromboembólica crónica u otras enfermedades raras. La HAP incluye diferentes formas que comparten un cuadro clínico similar y cambios patológicos de la microcirculación pulmonar prácticamente idénticos.<sup>157</sup>

La ecocardiografía Doppler con contraste en reposo (y de esfuerzo en las familias de alto riesgo), combinada con un cuidadoso estudio de la severidad de la enfermedad, del estado del bazo, de la ECA, del genotipo y de los antecedentes familiares, puede permitir identificar de forma precoz a los individuos de riesgo.<sup>151</sup> Tras un seguimiento ecocardiográfico de 10 años a niños con Enfermedad de Gaucher de tipo 1, el grupo de expertos que llevaba el seguimiento de la mayoría de los pacientes israelíes con Gaucher cambió su recomendación sobre la exploración rutinaria (anual) para la hipertensión pulmonar mediante el gradiente de regurgitación tricuspídea (punto de corte para valores anómalos  $>30$  mm Hg), al consejo actual de realizar simplemente una exploración basal para descartar anomalías en el momento del diagnóstico, y no repetirla rutinariamente durante el seguimiento en los niños.<sup>158</sup> El síndrome hepatopulmonar también puede provocar insuficiencia pulmonar severa en la Enfermedad de Gaucher.<sup>159</sup> Dicho síndrome se define como una tríada de hepatopatía, hipoxemia (por fístula intrapulmonar o limitación de la difusión de los capilares de los alvéolos) e indicios de dilataciones vasculares intrapulmonares.

## 7.5. Sistema nervioso

La subdivisión de la Enfermedad de Gaucher neuronopática en distintos grupos clínicos (tipos 2, 3a, 3b y 3c) ha sido clínicamente útil en el pasado y es bien conocida como para pasarla por alto. Sin embargo, cada vez está más claro que los fenotipos neuronopáticos en la Enfermedad de Gaucher representan un continuo que oscila desde la variante congénita más severa de la enfermedad hasta la forma más leve, con una parálisis supranuclear leve de la mirada horizontal como único síntoma neurológico primario.<sup>160</sup> En sentido amplio, existen dos formas de Enfermedad de Gaucher neuronopática, la aguda (tipo 2) y la crónica (tipo 3).



La Enfermedad de Gaucher neuronopática aguda clásica (tipo 2) se caracteriza por la aparición prematura de síntomas muy claros (dentro de los 6 primeros meses de vida) y una rápida progresión de los síntomas neurológicos. Normalmente, todos los pacientes de tipo 2 fallecen en los 3 primeros años de vida. Además de la hepatoesplenomegalia, la anemia y la trombocitopenia, existen hallazgos destacados asociados al tronco encefálico que incluyen espasticidad, retroflexión persistente de la cabeza, estrabismo, apraxia oculomotora, trismo, disfagia, estridor laríngeo y reflejos tendinosos profundos exagerados.

También se ha documentado una forma neonatal de Enfermedad de Gaucher de tipo 2, el fenotipo caracterizado por ictiosis laminar congénita (bebé colodión).<sup>161</sup> Existe un grado moderado de heterogeneidad en cuanto a la aparición y la evolución de la enfermedad en este subgrupo específico, pero el desenlace es invariablemente catastrófico.<sup>162</sup>

Inicialmente se consideró que la Enfermedad de Gaucher neuronopática crónica (de tipo 3) se restringía principalmente a los nativos de las provincias de Norbotten y Västerbotten, en el norte de Suecia.<sup>163</sup> Sin embargo, este tipo es más frecuente de lo que se pensaba al principio. Históricamente se ha usado una subdivisión de esta variante de la enfermedad. La variante de tipo 3a se ha descrito como caracterizada por anomalías neurológicas destacadas con afectación visceral relativamente leve; el tipo 3b presenta anomalías neurológicas sutiles con afectación sistémica severa;<sup>164</sup> y la rara variante del tipo 3c se asocia a calcificaciones en las válvulas cardíacas, opacidad corneal, ataxia oculomotora y retraso mental debidos a una mutación D409H homocigótica.<sup>25</sup> En los pacientes con el tipo 3a la presentación es más tardía que en la forma aguda. Normalmente aparece con síntomas claros durante la infancia, entre los primeros años de vida y la preadolescencia. El bazo y el hígado suelen estar agrandados, y en la mayoría de los pacientes existen lesiones óseas.<sup>164</sup> Un rasgo típico de esta afección es el desarrollo precoz de una parálisis supranuclear de la mirada horizontal aislada que se caracteriza por una ralentización de los movimientos oculares rápidos conjugados horizontales. Los niños mayores pueden compensar su dificultad para los movimientos oculares rápidos mediante una combinación de parpadeo sincinético y movimientos involuntarios de la cabeza. El fracaso del inicio de los movimientos oculares rápidos puede ser difícil de detectar clínicamente y, en algunos pacientes, este síntoma puede pasar desapercibido durante cierto tiempo y dar lugar al diagnóstico inexacto inicial de Enfermedad de Gaucher no neuronopática.<sup>165</sup> Se ha recomendado que, en la medida de lo posible, se lleve a cabo una evaluación objetiva de los movimientos oculares (incluidos los nistagmos optocinéticos y vestibulares) en los niños con Enfermedad de Gaucher.<sup>166,167</sup>

Más adelante se desarrollan convulsiones tonicoclónicas y mioclónicas generalizadas resistentes al tratamiento, demencia, espasticidad progresiva y ataxia, y el paciente pierde la funcionalidad intelectual. La degeneración neurológica provoca la muerte en la segunda o tercera décadas de vida.

El tipo 3b surge en la primera infancia o la preadolescencia, con destacados rasgos sistémicos, como hepatoesplenomegalia prominente, tendencia a las hemorragias, complicaciones óseas y cardiorrespiratorias, y retraso del crecimiento. La afectación neurológica suele restringirse a la parálisis supranuclear de la mirada horizontal de aparición precoz y con convulsiones poco frecuentes. Aparece con frecuencia antes de los 3 años de edad, y estos pacientes a menudo fallecen durante la infancia o al principio de la adolescencia por complicaciones de la hipertensión portal o pulmonar.<sup>163</sup>

Entre los numerosos rasgos neurológicos atípicos que se han observado, los más importantes son la afectación extrapiramidal, que conduce a una rigidez característica en la infancia y a una presentación similar al Parkinson en los pacientes mayores.<sup>168</sup> La identificación de mutaciones para la glucocerebrosidasa en probandos con enfermedad de Parkinson esporádica puede indicar que el ser portador de un gen de Gaucher puede incrementar de alguna manera el riesgo de desarrollar Parkinson.<sup>169</sup>

En la variante neuronopática son frecuentes los trastornos auditivos.<sup>170</sup>

Recientemente, el Equipo de Enfermedad de Gaucher neuronopática del Grupo de trabajo europeo sobre la Enfermedad de Gaucher ha propuesto abandonar las clasificaciones de los tipos 2 y 3, así como sus subclasificaciones.<sup>51</sup> Se han propuesto como alternativa los términos de Enfermedad de Gaucher neuronopática “aguda” y “crónica”.

La Enfermedad de Gaucher neuronopática aguda se define como aquella en la que aparece una afectación bulbar progresiva (estridor, estrabismo, dificultad para tragar) en pacientes  $\leq 1$  año de edad. La afectación piramidal (retroflexión de la cabeza, espasticidad, trismo) y de la cognición pueden estar presentes o no. Su presencia es un signo de pronóstico sombrío.

La Enfermedad de Gaucher neuronopática crónica hace referencia a todos los pacientes que presenten síntomas neuronopáticos, pero que no cumplan los criterios de la variante neuronopática aguda. No se considera adecuado establecer más subdivisiones de esta modalidad, ya que su espectro clínico es demasiado heterogéneo. Más recientemente, varios grupos han señalado una asociación epidemiológica entre el parkinsonismo y el ser portador de la mutación para la glucocerebrosidasa (GBA) en personas de ascendencia judía Asquenazí.<sup>171,172</sup> Otros no han podido confirmar dicha asociación en no judíos.<sup>173</sup> Uno de los mecanismos que se han propuesto para explicar la vulnerabilidad de los portadores de GBA es que las mutaciones para la proteína glucocerebrosidasa podrían interferir de alguna forma en la eliminación o en fomentar la acumulación de sinucleína  $\alpha$ .<sup>174</sup> Los estudios genéticos sobre la enfermedad de Parkinson comenzaron con el descubrimiento de mutaciones con cambio de sentido patógenas en el gen que codifica la sinucleína  $\alpha$ . La proteína afectada por estas mutaciones con cambio de sentido puede autoensamblarse en forma de estructuras de aspecto poroso y acabar formando fibrillas; la sinucleína  $\alpha$  es un componente importante de los cuerpos de Lewy en la enfermedad de Parkinson familiar y esporádica.<sup>175</sup> Los últimos datos genéticos y funcionales contradicen la idea de que los agregados proteicos causen la neurodegeneración; estos acúmulos también podrían ser una consecuencia protectora.<sup>175</sup> La observación epidemiológica de que la mutación en GBA es más frecuente en ciertas poblaciones que exhiben una tasa aparentemente más elevada de parkinsonismo ha dado pie a nuevas investigaciones; sin embargo, para el médico esto no ha traído consecuencias hasta la fecha. La mayoría de los portadores del GBA (la mayor parte de ellos no padecen Gaucher) no están identificados, el posible aumento del riesgo de desarrollar parkinsonismo es muy reducido y no se conoce ninguna medida preventiva para anticiparse a la enfermedad en las personas con riesgo genético elevado de desarrollar síntomas del espectro de enfermedad parkinsoniano.

La neuropatía periférica puede ser más común en la Enfermedad de Gaucher de tipo 1 que en la población de referencia. Se observaron resultados anormales en el 40% de los pacientes con tipo 1 estudiados mediante la prueba del umbral de percepción actual (CPT: *Current Perception Threshold*) de Neurometer®, que muestra las anomalías de la conducción de los nervios sensoriales. La elevada prevalencia de niveles bajos de vitamina B12 en suero no pudo explicar en su totalidad este hallazgo.<sup>176</sup>

Se está llevando a cabo un estudio observacional para examinar esta posible complicación a largo plazo de la Enfermedad de Gaucher.<sup>177</sup>

## 7.6. Cambios cardiovasculares

Aunque poco frecuente, se ha descrito afectación cardíaca en el pericardio<sup>136,178,179</sup> y en el miocardio, lo que podría causar una miocardiopatía restrictiva.<sup>180-183</sup> En diversos casos clínicos se han comunicado calcificaciones en la aorta ascendente y en las válvulas aórtica y mitral, así como en el aparato valvular, con la consiguiente estenosis aórtica y mitral.<sup>25,184</sup> Todos los pacientes tenían en común ser homocigóticos para la mutación D409H, aparentemente asociada a valvulopatía cardiovascular. Se han observado infiltraciones de células de Gaucher en estas válvulas defectuosas,<sup>185,186</sup> y se ha propuesto que podrían desempeñar un papel en la patogenia de las calcificaciones valvulares.

## 7.7. Riñones

Las manifestaciones renales de la Enfermedad de Gaucher también son poco frecuentes. La infiltración de células de Gaucher en el intersticio y en los glomérulos, con esclerosis glomerular secundaria e insuficiencia renal progresiva con proteinuria se ha observado sobre todo en pacientes esplenectomizados.<sup>138,187-190</sup> Puede observarse oclusión de los

capilares renales y proliferación de células mesangiales.<sup>189</sup> También pueden verse estructuras tubulares características compatibles con la acumulación de glucosilceramida en las células mesangiales y endoteliales.<sup>187,188</sup>

## 7.8. Ojos

Se han descrito lesiones oculares en pacientes con Enfermedad de Gaucher de tipo 1.<sup>191</sup> Pueden aparecer pingüéculas, lesiones engrosadas pardas en la conjuntiva ocular que contienen macrófagos llenos de lípidos, en los lados tanto nasal como temporal del limbo esclerocorneal. Se han observado igualmente opacidades lechosas en el epitelio corneal (queratocitos del estroma posterior),<sup>192</sup> el ángulo de la cámara anterior, el cuerpo ciliar, borde pupilar, el vítreo y la coroides<sup>193</sup> en pacientes con la variante neuronopática sometidos a esplenectomía<sup>194, 195</sup> y en homocigóticos para la mutación D409H.<sup>196</sup> Se han observado cúmulos de “células de Gaucher” en la superficie interna y en las capas interiores de la retina,<sup>197</sup> también en combinación con engrisecimiento perimacular. Las pruebas sobre la aparición de máculas color rojo cereza en la Enfermedad de Gaucher es cuestionable.<sup>194</sup> Se ha observado neovascularización coroidal combinada con grandes alteraciones epiteliales del pigmento retiniano.<sup>191</sup>

Los pacientes con la variante de tipo 3 suelen desarrollar imposibilidad para iniciar movimientos oculares rápidos (apraxia oculomotora, parálisis supranuclear de la mirada).

## 7.9. Ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos suelen verse afectados, principalmente los del cuello, las ingles y las axilas. Se pueden detectar grandes linfadenomegalias mesentéricas y paravertebrales a través de un TAC o una intervención quirúrgica. Puede existir afectación también del timo, las placas de Peyer, las vegetaciones y las amígdalas.<sup>72</sup>

## 7.10. Hipermetabolismo

La presencia de una gran masa de células de Gaucher metabólicamente hiperactivas puede afectar indirectamente al aumento de peso, al crecimiento y a las necesidades calóricas.<sup>72</sup> Las personas con Enfermedad de Gaucher presentan un gasto de energía en reposo de más de un 40% por encima de lo normal.<sup>198</sup> Esta carga metabólica puede contribuir a la fatiga, en ocasiones considerable, que experimentan numerosos pacientes, así como a la pérdida de peso o a la dificultad para ganarlo. Junto con la anemia crónica y la hepatoesplenomegalia, también puede contribuir a explicar el retraso puberal y del crecimiento que puede darse con este trastorno.<sup>89</sup>

A partir de observaciones realizadas en el pasado, según las cuales tras la esplenectomía disminuye el gasto energético en reposo, se ha postulado la existencia de una relación entre el aumento de los requerimientos energéticos y la carga total de células de Gaucher del organismo asociada a la liberación de citocinas. Asimismo, existen comunicaciones esporádicas sobre mejorías en cuanto a bienestar, aumento de peso y recuperación del crecimiento en niños tras la esplenectomía que apoyarían dicha relación.<sup>199</sup>

Se ha especulado con que las alteraciones en la interacción entre macrófagos y hepatocitos en el hígado incrementa la producción de glucosa,<sup>200</sup> lo que con el tiempo puede manifestarse como diabetes mellitus de tipo 2, afección que parece darse con relativa frecuencia en los pacientes con Enfermedad de Gaucher crónica (que no suelen tener sobrepeso). Puede existir un mayor recambio proteínico secundario a la sobreestimulación metabólica relacionado directamente con el incremento de la producción de glucosa en el hígado, ya que dicha producción (neta) requiere energía.<sup>201,202</sup>



## 7.11. Gammopatías y neoplasias malignas

En los pacientes con Enfermedad de Gaucher suelen percibirse anomalías en las inmunoglobulinas séricas y otras manifestaciones de alteraciones en el funcionamiento de los linfocitos B.<sup>116, 203</sup> Aparentemente, los pacientes albergan una inflamación subclínica o subyacente, tal vez debida a la estimulación y activación crónicas del sistema inmunitario a causa del glucocerebrósido acumulado.<sup>204</sup> No es raro encontrar hipergammaglobulinemia por exceso de producción de inmunoglobulinas por parte de las células plasmáticas. Los incrementos monoclonales de las inmunoglobulinas son consecuencia de un proceso clonal maligno o potencialmente maligno. La gammapatía policlonal representa una activación difusa de los linfocitos B por el proceso inflamatorio.

El hallazgo de perfiles de citoquinas anormales, sobre todo de interleucina 6 y  $10^{44}$  y de otros productos de los macrófagos que influyen en el desarrollo de respuestas de fase aguda y en la proliferación de linfocitos B, indica que estos factores pueden ser responsables del desencadenamiento de un estado inflamatorio en el Gaucher. Teóricamente, la inflamación crónica de grado bajo puede ser uno de los factores causales del aumento del riesgo de neoplasia del sistema linfático y de otros órganos. La neoplasia no sólida más frecuente es la neoplasia maligna de linfocitos B, el mieloma múltiple,<sup>117, 205</sup> pero también se han encontrado linfomas Hodgkin y No-Hodgkin y leucemia linfática crónica.<sup>116, 206</sup> Un análisis reciente de datos procedentes del Registro de Gaucher ha revelado un mayor riesgo de mieloma múltiple, pero no de otros cánceres hematológicos ni de tumores sólidos.<sup>205</sup> Dado el carácter voluntario del Registro, no está claro si refleja la verdadera frecuencia de neoplasias malignas dentro de la población de pacientes con Gaucher. Un estudio llevado a cabo sobre una cohorte de 48 pacientes israelíes con Gaucher reveló una frecuencia de cánceres hematológicos del 10,4% (riesgo relativo de 14,7, en comparación con sujetos normales de referencia). Según el análisis de la supervivencia, fallecieron el 16,7% de los pacientes con Gaucher con neoplasias malignas, frente al 4,1% del grupo de referencia (riesgo relativo de 4,9).<sup>116</sup>

Se ha apuntado hacia un posible vínculo entre los trastornos oncohematológicos y la Enfermedad de Gaucher debido a la observación de la existencia de un riesgo multiplicado por 12,7 de padecer cánceres hematológicos en los pacientes con Enfermedad de Gaucher, con pruebas especialmente sólidas de asociación con el mieloma múltiple.<sup>205, 207</sup> Esto sugiere un posible mecanismo fisiopatológico común a ambas enfermedades, ya que, al igual que en el mieloma múltiple, la Enfermedad de Gaucher está asociada a una gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), con una prevalencia que oscila entre el 2,2%<sup>203</sup> y el 25%.<sup>208</sup> En el mieloma múltiple, la MGUS se considera un estado premaligno. Asimismo, la MGUS se ha asociado directamente al desarrollo de mieloma múltiple en un paciente con Enfermedad de Gaucher.<sup>209</sup> A la vista de estos hallazgos, un grupo reciente de expertos ha investigado los aspectos hematológicos de la Enfermedad de Gaucher, y su recomendación ha sido que los médicos que atiendan a pacientes con esta enfermedad deben ser conscientes de que presentan un mayor riesgo de mieloma múltiple y que deben buscar activamente signos de esta enfermedad, obteniendo mediciones basales de las inmunoglobulinas anómalas y vigilando dichos valores cada 2 años en los pacientes <50 años y anualmente en los >50 años.<sup>64</sup>

Aunque se ha descrito hipergammaglobulinemia en sujetos adultos con Enfermedad de Gaucher, existe menos información sobre anomalías de inmunoglobulinas en pacientes pediátricos. En un estudio retrospectivo reciente se ha analizado la frecuencia de aparición de hipergammaglobulinemia en 23 sujetos que tenían menos de 18 años en el momento del diagnóstico. En total, antes de comenzar el tratamiento con Ceredase™ o Cerezyme®, se había observado hipergammaglobulinemia de uno o varios isotipos en 21 de 23 pacientes. Se detectaron elevaciones de más de un isotipo de inmunoglobulina en el 71% de los pacientes pediátricos, y de los tres isotipos en el 38%. Los elevados niveles de inmunoglobulinas de esta población pediátrica pueden reflejar la existencia en ella de un genotipo más severo.<sup>210</sup>



## 7.12. Calidad de vida

La Enfermedad de Gaucher puede afectar severamente a la calidad de vida de los pacientes y de sus familias y reducir considerablemente la esperanza de vida.<sup>3</sup> Solos o combinados, los síntomas de esta enfermedad pueden reducir la sensación de bienestar y de salud funcional de los pacientes e impedirles trabajar o realizar actividades familiares o de ocio.

La afectación ósea es una de las causas principales de la pérdida de capacidad para desarrollar actividades normales de la vida cotidiana. Entre las complicaciones se pueden incluir infecciones, fracturas, destrucción ósea o articular, cifosis, lordosis, escoliosis y complicaciones secundarias, como compresión de la médula espinal o radicular y problemas respiratorios. Estas complicaciones a su vez pueden requerir hospitalización o costosas y complejas intervenciones quirúrgicas, como artroplastias totales.

Una investigación reciente acerca de los efectos del tratamiento con Cerezyme® sobre la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con afectación ósea significativa, reveló que, en comparación con las mediciones basales o previas al tratamiento, el estado de salud física y mental habían mejorado significativamente a los 2 años de tratamiento con Cerezyme® y que permaneció estable durante los 2 años restantes que duró el estudio.<sup>211</sup>

La anemia pronunciada y el hipermetabolismo pueden causar fatiga crónica y, particularmente en combinación con las manifestaciones pulmonares y la distensión abdominal, disnea de esfuerzo y resistencia limitada. En el grupo de edad pediátrico, esta enfermedad crónica puede limitar la capacidad de concentración y provocar dificultades de aprendizaje, baja autoestima, problemas psicosexuales y anomalías conductuales.<sup>86</sup>

**La afectación ósea es una de las causas principales de la pérdida de capacidad para desarrollar actividades normales de la vida cotidiana.**



**Figura 20.** Paciente con Enfermedad de Gaucher severa de tipo 1, inmovilizada tras haber sido operada de las dos piernas en relación con complicaciones óseas severas, incluidas crisis óseas.



### 7.13. Mortalidad

Antes de la introducción de Ceredase™ y Cerezyme®, las causas de muerte en los pacientes con Enfermedad de Gaucher se atribuían sobre todo a las manifestaciones primarias de la Enfermedad de Gaucher y a cánceres hematológicos y tumores sólidos.<sup>211</sup> La evolución severa o incluso mortal de la Enfermedad de Gaucher se refleja en los datos sobre mortalidad obtenidos en una cohorte de 35 pacientes con la variante de tipo 1.<sup>104</sup> El promedio de edad en el momento de la muerte notificado fue de aproximadamente 53 años (intervalo de 3 a 85 años). Las causas de muerte comunicadas (n = 31) figuran en la Tabla 7.

Causas de muerte	Porcentaje de pacientes
Tumor sólido	38,7%
Enfermedad de Gaucher	12,9%
Enfermedad infecciosa	9,7%
Mieloma	9,7%
Leucemia	9,7%
Enfermedad cardiovascular	6,5%
Linfoma	3,2%
Hemorragia	3,2%
Otras causas	6,5%

**Tabla 7.** Patrón de mortalidad entre 31 pacientes con Enfermedad de Gaucher

## 8. Conclusiones principales acerca de la Enfermedad de Gaucher

La Enfermedad de Gaucher suele presentarse en la edad pediátrica, aunque el diagnóstico se establece durante la infancia solo en una minoría de los pacientes.<sup>63,97</sup> Cada paciente es único en cuanto a edad de presentación, síntomas clínicos y ritmo de progresión de la enfermedad.

Es fundamental un diagnóstico precoz para prevenir complicaciones irreversibles debilitantes y potencialmente mortales de la enfermedad. Puede sospecharse un diagnóstico de Enfermedad de Gaucher tras revisar cuidadosamente la historia clínica del paciente, someterle a una exploración física exhaustiva y obtener los resultados de pruebas analíticas y de estudios radiológicos adecuados. Actualmente, existe un método de despistaje mediante un procedimiento mejorado de la técnica de Gota de Sangre Seca que puede ser beneficioso para identificar a los pacientes en los que se sospeche de Enfermedad de Gaucher.<sup>212</sup>

Las sospechas se pueden confirmar fácilmente solicitando un test de actividad de la enzima glucocerebrosidasa en una muestra de sangre total.





**Cerezyme<sup>®</sup>**  
Monografía

# Cerezyme® en la Enfermedad de Gaucher

## TRATAMIENTO ESPECÍFICO

### 9. Introducción

La causa subyacente de la Enfermedad de Gaucher es una deficiencia o ausencia de glucocerebrosidasa ( $\beta$ -glucosidasa ácida) funcional en los lisosomas. En la Enfermedad de Gaucher, el tratamiento con Cerezyme® (imiglucerasa) aporta enzima exógena mediante infusión intravenosa para su captación en los lisosomas y para facilitar posteriormente en ellos el procesamiento del glucocerebrósido a glucosa más ceramida. Este enfoque de tratamiento, dirigido específicamente a la causa subyacente de la enfermedad, es decir, reponer la enzima ausente o defectuosa, ha demostrado su eficacia en otras enfermedades lisosomales, como p. ej., en la Enfermedad de Fabry (deficiencia de  $\alpha$ -galactosidasa A), en la Enfermedad de Pompe (deficiencia de  $\alpha$ -glucosidasa ácida) y en la Mucopolisacaridosis tipo I (deficiencia de  $\alpha$ -Liduronidasa), para las cuales Sanofi Genzyme produce Fabrazyme®, Myozyme® y Aldurazyme®, respectivamente.


Cerezyme® y su precursor Ceredase™ (alglucerasa) han revolucionado el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher. Se ha observado que revierten total o parcialmente y previenen las manifestaciones principales de la Enfermedad de Gaucher, como la hepatoesplenomegalia, la trombocitopenia, la anemia, las crisis óseas y otros trastornos óseos, el retraso del crecimiento, la fatiga y la afectación pulmonar. En muchos aspectos, Cerezyme® ha transformado significativamente las vidas de miles de pacientes de todo el mundo y les ha permitido llevar una vida más plena y productiva, con una mayor esperanza de vida.

La terapia de sustitución enzimática con Cerezyme® ha demostrado gran eficacia y un perfil de seguridad bien definido y considerablemente positivo.

### 10. Justificación

Antes de la aparición de Ceredase™ y posteriormente de Cerezyme®, no existía un tratamiento específico y seguro enfocado a la deficiencia enzimática en la Enfermedad de Gaucher. El abordaje se limitaba a tratamientos sintomáticos, como infusiones de hemoderivados, analgésicos y esplenectomía total o parcial.<sup>76</sup> Con la llegada de Cerezyme®, la esplenectomía -a menudo realizada como procedimiento paliativo en las primeras etapas de la enfermedad- está indicada en muy raras ocasiones, y debe evitarse a causa de la posible exacerbación de las manifestaciones óseas y en otros órganos, el aumento del riesgo de septicemia bacteriana fulminante, y el mayor riesgo de hipertensión pulmonar.<sup>2</sup> Asimismo, los pacientes esplenectomizados con Enfermedad de Gaucher neuronopática de "tipo 3b" tendían a desarrollar síntomas neurológicos severos tras la esplenectomía.

**Dado que la causa subyacente de la Enfermedad de Gaucher es una deficiencia de glucocerebrosidasa funcional, es muy importante reponer esta enzima para un tratamiento adecuado dirigido a la causa de la disfunción metabólica.**



La afectación ósea a menudo requería hospitalización para el tratamiento quirúrgico de los episodios osteonecróticos, el dolor y el reemplazo de las articulaciones gravemente dañadas, con la posibilidad de complicaciones causadas por el aumento del riesgo de hemorragia e infecciones. Dado que, incluso en la actualidad, muchos pacientes con Enfermedad de Gaucher no reciben atención médica específica a tiempo, la cirugía ortopédica constituye una parte importante en el tratamiento global de la enfermedad.<sup>2</sup>

Los pacientes con Enfermedad de Gaucher neuronopática severa y de progresión rápida recibían anteriormente trasplantes de médula ósea.<sup>213</sup> Aunque se lograba estabilizar la afectación neurológica, las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad asociadas impiden recomendar este tipo de trasplantes en el tratamiento actual de la Enfermedad de Gaucher neuronopática.<sup>51</sup>

Dado que la causa subyacente de la Enfermedad de Gaucher es una deficiencia de glucocerebrosidasa funcional, es muy importante reponer esta enzima para un tratamiento adecuado dirigido a la causa de la disfunción metabólica.

## 11. Estado de autorización de Cerezyme®

Cerezyme® recibió la autorización de comercialización para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher tipo 1 en EE. UU. en 1994 y en la Unión Europea en 1997. Posteriormente, Cerezyme® se ha autorizado en otros países de todo el mundo, entre los que se encuentran Israel, Rusia, Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Japón, Corea del Sur, Hong Kong, Brasil, Colombia y Uruguay.

Cerezyme® sustituyó al primer tratamiento de sustitución enzimática comercializado, Ceredase™, que era una glucocerebrosidasa de placenta dirigida selectivamente a los macrófagos.

En la UE, Cerezyme® está indicado actualmente para su uso como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado no solo de Enfermedad de Gaucher no neuronopática (tipo 1), sino también neuronopática crónica (tipo 3) que presenten manifestaciones no neurológicas clínicamente significativas, según la definición de la ficha técnica de Cerezyme® (véase la Ficha técnica).

## 12. Descripción de Cerezyme®

### 12.1. Características enzimáticas

Cerezyme® es un análogo de la enzima glicoproteica intracelular humana  $\beta$ -glucocerebrosidasa ( $\beta$ -glucosidasa ácida, EC 3.2.1.45). Se produce mediante tecnología de ADN recombinante. Cerezyme® cataliza la hidrólisis del glicolípido glucocerebrósido en glucosa y ceramida. Cerezyme® es una glicoproteína monomérica que contiene un centro con 497 aminoácidos. Los carbohidratos constituyen aproximadamente el 6% de la molécula. El peso molecular de la imiglucerasa es de 60.430 D. Recientemente se ha determinado la estructura de Cerezyme® (imiglucerasa)<sup>38</sup> por rayos X. Cerezyme® (imiglucerasa) difiere de Ceredase™ (alglucerasa) en un aminoácido en la posición 495, donde se ha sustituido la histidina por arginina. Las estructuras de carbohidrato modificadas de Cerezyme® son algo distintas de las de Ceredase™ (véase la sección 12.2.). Sin embargo, la farmacocinética, la distribución en los tejidos, las propiedades de unión al receptor de manosa y la inmunogenicidad de Cerezyme® no parecen ser distintas de las de Ceredase™, y la eficacia de ambos productos ha demostrado ser similar.<sup>60,214-216</sup>



La experiencia clínica acumulada con Cerezyme® es mucho mayor que con Ceredase™, y dado que Cerezyme® se produce por métodos recombinantes en lugar de extraerse de tejido humano, se han eliminado los riesgos de seguridad inherentes a este último. El perfil de seguridad de Cerezyme® se basa en más de 20 años de experiencia clínica, y hasta la fecha no se han hallado riesgos para la seguridad.

## 12.2. Cómo se produce Cerezyme®

Cerezyme® se produce mediante técnicas de biología molecular (Figura 21). En el proceso de producción se utiliza una línea celular de ovario de hámster chino (conocida por sus siglas en inglés: CHO) con la inserción del gen para la glucocerebrosidasa humana. Las células de CHO son una línea celular de mamífero bien caracterizada que ha demostrado ser segura y eficaz en la producción de glucocerebrosidasa humana activa durante más de dos décadas.<sup>217</sup> Gracias a esta experiencia positiva, esta técnica se ha utilizado con éxito para fabricar otras enzimas lisosomales terapéuticas, como la  $\alpha$ -galactosidasa A, la  $\alpha$ -glucosidasa y la  $\alpha$ -L-iduronidasa, principios activos de los tratamientos de sustitución enzimática para la Enfermedad de Fabry, la Enfermedad de Pompe y la MPS I, respectivamente.

Los fabricantes de otras proteínas terapéuticas, como la insulina, los factores VIII y IX, la hormona del crecimiento, la eritropoyetina y el interferón  $\alpha$ -es decir, los pilares del tratamiento a largo plazo de diversas afecciones- utilizan la misma tecnología de producción.

Los procesos de producción de Cerezyme® permiten una vigilancia y ajuste continuos del cultivo, el entorno, los equipos y las condiciones para garantizar la calidad, la identidad, la pureza y la actividad del principio activo, la  $\beta$ -glucocerebrosidasa.

Al igual que sucede con la enzima de origen placentario, la glucocerebrosidasa humana producida por las células de CHO se modifica posteriormente para aumentar su eficacia. Este paso es necesario porque este producto intermedio en la fabricación de Cerezyme®, que es una molécula de glicoproteína, aún no tiene expuestas moléculas glucídicas especiales (manosa) en su superficie exterior. Estos residuos de manosa que quedan expuestos en la parte glucídica de la molécula, son necesarios para facilitar la entrada en las células mediante endocitosis a través de los receptores de manosa. Genzyme® desarrolló un proceso para modificar la glucocerebrosidasa humana intermediaria; este

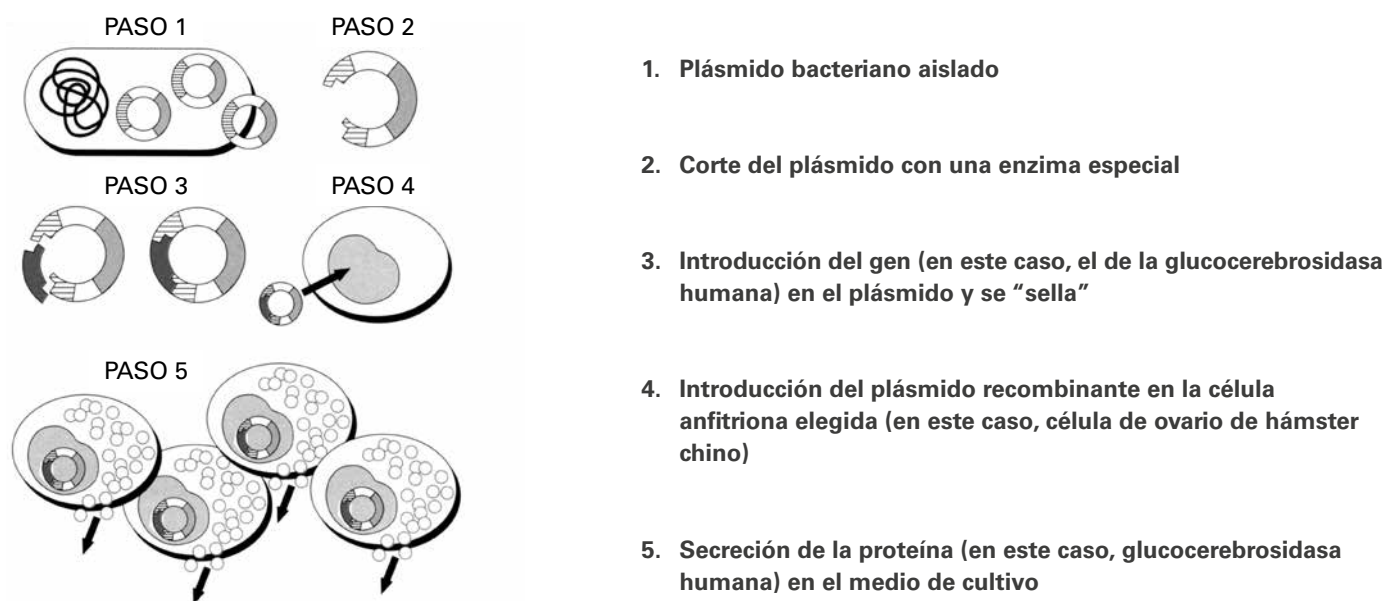
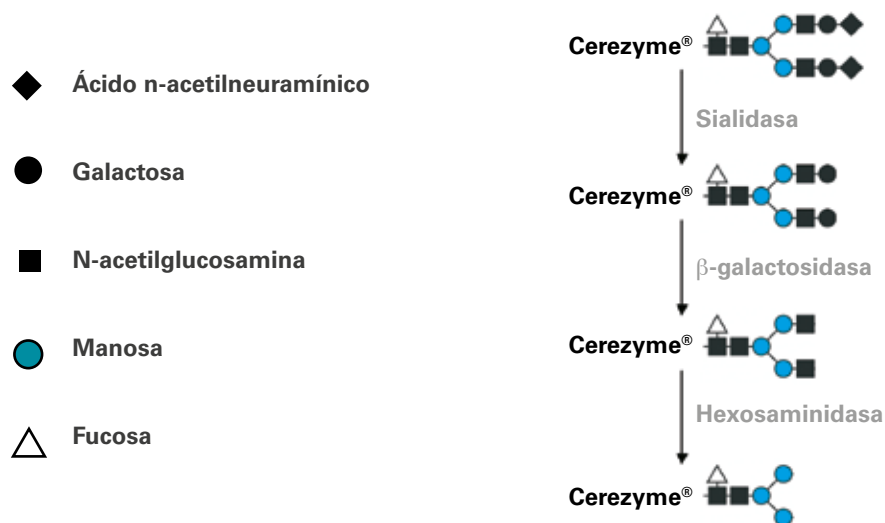


Figura 21. Representación esquemática de la producción de proteínas como la glucocerebrosidasa humana



**Figura 22.** Remodelación enzimática del carbohidrato en Cerezyme®: Modificación enzimática por etapas de la glucocerebrosidasa humana recombinante para dejar al descubierto los residuos de manosa y crear Cerezyme®.

intermediario pasa por varias etapas y se convierte en la molécula final de Cerezyme® con los residuos de manosa expuestos al exterior (Figura 22).

Se ha demostrado que la producción de glucocerebrosidasa con más residuos de manosa que Cerezyme® no supone ninguna ventaja bioquímica ni farmacológica.<sup>218</sup>

La molécula de Cerezyme® infundida va dirigida principalmente a las células de la línea de macrófagos. Se ha especulado con que el Cerezyme® infundido se capta rápidamente en los macrófagos circulantes. Se cree que estos macrófagos son atraídos por las células de Gaucher de los tejidos a través de la liberación de citoquinas y, por tanto, esto facilitaría la correcta distribución de la glucocerebrosidasa.<sup>42</sup> Asimismo, Cerezyme® puede alcanzar también otras células portadoras de receptores de manosa (lectina), como las células endoteliales sinusoidales del hígado.<sup>219</sup>

La producción del principio activo a gran escala tiene lugar en las instalaciones de Sanofi Genzyme en Allston, Massachusetts, EE. UU. Sanofi Genzyme Ltd., Haverhill, Reino Unido, es el fabricante responsable de la importación y distribución de los lotes en el Espacio Económico Europeo.

### 12.3. Cómo se suministra Cerezyme®

#### Viales de Cerezyme®

Cerezyme® se suministra en viales de 400U que contienen un polvo liofilizado que se disuelve y diluye antes de su infusión (Figura 23).

Una unidad enzimática (U) se define como la cantidad de enzima que cataliza la hidrólisis de 1 micromol del sustrato sintético para-nitrofenil-β-D-glucopiranosido (pNP-Glc) por minuto a 37 °C. El polvo liofilizado es estéril, apirógeno y de color entre blanco y blanquecino. En la formulación final se añaden otros componentes para garantizar la seguridad y la estabilidad hasta su uso intravenoso. La composición cuantitativa del fármaco liofilizado se muestra en la Tabla 8. Una vez reconstituido con agua para inyectables, cada vial de Cerezyme® contiene 400 unidades de imiglucerasa en 10,0 ml (40 unidades por ml). En la sección 6.6 "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones" de la Ficha técnica de Cerezyme® figuran instrucciones para la reconstitución, dilución y administración del producto (véase

la Ficha técnica y el Apéndice A).

El periodo de validez de los viales de Cerezyme® sin abrir es de 2 años si se conserva refrigerado a 2°C - 8°C. Cerezyme® se suministra en viales de vidrio transparente.



Figura 23.

Ingrediente	200 U vial	400 U vial
Imiglucerasa (cantidad total)*	212 U	424 U
Manitol	170 mg	340 mg
Citratos sódicos	70 mg	140 mg
Polisorbato 80, NF	0,53 mg	1,06 mg

Se pueden añadir ácido cítrico o hidróxido sódico en el momento de la fabricación para ajustar el pH

\* Esto proporciona dosis de extracción de 400 unidades de imiglucerasa.

Tabla 8. Composición cuantitativa de Cerezyme®

## 13. Estudios de farmacología clínica con Cerezyme®

No se ha estudiado *in vivo* la eficacia de Cerezyme® en los ensayos preclínicos porque no existía ningún modelo animal idóneo para la Enfermedad de Gaucher. La seguridad farmacológica para los aparatos cardiovascular y respiratorio se llevó a cabo en un estudio piloto con monos. No se observaron efectos.



## 13.1. Farmacodinámica

Las propiedades de unión al receptor de manosa de la  $\beta$ -glucocerebrosidasa modificada se evaluaron en estudios preclínicos *in vitro* óptimamente diseñados con macrófagos alveolares de rata empleando diversas modificaciones de la fracción glucídica.<sup>59</sup> Dichos estudios demostraron que la modificación química de la glicosilación incrementó significativamente la afinidad de la imiglucerasa por los receptores de manosa de los macrófagos. La comparación entre las propiedades de unión, las constantes de asociación y las constantes de disociación de la imiglucerasa y la alglucerasa mostró características de unión a los receptores básicamente idénticas.

Asimismo, los datos procedentes de estudios de farmacocinética clínica (de los que se hablará más adelante) en los que compararon la imiglucerasa y la alglucerasa, confirman la bioequivalencia *in vivo* de ambas versiones de esta enzima. Por tanto, no se han realizado más estudios de farmacodinámica clínica con Cerezyme®.

En dos pacientes que participaron en el estudio pivotal sobre Ceredase™ se confirmó una captación pequeña pero significativa de enzima en la médula ósea.<sup>220</sup> En un aspirado de médula ósea transilíaca obtenido 6 horas después de la infusión (a los 6 meses de recibir tratamiento con 60 U/kg de Ceredase™ cada dos semanas) la actividad enzimática se había multiplicado por cifras entre 2,4 y 6,3 con respecto a los valores obtenidos en la evaluación inicial pretratamiento. Al medio año de tratamiento, el contenido de glucocerebrósido de la médula ósea había descendido de 37 a 7 nmol/mg de proteína en un paciente, y de 70 a 13 nmol/mg de proteína en el otro (considerando normal 1 nmol/mg de proteína  $\pm$  1 DE para la médula ósea de un adulto). Análisis comparables de muestras de biopsia hepática repetidas de pacientes con Enfermedad de Gaucher revelaron aumentos en la actividad de la glucocerebrosidasa 100 veces superiores a los valores basales.<sup>220</sup>

## 13.2. Farmacocinética

Se publicaron resultados de estudios *in vivo* sobre la captación de alglucerasa e imiglucerasa, se demostró que ambas se dirigen de forma selectiva a los tejidos afectados por la Enfermedad de Gaucher.<sup>13,221</sup>

Los estudios preclínicos y clínicos muestran que Cerezyme® se dirige específicamente a sus tejidos y células diana sistémicos.

Un estudio clínico en pacientes con Enfermedad de Gaucher evaluó los perfiles farmacocinéticos por dos métodos diferentes: 1) cuatro dosis distintas (7,5, 15, 30 y 60 U/kg) de Cerezyme® en infusión intravenosa durante 60 minutos, y 2) una sola dosis de 15 U/kg de Cerezyme® administrado con distintas duraciones de infusión (7,5, 15, 30 y 45 minutos).<sup>60</sup> Se obtuvieron muestras para farmacocinética a los 0, 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos y se obtuvieron 10 muestras a intervalos de 10 minutos después de la infusión durante el primer subestudio. En el segundo subestudio se extrajeron 6 muestras a intervalos regulares durante la infusión y se obtuvieron 10 muestras a intervalos de 3 minutos después de la infusión. Entre las variables medidas se encontraban la velocidad de eliminación, el volumen de distribución y el aclaramiento (corregido por peso), la semivida de eliminación y la concentración sérica de Cerezyme® en situación de equilibrio.

Tras la infusión intravenosa de cada una de las cuatro dosis, los pacientes que recibieron Cerezyme® alcanzaron una actividad enzimática en situación de equilibrio en 30 minutos. La actividad enzimática en situación de equilibrio individual de Cerezyme® osciló entre 9,2 y 81,6 mU/ml y aumentaba con la dosis.

Al finalizar la infusión, la actividad enzimática en plasma descendía rápidamente, con una semivida de eliminación media de  $5,9 \pm 2,4$  minutos. El aclaramiento plasmático, calculado a partir de la actividad enzimática en plasma, fue variable, con una media de  $14,5 \pm 4,0$  ml/min. El volumen de distribución corregido por peso osciló entre 88,6 y 146,1 ml/kg. Dentro del rango de dosis investigado, los valores de semivida de eliminación, aclaramiento plasmático y volumen de distribución parecían ser independientes de la dosis infundida, estos resultados parecen sugerir que la captación por parte de los macrófagos no llegaba a saturación.

Después de la infusión intravenosa de una dosis de 15 U/kg de Cerezyme® con cuatro duraciones diferentes (7,5, 15, 30 y 45 minutos), se alcanzó una actividad enzimática en situación de equilibrio al cabo de 20 a 30 minutos en todos los casos. Entre los cuatro intervalos de tiempo diferentes estudiados, los valores de semivida de eliminación, aclaramiento plasmático y volumen de distribución de Cerezyme® fueron coherentes con los obtenidos en la evaluación farmacocinética de dosis variables. El análisis de varianza indicó que el tiempo de infusión no ejercía un efecto significativo sobre ninguna variable farmacocinética.

## 14. Histórico de estudios clínicos en humanos

El estudio clínico inicial con glucocerebrosidasa humana tuvo lugar en 1974 en los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) en EE. UU.<sup>13</sup> En este estudio se administraron dosis intravenosas individuales de glucocerebrosidasa purificada y sin modificar de origen placentario a dos pacientes. Los resultados iniciales mostraron un descenso de los niveles hepáticos y plasmáticos de glucocerebrósido, pero los resultados en el seguimiento fueron incoherentes, posiblemente debido a que la enzima sin modificar era captada principalmente por los hepatocitos en lugar de los macrófagos. Fue necesario desarrollar avances técnicos, no solo para extraer cantidades suficientes de la enzima, sino también para hacerla llegar de forma selectiva a los macrófagos, mediante un procesamiento enzimático de los grupos glucídicos terminales y así, dejar expuestos los residuos de manosa.<sup>222</sup>

En la década de 1980 se desarrolló el innovador compuesto enzimático, alglucerasa, una glucocerebrosidasa placentaria con carbohidratos modificados y dirigida selectivamente a los macrófagos. Sin embargo, debido a su procedencia de placenta humana, existían limitaciones. Aunque no se describieron casos, había un pequeño riesgo de transmisión de contaminantes infecciosos de las placentas al paciente. Otro problema de carácter más práctico, era la disponibilidad limitada de placentas procesables. Se necesitaban alrededor de 50.000 placentas para proporcionar a un paciente suficiente producto para un año de tratamiento con Ceredase™.

En la década de 1990, Genzyme desarrolló la glucocerebrosidasa recombinante, producida en una línea celular de mamífero, y creó métodos para modificar los carbohidratos de esta molécula con el fin de dirigirla eficazmente de forma selectiva a los macrófagos (véase la Figura 22): había nacido Cerezyme®.

## 15. Ensayo pivotal con Ceredase™

En este estudio pivotal monocéntrico y abierto, 12 pacientes (4 adultos y 8 niños) con el bazo intacto que presentaban una enfermedad de tipo 1 de moderada a grave recibieron 60 U por kilogramo de peso corporal de Ceredase™ cada 2 semanas durante un mínimo de 9 meses.<sup>39</sup> Al inicio, los niveles de hemoglobina oscilaban entre 6,8 y 10,7 g/dl, y todos salvo 2 pacientes presentaban trombocitopenia. Los volúmenes hepático y esplénico eran entre 1,2 y 3,4 veces superiores al tamaño normal, y entre 3,5 y 100 veces mayores de lo normal, respectivamente. En las radiografías simples de todos los pacientes podían apreciarse cambios en la médula ósea por acumulación de células de Gaucher, excepto en 2 pacientes adultas, que no mostraban signos aparentes de expansión del compartimento de la médula ósea. En 5 pacientes se apreciaban deformidades en matraz de Erlenmeyer de leves a moderadas, lo que indicaba anomalías de remodelación. Cinco de los pacientes tenían antecedentes de infarto óseo, y 6 mostraban cambios osteoscleróticos indicativos de infarto óseo previo en la región distal del fémur y en la proximal de la tibia.

Al cabo de 9 a 12 meses de tratamiento con Ceredase™, los niveles de hemoglobina aumentaron significativamente en todos los pacientes y se normalizaron en 7 de ellos. Esta respuesta se hizo perceptible al cabo de 3 a 4 meses de tratamiento.

Las cifras de plaquetas tardaron más en responder, pero se elevaron significativamente en 7 de 10 pacientes. Se

observó normalización completa en 2 pacientes.

A los 6 meses, el volumen hepático había descendido significativamente entre un 16-22% en el 42% (5/12) de los pacientes, según una medición por RM. Para entonces, el volumen esplénico había disminuido significativamente en todos los pacientes, con una reducción media del 33% (intervalo del 14-75%).

A pesar del periodo de seguimiento relativamente breve, se observaron signos precoces de mejoría en las radiografías simples de los huesos largos (aumento del hueso trabecular en las zonas de metáfisis de 2 pacientes y resolución del endostio en escarapela en 1 paciente) en 3 pacientes a los 6 meses.

La calidad de vida de los pacientes mejoró; todos ellos refirieron sentir más energía y fuerza física, y mayor tranquilidad y seguridad en sí mismos en las actividades de la vida cotidiana. Todos los pacientes ganaron peso, y todos los niños crecieron durante el estudio.<sup>39,223</sup> Además, disminuyeron considerablemente la fatiga crónica, el dolor óseo, (la frecuencia y la intensidad) de las epistaxis, los hematomas, la distensión abdominal y la saciedad precoz.

El tratamiento con Ceredase™ se toleró bien y no hubo reacciones adversas de ningún tipo.

### Seguimiento óseo

En 11 de los 12 pacientes (hubo una retirada por razones personales), el estado óseo se monitorizó durante más tiempo de lo establecido para este estudio pivotal, los pacientes siguieron recibiendo 60 U/kg/2 semanas de Ceredase™ durante un total de 24 meses, y después, 30 U/kg durante los 9 meses siguientes y 15 U/kg/2 semanas durante otros 9 meses.<sup>220</sup>

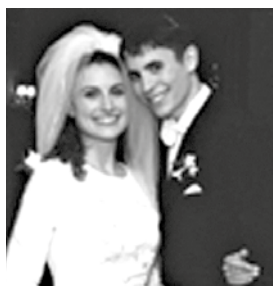
Los estudios radiológicos de la médula ósea incluyeron puntuaciones semicuantitativas de las imágenes de resonancia magnética de las extremidades inferiores, captación de xenón en las metáfisis distal femoral y proximal tibial en la gammagrafía ósea, y estimaciones de la fracción grasa medular total de la espina lumbar a través de imágenes del cambio químico cuantitativo (QCSI). El QCSI reveló al inicio una carga de médula ósea y una afectación ósea mucho mayor de lo que se podía apreciar en las radiografías simples, y todos los pacientes mostraron una captación elevada de xenón en las metáfisis distales femorales antes del inicio del tratamiento. La medición de la fracción grasa de la médula ósea en la espina lumbar indicó reducciones pronunciadas en todos los casos, excepto en uno atípico. El valor medio de la fracción grasa lumbar fue de  $7,3\% \pm 6,7\%$  (el valor observado en adultos jóvenes sanos fue del  $29\% \pm 6\%$ ).

Al inicio, la masa ósea era baja en todos los pacientes en comparación con los sujetos de referencia sanos, según las mediciones por tomografía computarizada cuantitativa de doble energía (DEQCT). El espesor relativo del hueso cortical en las diáfisis mediofemorales era un  $64\% \pm 15\%$  del valor medio de los sujetos de referencia sanos de la misma edad. La densidad del hueso trabecular de la espina lumbar (media de  $148,1 \text{ mg/cm}^3$ ) era inferior al valor medio de los sujetos de referencia adultos sanos ( $185 \pm 28 \text{ mg/cm}^3$ ) en dos tercios de los participantes del estudio.

Las evaluaciones óseas se repitieron al cabo de 6 meses y de 3,5 años de tratamiento. En general, las respuestas



Primer paciente tratado con infusiones de Ceredase™.



El mismo paciente unos 15 años después en el día de su boda.



óseas al tratamiento fueron medibles mucho más tarde que las hematológicas o las viscerales. Después de 3,5 años de tratamiento con Ceredase™, tanto los pacientes pediátricos como los adultos alcanzaron una mejoría significativa objetiva y cuantitativa de la afectación ósea. Con respecto a la respuesta de la médula ósea, se observó una marcada reducción en la severidad de la infiltración de células de Gaucher con todas las modalidades de imágenes medulares (RM semicuantitativa, QCSI y gammagrafía con Xe). El QCSI mostró las respuestas más importantes, con una mejoría significativa en todos los pacientes; el 64% (7/11) de ellos lograron una fracción grasa completamente normal.



Se observaron mejorías importantes en el espesor cortical (diáfisis medifemoral y mediotibial) y en la densidad ósea trabecular (espina lumbar y metáfisis distal femoral y proximal tibial), ambos medidos con DEQCT, al cabo de 3,5 años de tratamiento con Ceredase™. Se detectó un llamativo efecto del tratamiento, con un espesor cortical relativo medio (valores expresados como porcentaje de la media hallada en sujetos de referencia sanos con el mismo estadio de madurez sexual) que pasó del 64% ± 15% basal al 86% ± 18% al final del estudio ( $p = 0,01$ ). La mejoría a lo largo del tiempo se reflejó íntegramente en un aumento neto de la masa de hueso cortical en 7 pacientes prepuberales, que también exhibieron un notable crecimiento óseo durante el estudio. Cuatro de estos pacientes obtuvieron espesores de hueso cortical cercanos o superiores al valor normal medio de los niños de referencia sanos de la misma edad. No se apreciaron cambios significativos en el espesor del hueso cortical en ninguno de los pacientes con placas de crecimiento epifisarias fusionadas al inicio del tratamiento. La densidad ósea trabecular media relativa aumentó del 92% ± 13% basal al 98% ± 9% al final del estudio ( $p = 0,014$ ), con incrementos sustanciales de la densidad en el 55% (6/11) de los pacientes, tanto niños como adultos. Durante los 3,5 años de seguimiento, ninguno de los pacientes desarrolló infartos óseos u osteonecrosis adicionales.

Los niños pueden conseguir respuestas óseas más rápidas y sustanciales que los adultos, muy probablemente debido a que en ellos el recambio óseo es más rápido. La mejoría de la densidad trabecular en los adultos muestra la capacidad del esqueleto maduro para seguir respondiendo. En los adultos, el hueso trabecular, que se remodela en un 25% cada año, es mucho más activo metabólicamente que el cortical, que solo se remodela entre un 2% y un 3% cada año.<sup>220</sup>


## 16. Estudios clínicos con Cerezyme®

Los estudios pivotal y de extensión comenzaron en 1992 y evaluaron la eficacia clínica de Cerezyme® tanto a corto como a largo plazo. El diseño de dichos estudios se vio complicado por diversos factores, como la escasa incidencia de la Enfermedad de Gaucher y la gran heterogeneidad en su presentación. La gravedad en el momento de la presentación clínica, el ritmo de progresión de la enfermedad y la presencia de trastornos patológicos irreversibles difieren de un paciente a otro. Por consiguiente, las respuestas al tratamiento no serán uniformes.

### 16.1 Estudios pivotal y de extensión de fase 3 con Cerezyme®

El estudio pivotal de fase 3 se realizó para comparar la eficacia y la seguridad de Cerezyme® con la de Ceredase™ en el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher no neuronopática (tipo 1).<sup>215</sup> Se llevó a cabo una evaluación en doble ciego y con grupos paralelos realizada en dos centros estadounidenses en la que se asignaron aleatoriamente a los dos grupos los 30 pacientes (17 hombres y 13 mujeres) de 12 a 69 años de edad con Enfermedad de Gaucher de moderada a severa no neuronopática (tipo 1). Siete pacientes tenían entre 12 y 17 años de edad.





Los pacientes recibieron Cerezyme® o Ceredase™ a una dosis de 60 U/kg de peso corporal/2 semanas durante 6 meses. Posteriormente, los pacientes entraron en un estudio de extensión de fase 3, para estudiar la eficacia y la seguridad de Cerezyme® a más largo plazo. Los pacientes continuaron recibiendo el mismo tratamiento asignado en el estudio pivotal durante al menos 3 meses más, de manera que los pacientes recibieron el tratamiento al cual habían sido asignados aleatoriamente durante un mínimo de 9 meses. A partir de entonces, los individuos que habían recibido Ceredase™ cambiaron a Cerezyme®. Durante la parte de ampliación del estudio, a los pacientes que cumplieron ciertos criterios de respuesta específicos se les consideró aptos para una reducción de la dosis (según el protocolo). Al finalizar el estudio de extensión, con la autorización de Cerezyme® por parte de la FDA estadounidense en mayo de 1994, a todos los participantes en el estudio se les había hecho un seguimiento durante un periodo total de alrededor de 2,3 años.

Las variables principales de eficacia del estudio pivotal/de extensión de fase 3 fueron la mejoría en los niveles de hemoglobina y plaquetas y las reducciones de los volúmenes hepático y esplénico (evaluados mediante RM volumétrica o TAC). Asimismo, el estado óseo se evaluó directamente a través de RM, radiografía de fémur, húmero, radio, cúbito y tibia, y mediante los cambios de espesor cortical de estos huesos. Aunque la RM está reconocida como la mejor técnica para evaluar y monitorizar los cambios producidos en el estado óseo en los pacientes con Enfermedad de Gaucher, no siempre estaba disponible en todos los centros. Por tanto, aunque se utilizó la RM para algunas evaluaciones óseas, la mayoría se hicieron mediante radiografías simples.

## 16.2. Resultados

Los resultados de los parámetros hematológicos y viscerales se presentan en la Figura 24. Durante los primeros 6 meses, la concentración de hemoglobina y el recuento de plaquetas aumentaron considerablemente; los aumentos de hemoglobina se produjeron de modo más rápido que los aumentos del recuento de plaquetas. Se alcanzó un incremento de 1,0 g/dl en la hemoglobina en 2,5-3 meses de tratamiento. El volumen esplénico basal influyó parcialmente en las respuestas de la hemoglobina y las plaquetas al tratamiento. Las pautas sugieren que la respuesta de la hemoglobina mejoró y que la respuesta de las plaquetas empeoró en pacientes con bazo mayor.

En ambos grupos, la tasa de disminución del volumen hepático y esplénico durante el segundo periodo de extensión de 6 a 9 meses fue inferior a la tasa alcanzada durante el primer medio año de tratamiento. Los pacientes con mayores hígados y bazo presentaron las mayores disminuciones relativas en el volumen de estos órganos.

El estado óseo se mantuvo estable en 2 de los pacientes tratados solo con Cerezyme® y empeoró en 2 de los pacientes tratados con Ceredase™/Cerezyme®. No aparecieron nuevas lesiones óseas durante los estudios pivotaes y de ampliación y se mantuvo o se incrementó el grosor cortical.

Solo 3 de los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a la glucocerebrosidasa durante los primeros 9 meses del estudio (n = 9; 3 pacientes tratados con Cerezyme®, 6 pacientes tratados con Ceredase™) notificaron mareos, prurito o exantema de intensidad leve a moderada. La respuesta terapéutica no disminuyó en pacientes que seroconvirtieron y estos pacientes no interrumpieron el tratamiento.

En conclusión, las respuestas de los pacientes al tratamiento con Cerezyme® y Ceredase™ fueron equivalentes sin diferencias significativas. Ambos tratamientos mostraron una eficacia notable en términos de mejora del estado hematológico, visceral y óseo. Además, Cerezyme® demostró ser seguro, incluso durante un periodo de tiempo superior.

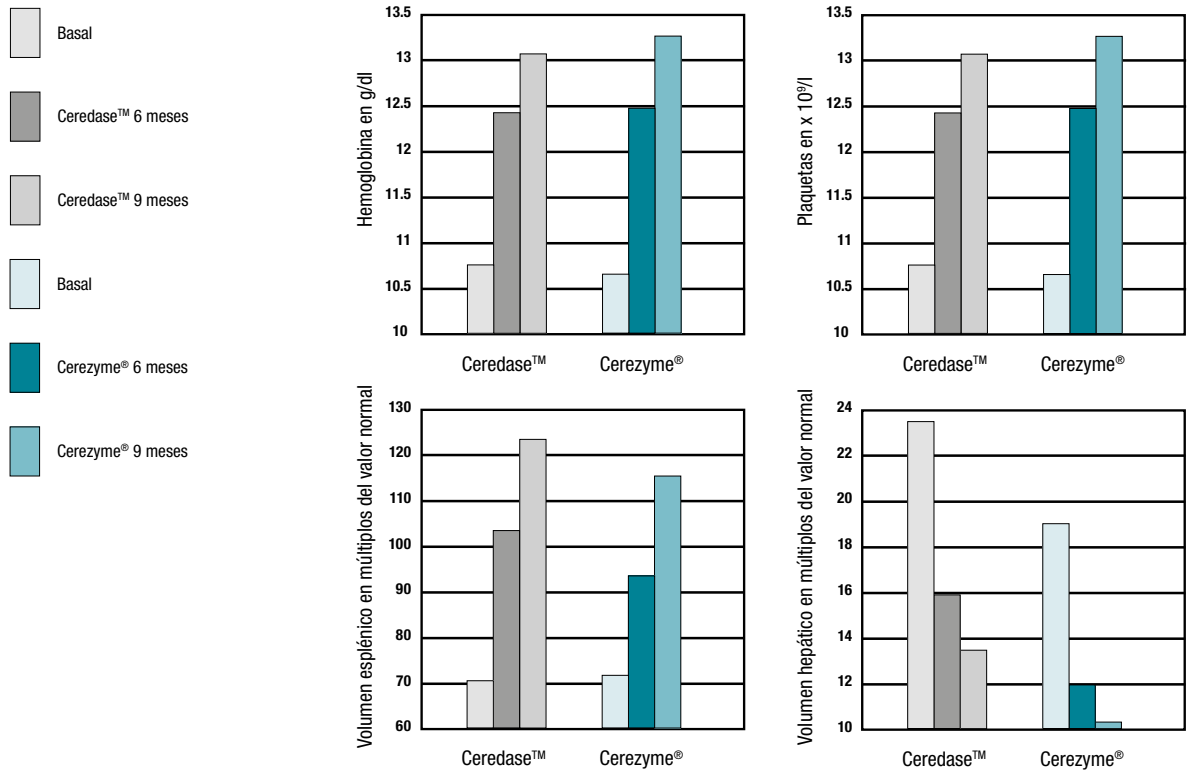



Figura 24. Resultados del tratamiento en el ensayo pivotal con Cerezyme®: parámetros hematológicos y viscerales

## 17. Más evidencia clínica

Otro ensayo clínico realizado en Israel, evaluó el efecto de dos pautas posológicas diferentes de Cerezyme® en 10 pacientes agrupados en parejas equivalentes por dos revisores independientes, en base a su edad y a la gravedad de la enfermedad (según lo determinado por un índice de gravedad). Todos los pacientes recibieron la misma dosis mensual total de Cerezyme® fijada por un comité de evaluación nacional: 30 U/kg/4 semanas, administrados como 15 U/kg/2 semanas (1 paciente de cada una de las 5 parejas) o bien como 2,5 U/kg tres veces por semana (el otro paciente de cada una de las 5 parejas). Siete pacientes tenían bazo intacto, mientras que los otros 3 habían sido sometidos a esplenectomía parcial. La media de edad al comienzo fue de 32,2 años, mientras que la media de edad en el momento del diagnóstico fue de 19,9 años. Los pacientes tendían a presentar manifestaciones clínicas "leves" en la inclusión. Cabe señalar que en este estudio no se trató con esta





pauta posológica baja a ningún paciente pediátrico ni a pacientes con la Enfermedad de Gaucher “grave.” Uno de los pacientes desarrolló anticuerpos frente a Cerezyme® pero no síntomas de hipersensibilidad.

En los 10 pacientes, el aumento medio de la hemoglobina y el recuento de plaquetas fue de 13,4% y de 25,7% y la reducción media del volumen esplénico y hepático alcanzó en 12 meses un 36,4% y un 14,5% respectivamente.<sup>224</sup>

Los 10 pacientes fueron sometidos a una monitorización periódica de la densidad ósea en el cuello femoral y en la espina lumbar por radioabsorciometría de doble energía. Se realizaron pruebas a los pacientes en el inicio, tras 3-6 meses, tras 18-24 meses y hasta los 9 años de tratamiento.<sup>225</sup> La densidad ósea fue muy baja al comienzo en todos los pacientes y no se normalizó con esta dosis de 30 U/kg/4 semanas. En particular, los pacientes de más edad (4 mujeres y 2 hombres; >30 años) mostraron alguna mejoría en la densidad ósea durante el tratamiento. Si bien no se observaron cambios significativos en la densidad ósea de los pacientes más jóvenes (4 mujeres; 18-23 años de edad), esta dosis pudo haber prevenido que se produjera más desmineralización en esos pacientes. Se realizaron RM a 9/10 pacientes y en 4 pacientes (44%) se sugirió una mejoría mínima en la señal de la fracción grasa a los 12 meses de tratamiento. A partir de estos datos se concluyó que no existía una diferencia significativa en la seguridad y eficacia entre las dos pautas de frecuencia de la infusión en la dosis estudiada.<sup>224</sup>

Los investigadores destacaron la necesidad de una estrecha monitorización de la afectación ósea en los pacientes afectados de forma moderada a grave tratados con dicha baja dosis de Cerezyme®. En este sentido, es importante tener en cuenta que en muchos pacientes, la mejoría del estado óseo puede requerir una dosis más alta, mantenida a más largo plazo que las dosis que consiguen cambios positivos en las anomalías viscerales y hematológicas.<sup>226,227</sup>

Un estudio estadounidense reciente investigó la influencia de Cerezyme® en la calidad de vida relacionada con la salud (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) en los pacientes con la Enfermedad de Gaucher tipo 1 con una afectación ósea significativa.<sup>211</sup> Los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con evidencia de afectación ósea, incluido dolor óseo y lesiones líticas irreversibles, infartos medulares y necrosis avascular, recibieron 60 U/kg de Cerezyme® cada 2 semanas durante dos años. Tras 2 años, se redujo la dosis hasta 45 o 30 U/kg cada dos semanas, si el paciente había alcanzado los objetivos individuales. Durante los 4 años de estudio, se evaluó la calidad de vida mediante el cuestionario de salud SF-36 (*Short Form-36 Health Survey*), que es una medida tanto del estado físico (4 subapartados) como mental (4 subapartados). Se recogieron los datos iniciales y se compararon con los resultados de la prueba en los años 1, 2, 3 y 4. Durante el transcurso del estudio, todos los pacientes notificaron una reducción del dolor óseo, que ya fue cuantificable a los 12 meses tras el comienzo del tratamiento. En el momento basal, un 37% (12/32) de los pacientes notificaron dolor óseo de moderado a intenso. Tras 24 meses con 60 U/kg de Cerezyme® dos veces por semana, el porcentaje de sujetos que notificaron dolor óseo de moderado a intenso se redujo en un 90%. Esta mejoría se mantuvo a lo largo del estudio y solo un 8% y un 13% de los pacientes continuó notificando dolor de moderado a intenso a los 3 y a los 4 años, respectivamente.

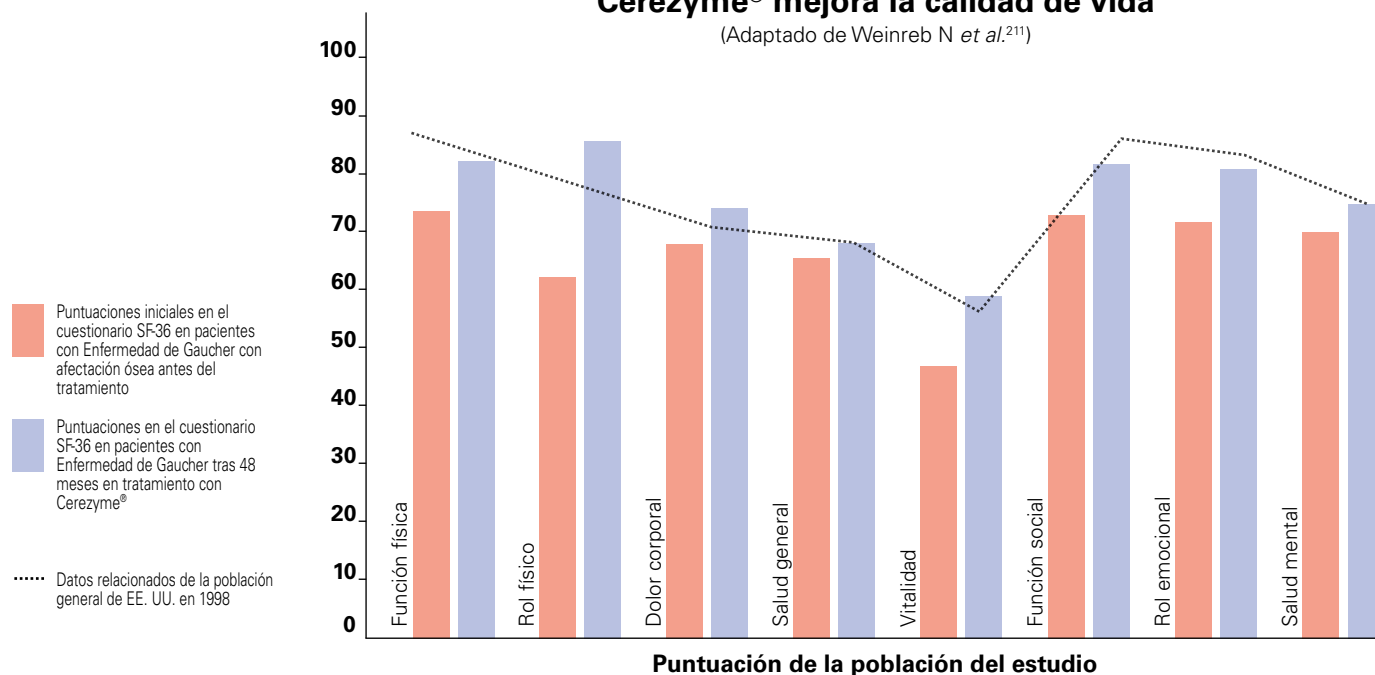
En los primeros dos años de tratamiento, el componente físico de la escala SF-36 mejoró significativamente desde el momento basal, lo que sugiere un impacto positivo del tratamiento en la salud física de los pacientes. Muchas de las mejorías se observaron en la percepción de los pacientes de sus limitaciones físicas, lo que indica una reducción del impacto de la enfermedad en las actividades de la vida diaria. En el mismo intervalo de 24 meses, el componente de salud mental aumentó significativamente y esta mejoría se mantuvo hasta el año 4 (Figura 25).

En este estudio de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) a largo plazo, se observó que Cerezyme® mejora significativamente tanto el bienestar físico como mental de los pacientes con Enfermedad de Gaucher con afectación ósea avanzada.

Esas mejorías reflejaban una reducción de las limitaciones físicas, un aumento de la capacidad para llevar a cabo tareas diarias y una reducción del dolor. El aumento de la energía y la reducción de las limitaciones en la función social contribuyeron a la mejoría observada del estado de salud mental.

## Cerezyme® mejora la calidad de vida

(Adaptado de Weinreb N *et al.*<sup>211</sup>)



**Figura 25.** Cerezyme® mejora la calidad de vida

En dos centros europeos que tratan a pacientes con Enfermedad de Gaucher se investigó la posible existencia de un efecto dependiente de la dosis de Cerezyme® en las manifestaciones óseas, bioquímicas, viscerales y hematológicas. Tradicionalmente, la dosis de Cerezyme® varía en gran medida entre centros de tratamiento. En un centro de Alemania, el tratamiento inicial estándar era de 60-120 U/kg cada 4 semanas, mientras que en un centro de Países Bajos, los pacientes eran tratados inicialmente con dosis más bajas, de 15-50 U/kg cada 4 semanas. En el análisis publicado se incluyen datos sobre un total de 106 pacientes con Enfermedad de Gaucher de esos dos centros.

Esto incluye a pacientes que recibieron tratamiento con Cerezyme® hasta 12 años. La mediana de las dosis en el centro neerlandés tras 2 años fue de 30 U/kg/4 semanas (intervalo de 15-120 U/kg/4 semanas), mientras que la dosis en el centro alemán no varió y la mediana de las dosis fue de 80 U/kg/4 semanas (intervalo de 60-120 U/kg/4 semanas).

En este estudio retrospectivo se determinó la existencia de una eficacia dependiente de la dosis de Cerezyme®, que produjo una mejoría más rápida de la afectación ósea, medida por el score de la carga de la médula ósea (*Bone Marrow Burden*: BMB), una medida de la infiltración de las células de Gaucher en la médula ósea. Esto se vio reflejado en que un porcentaje mayor de pacientes alcanzaron el objetivo terapéutico de reducir al menos 2 puntos de un máximo de 8 de carga de la médula ósea después de 2 años con dosis más altas, en comparación con los centros que administraban dosis más bajas (33% frente a 12%)

La mejoría en la hemoglobina y el recuento de plaquetas, así como la reducción de la hepatoesplenomegalia no fueron significativamente diferentes entre esos dos centros. Sin embargo, los niveles de quitotriosidasa (una medida, tanto de la carga corporal total de células de Gaucher, como de la eficacia del tratamiento) disminuyó significativamente tras 12 meses con la dosis mayor de Cerezyme® (en comparación con la menor). En el centro con una dosis menor, el 15% de los pacientes no alcanzaron el objetivo terapéutico de la reducción de la quitotriosidasa, en comparación con el centro con la dosis mayor, donde el 100% de los pacientes alcanzaron este objetivo terapéutico.<sup>207</sup>



Un grupo de expertos americanos en Enfermedad de Gaucher probaron la eficacia de Cerezyme® en el tratamiento de las manifestaciones óseas de la Enfermedad de Gaucher en un estudio de cohortes, longitudinal, prospectivo, de 48 meses.<sup>228</sup> En este estudio, 33 pacientes sin tratamiento previo con Cerezyme® (mediana de edad de 43 años), con una o más manifestaciones óseas como osteopenia, antecedentes de crisis óseas u otra afectación ósea documentada, recibieron 60 U/kg de imiglucerasa cada 2 semanas durante los primeros 24 meses de tratamiento. Después de 24 meses la dosis se redujo a 45 o 30 U/kg cada 2 semanas, si el paciente presentaba una función visceral y hematológica adecuada y si había una mejoría en las manifestaciones óseas. Sin embargo, la mayoría de los pacientes mantuvieron la dosis de 60 U hasta los 48 meses. Dos tercios de la población del estudio eran homocigóticos para la mutación N370S, muchos presentaban una afección visceral y hematológica relativamente leve, pero presentaban una carga de afectación esquelética significativa antes del tratamiento (lo que demuestra que la homocigosis para N370S no es sinónimo de afectación 'leve' y que la afectación ósea puede ser grave en pacientes en los que no resulta obvia a partir de los parámetros del volumen orgánico o hematológicos).

El cumplimiento con Cerezyme® fue excelente; el 70% no perdió ninguna infusión durante los 4 años y solo un 6% de los pacientes perdió 5 o más infusiones de un máximo de 104 por persona.

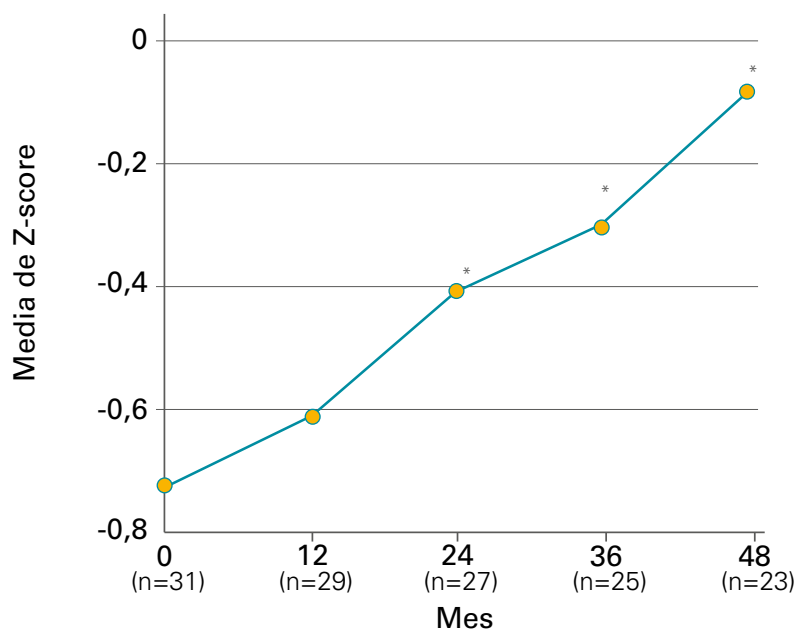
Se observaron mejoras sustanciales en el dolor óseo, en la aparición de crisis óseas y en la densidad mineral ósea. Las mejorías en el dolor óseo se observaron a los 3 meses ( $p < 0,001$  frente a los valores basales) y continuaron progresivamente a lo largo del estudio; el 39% de los pacientes notificó dolor a los 48 meses, frente al 73% al comienzo.

De los 13 pacientes con antecedentes de crisis óseas previas al tratamiento, 11 no sufrieron recaídas de dichos acontecimientos durante el estudio.

Se observó un aumento en los marcadores bioquímicos de formación ósea; y disminuyeron los marcadores de reabsorción ósea. Los resultados de observaciones previas de recambio óseo con Cerezyme® eran controvertidas; cabe señalar, sin embargo, que estas observaciones se obtuvieron generalmente con dosis bajas de Cerezyme®.

Se observó una mejoría constante de la densidad mineral ósea del cuello femoral y la columna vertebral, medida por radioabsorciometría de doble energía (DEXA). El bajo Z-score medio aumentó hasta casi los niveles normales -para la columna vertebral alrededor del mes 48 ( $p = 0,042$ ) (Figura 26) para el cuello femoral alrededor del mes 36 ( $p = 0,035$ ). Esto sugiere que 60 U/kg/2 semanas podría ser una dosis inicial apropiada para los pacientes osteopénicos.

## Mejoría en la densidad mineral ósea (DMO) lumbar



**Figura 26.** Densidad ósea (media de Z-score de absorciometría de energía dual de rayos X, reflejo de un ajuste por edad), medida en la columna vertebral.<sup>228</sup>

Las complicaciones óseas detectadas utilizando RM, RM QCSI, rayos X o tomografías SEQCT se notificarán por separado, pero en el artículo publicado está claro que su incidencia se redujo en frecuencia a medida que aumentó el tiempo de tratamiento, lo que sugiere que dichas complicaciones se debieron a la carga de la enfermedad en el momento basal. Todas las complicaciones posteriores al inicio del tratamiento se detectaron mediante obtención de imágenes y no se asociaron con síntomas clínicos.

Todos los signos hematológicos y viscerales mejoraron significativamente durante el estudio, en consonancia con las observaciones previas.

# 18. Visión general de la eficacia clínica más allá de los ensayos clínicos

## 18.1. General

Las experiencias posteriores a la comercialización con el tratamiento con Cerezyme® (y Ceredase™) son una compilación de series de casos publicadas de modo independiente, pequeños ensayos clínicos y una gran cantidad de datos obtenidos del Registro de Gaucher. Todos esos datos adicionales apuntan en la misma dirección que los ensayos clínicos: pueden esperarse respuestas clínicamente significativas en los parámetros sistémicos en los pacientes con Enfermedad de Gaucher de tipo 1 y de tipo 3 tratados con Cerezyme®.

No es probable que Cerezyme® atraviese la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, es improbable la mejora de la afectación neurológica central primaria en pacientes con Enfermedad de Gaucher neuronopática (tipos 2 y 3). Si bien inicialmente Cerezyme® se recomendaba solo para la Enfermedad de Gaucher no neuronopática, muchos centros de todo el mundo han estado tratando a los pacientes con enfermedad neuronopática crónica con Cerezyme® (o Ceredase™). Los datos recopilados muestran que es incuestionable que Cerezyme® también es eficaz en la mejoría de las manifestaciones óseas, hematológicas y viscerales de la Enfermedad de Gaucher neuronopática (tipo 3) crónica.<sup>229-232</sup> Los siguientes apartados, sin embargo, se centrarán en las observaciones en la población de pacientes con Enfermedad de Gaucher no neuronopática (tipo 1).

## 18.2. Datos y análisis del Registro de Gaucher

### 18.2.1. Registro de Gaucher

El Registro del Grupo Internacional de Colaboración sobre la Enfermedad de Gaucher (*International Collaborative Gaucher Group*, ICGG) es la mayor base de datos de observación y colaborativa que existe sobre la Enfermedad de Gaucher ([www.gaucherregistry.com](http://www.gaucherregistry.com)). Se estableció en 1991 como una base de datos longitudinal para supervisar los resultados clínicos habituales en pacientes con Enfermedad de Gaucher, independientemente del estado del tratamiento. Proporciona una fuente inestimable de datos clínicos de los que extraer guías basadas en la evidencia para un mejor cuidado y manejo de los pacientes individuales.

Los objetivos del Registro del ICGG se resumen en la Tabla 9 y se anima a los médicos y profesionales sanitarios a utilizarlo. Los informes de casos de pacientes, esto es, los informes de evaluación de los resultados clínicos individualizados, permiten al médico, enfermero y otros profesionales involucrados supervisar los cambios en la evolución de la enfermedad del paciente. Los informes resumen gráficamente los cambios producidos en los parámetros clínicos a lo largo del tiempo.



- Mejorar la comprensión de la variabilidad, la progresión y la evolución natural de la Enfermedad de Gaucher con el objetivo final de mejorar la orientación y la evaluación de las intervenciones terapéuticas
- Evaluar la efectividad a largo plazo del tratamiento con Cerezyme®
- Proporcionar a la comunidad médica de Gaucher recomendaciones para monitorizar a los pacientes y proporcionar informes periódicos sobre resultados de pacientes con el fin de ayudar a optimizar la atención de los pacientes
- Proporcionar a los médicos informes de casos de pacientes para controlar la enfermedad y comunicar la evolución de sus pacientes

**Tabla 9.** Objetivos del Registro de Gaucher

### 18.2.2. Recomendaciones mínimas para la monitorización

La base de datos del Registro de Gaucher, cada día mayor, confirma que la severidad de la enfermedad no puede definirse por medio de un único parámetro clínico. Por lo tanto, es muy importante que los profesionales de atención sanitaria hagan esfuerzos conjuntos para realizar evaluaciones globales, como se recomienda en la Tabla 11 y se comenta en el apartado 19.2.

### 18.2.3. Análisis de los datos del Registro de Gaucher

A finales del año 2007, un total de 772 médicos participantes habían inscrito en el Registro del ICGG a 4.936 pacientes.<sup>97</sup> Más de la mitad de los pacientes fueron diagnosticados con Enfermedad de Gaucher durante la infancia (antes de los 20 años). La mediana de edad en el momento del diagnóstico era de 14 años, mientras que la media de edad era de 19 años. La gran mayoría (92%) fueron diagnosticados con la variante no neuronopática (tipo 1) de la Enfermedad de Gaucher. Los pacientes incluidos hasta el año 2007, incluido este último, procedían de 60 países de todo el mundo.

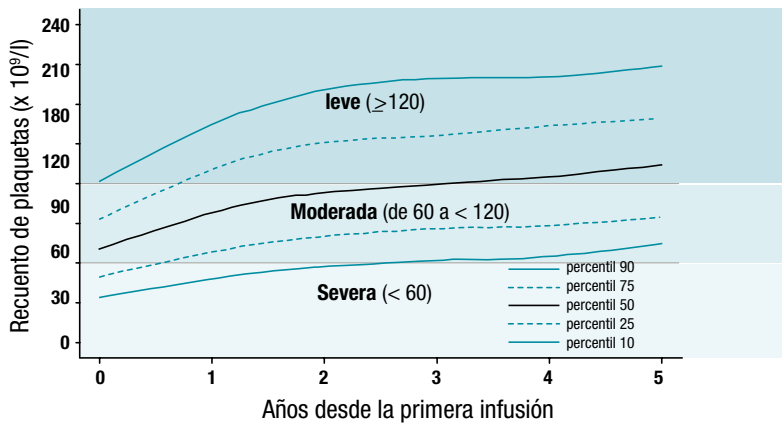
Cuatro quintos de los pacientes habían recibido o estaban recibiendo tratamiento con Ceredase™ o Cerezyme® y el total combinado de años de seguimiento sobre los que se dispone de datos en el Registro de Gaucher es de cerca de 39.000 años. La mediana de edad en el momento del comienzo del tratamiento era de 26 años y la mediana de edad en el último seguimiento era de 32 años. Con el fin de proporcionar orientación sobre el manejo clínico de los pacientes de Gaucher, estos datos del Registro a largo plazo sobre la eficacia del tratamiento con Cerezyme® (y/o Ceredase™; a partir de ahora se hará referencia a ambos conjuntamente como "Cerezyme®") sobre las manifestaciones específicas de la Enfermedad de Gaucher de tipo 1 se analizaron con independencia de la pauta posológica.<sup>233</sup>

**A finales del año 2007, un total de 772 médicos participantes habían inscrito en el Registro del ICGG a 4.936 pacientes.<sup>97</sup>**

## Respuestas de la hemoglobina y las plaquetas

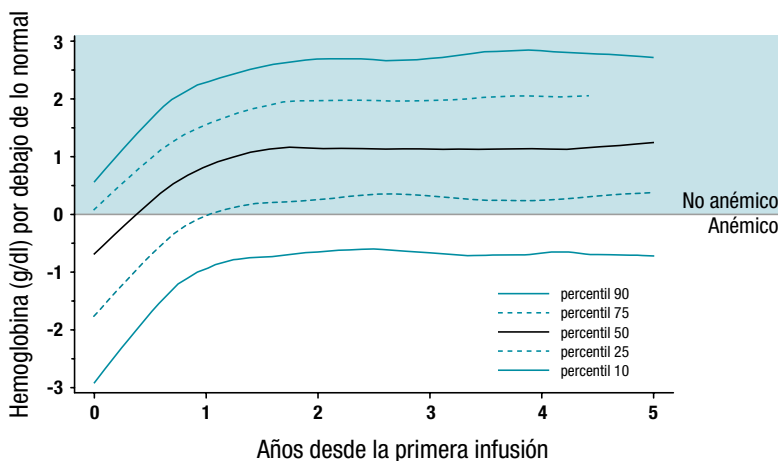
En el momento del diagnóstico, muchos pacientes (60%) presentaban un recuento de plaquetas anormalmente bajo ( $<120 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), mientras que un tercio eran anémicos.

En pacientes con al menos trombocitopenia moderada ( $<120 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), el aumento del número de plaquetas pareció estar influido por el grado de esplenomegalia. En 36 meses de tratamiento, la mediana del recuento de plaquetas mejoró de moderadamente baja a levemente baja. Los pacientes que comenzaron el tratamiento con una trombocitopenia moderada mostraron un mayor aumento total en el recuento de plaquetas y es más probable que alcancen niveles normales tras 5 años que aquellos con un recuento de plaquetas inicial muy bajo ( $<60 \times 10^3/\text{l}$ ), a pesar de que la mediana del recuento de plaquetas se dobla en 2 años de tratamiento en el último grupo. Con un tratamiento continuo, el recuento de plaquetas se mantiene o mejora más (Figura 27, datos del informe anual del ICGG de 2005).



**Figura 27.** Respuestas plaquetarias al tratamiento con Cerezyme® en 848 pacientes con la Enfermedad de Gaucher de tipo 1 de los que se dispone del número de plaquetas en el momento de la primera infusión. Datos basados en 11.292 observaciones.

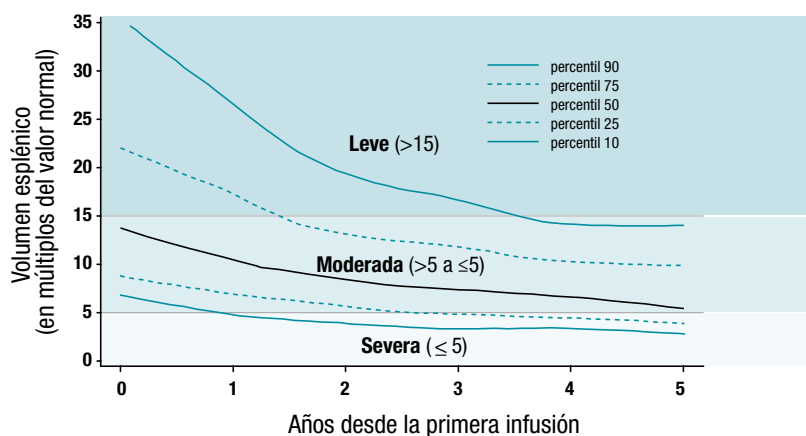
En los pacientes con anemia en el momento basal, la concentración de hemoglobina aumentó significativamente durante los primeros 6 meses en tratamiento con Cerezyme® y las medianas de hemoglobina aumentaron de niveles anémicos a niveles no anémicos. En un año de tratamiento, la concentración de hemoglobina se normalizó en la gran mayoría de los pacientes. La concentración continúa aumentando ligeramente con mejoras mantenidas en el tiempo. Los mayores aumentos absolutos se vieron en pacientes con una anemia más severa en el momento basal. Se observa una leve anemia persistente entre los pacientes en el décimo percentil más bajo de concentración de hemoglobina (Figura 28, datos del informe anual del ICGG de 2005).



**Figura 28.** Respuestas de la hemoglobina al tratamiento con Cerezyme® en 667 pacientes con la Enfermedad de Gaucher de tipo 1 que presentaban una concentración de hemoglobina anormal en el momento de la primera infusión. Datos basados en 9.534 observaciones.

## Respuestas del volumen esplénico y hepático

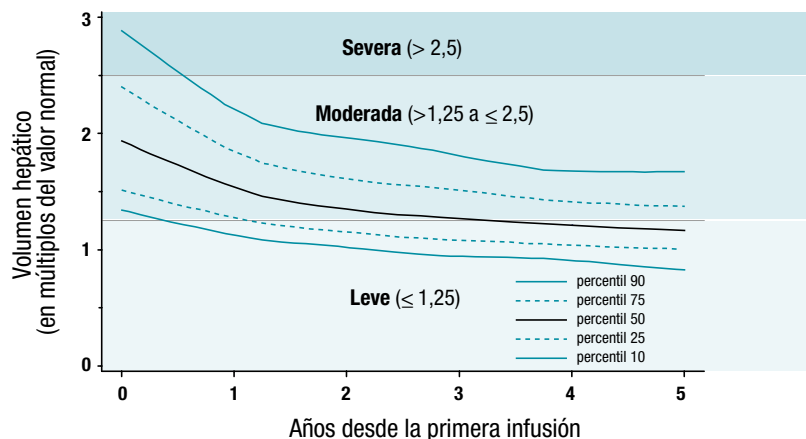
La organomegalia característica muestra una respuesta drástica al tratamiento con Cerezyme®. En 18 meses, el 50% de los volúmenes esplénicos mostraron mejorías dentro de la categoría de esplenomegalia moderada, disminuyendo de 15 veces por encima de lo normal a 10 veces o menos por encima de lo normal, y alcanzaron un volumen 5 veces por encima de lo normal (esplenomegalia leve) en cinco años de tratamiento. Los pacientes con esplenomegalia severa mostraron una mayor reducción que aquellos con esplenomegalia moderada, pero es menos probable que alcancen volúmenes normales (Figura 29, datos del informe anual del ICGG de 2004).



**Figura 29.** Respuestas del volumen esplénico al tratamiento con Cerezyme® en 565 pacientes con la Enfermedad de Gaucher de tipo 1 que presentaban esplenomegalia en el momento de la primera infusión. Datos basados en 2.089 observaciones.

Los datos sobre el volumen hepático muestran que en 36 meses en tratamiento con Cerezyme®, el 50% de los volúmenes hepáticos mejoran desde aproximadamente 2 veces lo normal (hepatomegalia moderada) a aproximadamente 1,25 veces lo normal (hepatomegalia leve). Es menos probable que el volumen hepático se normalice cuando el volumen antes del tratamiento era mayor de 2,5 veces lo normal (Figura 30, datos del informe anual del ICGG de 2004).

Tanto el volumen hepático como esplénico suelen seguir disminuyendo con el mantenimiento del tratamiento.



**Figura 30.** Respuestas del volumen hepático al tratamiento con Cerezyme® en 602 pacientes con la Enfermedad de Gaucher de tipo 1 que presentaban hepatomegalia en el momento de la primera infusión. Datos basados en 2.438 observaciones.

## Respuestas óseas

En 2002, se notificaron los primeros análisis de las respuestas óseas al tratamiento con Cerezyme<sup>®233</sup> y recientemente se publicaron actualizaciones. En el Registro de Gaucher Internacional de 2002 se habían incluido 1.028 pacientes y se les había realizado un seguimiento de 2 a 5 años. En el momento de la inclusión se disponía de imágenes radiológicas de parte de los pacientes, concretamente de 633. Casi todos (96%) presentaban al menos una anomalía ósea (Tabla 10). Alrededor de la mitad presentaban manifestaciones óseas graves. También se registraron anomalías óseas en pacientes sin hepatoesplenomegalia ni parámetros hematológicos anormales. En esos pacientes, el 84% se quejaba de dolor óseo crónico y el 44% notificó antecedentes de crisis óseas. Por consiguiente, contrariamente a lo que se asume habitualmente, la ausencia de manifestaciones viscerales o hematológicas sintomáticas no excluye la presencia de la Enfermedad de Gaucher.

El dolor y las crisis óseas contribuyen a disminuir la capacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria y pueden tener un impacto en la calidad de vida de los pacientes con la Enfermedad de Gaucher. Un estudio reciente investigó la influencia de Cerezyme<sup>®</sup> en la calidad de vida relacionada con la salud (*Health Related Quality of Life, HRQoL*) en los pacientes con Enfermedad de Gaucher de tipo I con una afectación ósea significativa (véase el Capítulo 17).<sup>211</sup>

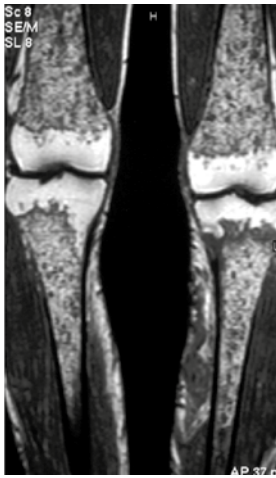
Un análisis del dolor óseo y las crisis óseas del Registro de la Enfermedad de Gaucher del ICGG confirma análisis anteriores en los que se indicaba que Cerezyme<sup>®</sup> es muy eficaz en la prevención de nuevas crisis óseas y en la reducción del dolor óseo. En ese estudio longitudinal se estudió información sobre más de 2.000 pacientes para evaluar la frecuencia del dolor óseo y las crisis óseas en los tres años anteriores y posteriores al inicio del tratamiento con Cerezyme<sup>®</sup>. El número de episodios de dolor óseo y crisis óseas notificados aumentó desde tres años antes del tratamiento al año inmediatamente precedente al tratamiento. Tras el inicio de Cerezyme<sup>®</sup>, de los 38 pacientes que experimentaron crisis óseas en el año anterior al tratamiento, 32 (84%) no experimentaron nuevos episodios en el año posterior al tratamiento. En el segundo año de tratamiento, ninguno de los 38 notificó episodios de crisis óseas. Del mismo modo, el dolor óseo disminuyó significativamente tras el inicio de tratamiento con Cerezyme<sup>®</sup>, con un 38%, 40% y 39% de disminución año a año de los episodios notificados.<sup>234</sup>

Otro análisis del Registro reveló que existe evidencia de mejoría de la enfermedad mineral ósea dependiente de la dosis. La población del estudio incluyó a pacientes del tipo 1 en los que estaba disponible la densidad mineral ósea (DMO) medida por DEXA en la espina lumbar.

En total, se identificaron 502 pacientes, de los cuales 342 habían recibido tratamiento con Cerezyme<sup>®</sup> (con un intervalo de dosis de 5-75 U/kg/2 semanas, si bien las dosis más habituales eran de 15, 30 o 60 U/kg/2 semanas). Durante los 8 años de seguimiento, todos los pacientes que recibieron tratamiento con Cerezyme<sup>®</sup> mejoraron su densidad ósea. Además, se constató que había una relación con la dosis; la mejoría más significativa se produjo con 60 U/kg/2 semanas, con esta dosis se alcanzó la densidad ósea de la población normal sana sin Enfermedad de Gaucher. Si bien se observaron mejorías en la densidad ósea con dosis inferiores, con ninguna de estas dosis se alcanzaron niveles próximos a los normales (Figura 32).<sup>93</sup>

	Número (%)
<b>Cualquier enfermedad ósea demostrada radiográficamente</b>	<b>607 (96)</b>
<b>Deformidad en matraz de Erlenmeyer</b>	<b>327 (52)</b>
<b>Osteopenia</b>	<b>268 (42)</b>
<b>Infiltración en la médula ósea</b>	<b>257 (41)</b>
<b>Necrosis avascular</b>	<b>170 (27)</b>
<b>Infarto</b>	<b>157 (25)</b>
<b>Fractura</b>	<b>96 (15)</b>
<b>Lesión lítica</b>	<b>59 (9)</b>
<b>Reemplazo de articulaciones</b>	<b>55 (9)</b>

**Tabla 10.** Antecedentes de enfermedades óseas demostradas radiográficamente en 633 pacientes en la inclusión de 2002 en el Registro del ICGG



RM previa al tratamiento en un paciente con Enfermedad de Gaucher de 60 años. Aspecto moteado heterogéneo, que indica una severa infiltración de células de Gaucher en la médula ósea.



Reconversión casi completa de la grasa de la médula ósea en el mismo paciente tras 3 años en tratamiento con 60 U/kg/2 semanas de Cerezyme®, con normalización de la médula ósea de la tibia.

Figura 31.

Puede esperarse la normalización de los parámetros viscerales y hematológicos en 1-2 años y 2-5 años respectivamente;<sup>14</sup> sin embargo, parece que la respuesta ósea al tratamiento es un proceso a más largo plazo, que refleja su velocidad de recambio fisiológicamente más lenta.<sup>235</sup> Se ha demostrado que la enfermedad ósea es muy habitual en pacientes con la Enfermedad de Gaucher, que puede manifestarse en el comienzo de la infancia y que causa una morbilidad importante.<sup>211</sup> El tratamiento precoz con dosis superiores de Cerezyme® lleva a una normalización más temprana de la densidad ósea y reduce el riesgo de osteoporosis precoz en los pacientes con Enfermedad de Gaucher. En un estudio del Registro de Gaucher se analizaron datos de 2.700 pacientes de Gaucher tipo 1, para evaluar la relación entre el inicio de tratamiento con Cerezyme® y la incidencia de Necrosis Avascular (NAV).<sup>236</sup> La conclusión fue que el riesgo de NAV estaba reducido (41% menor) en los pacientes que iniciaron tratamiento antes de los 2 años desde el diagnóstico, comparado con los que iniciaban tratamiento después de 2 años desde el diagnóstico.

### Mejora en función de la dosis de la densidad mineral ósea con Cerezyme®

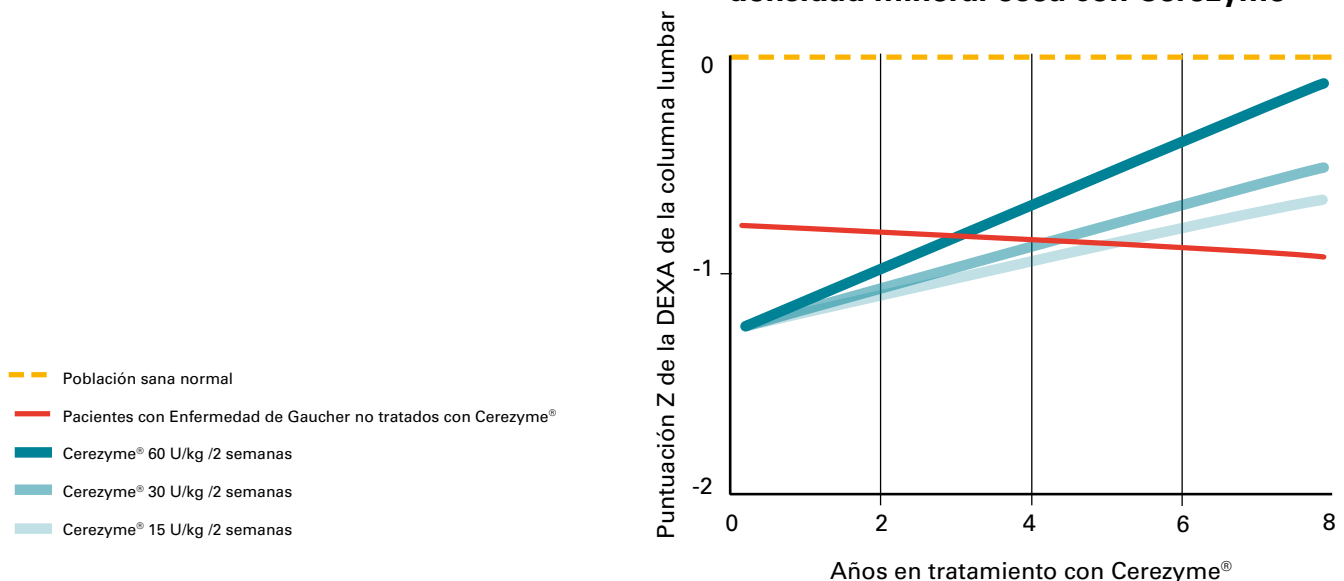


Figura 32. Cerezyme® mejora la densidad ósea en función de la dosis

# 19. Modelo de tratamiento de la Enfermedad de Gaucher

## 19.1. Introducción

Con el fin de abordar específicamente la necesidad de uniformizar las pautas de evaluación y tratamiento de los pacientes con Enfermedad de Gaucher, varios grupos de expertos internacionales en el manejo clínico de pacientes con Enfermedad de Gaucher han colaborado y han alcanzado importantes logros.

En primer lugar, los coordinadores regionales del Registro del Grupo Internacional de Colaboración sobre la Enfermedad de Gaucher (*International Collaborative Gaucher Group, ICGG*) propusieron uniformizar las pautas de evaluación de la enfermedad y monitorización periódica para las poblaciones de pacientes pediátricos<sup>86</sup> y adultos.<sup>237</sup>

En segundo lugar, junto con las recomendaciones anteriores, expertos en el campo de la Enfermedad de Gaucher pediátrica publicaron guías terapéuticas y de monitorización de resultados en la evolución de los pacientes pediátricos.<sup>65,238</sup>

En tercer lugar, se propusieron y se publicaron recomendaciones relativas a las dosis iniciales y de mantenimiento de Cerezyme<sup>®</sup>.<sup>65,238,239</sup>

Finalmente, se definieron objetivos terapéuticos realistas, basados en los resultados obtenidos en el tratamiento con Cerezyme<sup>®</sup>, junto con los plazos previstos para alcanzar dichos objetivos.<sup>2</sup>

La Figura 33 presenta un algoritmo básico de tratamiento de la enfermedad que contiene todos los aspectos del tratamiento individualizado con Cerezyme<sup>®</sup> e incorpora recientes avances.

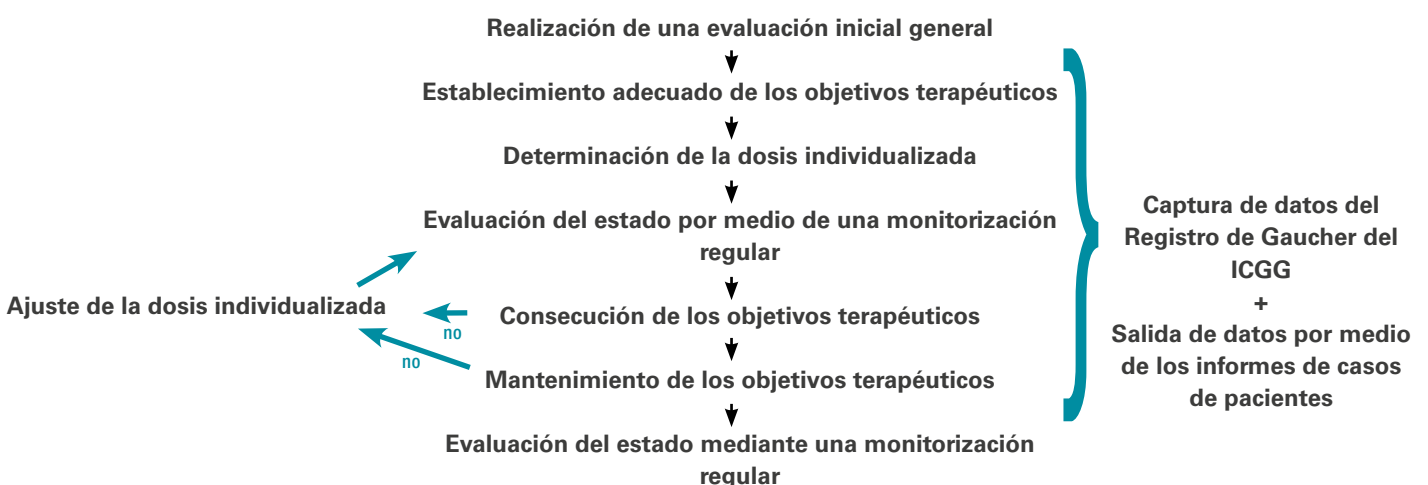


Figura 33. Un modelo de tratamiento para la Enfermedad de Gaucher

## 19.2. Evaluación inicial del paciente

La decisión de iniciar o no el tratamiento con Cerezyme® u otras intervenciones clínicas deben basarse en la determinación de la gravedad y la carga total de la enfermedad en el paciente. Deben evaluarse en profundidad y de forma global todos los signos y síntomas relacionados con la Enfermedad de Gaucher, incluida la calidad de vida.

Los coordinadores regionales e internacionales del Registro del ICGG han propuesto y actualizado unas pautas para la evaluación inicial (Tabla 11).<sup>237,240</sup>

El resultado de la evaluación inicial permitirá establecer objetivos terapéuticos realistas para cada paciente.

### Evaluación inicial<sup>a,b</sup>

Análisis de sangre		
	Pruebas adicionales según lo indicado <sup>e</sup>	
Hemoglobina	Recuento de leucocitos	Calcio
Recuento de plaquetas	AST y/o ALT (ASAT y/o ALAT)	Fósforo
Marcadores bioquímicos <sup>c</sup>	Fosfatasa alcalina	Hierro
- quitotriosidasa	Bilirrubina total y directa	Capacidad total de fijación de hierro
Actividad de la glucocerebrosidasa	Perfil hepático	Ferritina
Análisis de mutaciones	Albumina	Vitamina B <sub>12</sub>
Muestra de anticuerpos <sup>d</sup>	Proteína total	TP
	Inmunoelectroforesis sérica	TTP
Visceral <sup>f</sup>		
Volumen hepático y esplénico (RM o TAC volumétricos)		
Óseo		
Radiografías: Vista AP del fémur completo y vista lateral de la columna <sup>g</sup>		
RM (frontal; ponderada en T1 y T2) del fémur completo y, si es posible, de las caderas y las vértebras lumbares <sup>g8</sup>		
DEXA: espina lumbar y cuello femoral <sup>h</sup>		
Pulmonar		
ECG, radiografía de tórax y ecocardiograma Doppler (presión sistólica ventricular derecha) para pacientes de más de 18 años		



## Monitorización continua<sup>b</sup>

	Pacientes que <b>no</b> están en tratamiento con Cerezyme <sup>®</sup>		Pacientes en tratamiento con Cerezyme <sup>®</sup>			
			Objetivos terapéuticos <b>no</b> alcanzados o mantenidos		Objetivos terapéuticos alcanzados	En el momento de cambio de la dosis o complicación clínica significativa
	Cada 12 meses	Cada 12-24 meses	Cada 3 meses	Cada 12 meses	Cada 12-24 meses	
<b>Análisis de sangre<sup>e</sup></b>						
Hemoglobina	X		X		X	X
Recuento de plaquetas	X		X		X	X
Marcadores bioquímicos <sup>c</sup> - quitotriosidasa	X		X		X	X
<b>Visceral<sup>f</sup></b>						
Volumen esplénico		X		X	X	X
Volumen hepático		X		X	X	X
<b>Ósea<sup>g</sup></b>						
RM <sup>100</sup>		X		X	X	X
DEXA <sup>h</sup>		X		X	X	X
Rayos X <sup>9,i</sup>		X		X	X	X

**Tabla 11.** Recomendaciones para evaluar y tratar manifestaciones sistémicas de la Enfermedad de Gaucher <sup>237</sup>

a) Deben anotarse los antecedentes familiares y del paciente de forma completa, preferiblemente incluyendo un estudio genealógico. b) Deben llevarse a cabo una exploración física global y una encuesta sobre el bienestar y la salud funcional notificados por el paciente al menos una vez al año. c) Deben medirse inicialmente y supervisarse de forma regular, al menos cada 12 meses, uno o más marcadores bioquímicos. De los marcadores recomendados (quitotriosidasa, ECA o TRAP), la quitotriosidasa —cuando esté disponible como procedimiento validado por un laboratorio experimentado— puede ser el indicador más sensible del cambio en la actividad de la enfermedad y, por lo tanto, es el preferido. d) Debe extraerse una muestra basal y almacenarse congelada. Se recomienda extraer una muestra posterior 6 meses después de comenzar el tratamiento con Cerezyme<sup>®</sup>. Las muestras basales y adicionales serán analizadas únicamente si ello está clínicamente indicado, por ejemplo, en caso de sospecha de un acontecimiento adverso mediado inmunológicamente, antes de pasar al tratamiento en casa o en caso de sospecha de pérdida de eficacia de Cerezyme<sup>®</sup>. e) Debe realizarse un seguimiento adecuado de aquellos análisis de sangre adicionales, evaluados inicialmente de forma selectiva en base a la edad y al estado clínico de cada paciente, si son anormales al comienzo. f) Obtenga cortes contiguos transaxiales de 10 mm de espesor para todas las zonas de interés. g) Pueden usarse radiografías simples para detectar deformidades o fracturas y evaluar el espesor cortical y la edad ósea, pero tienen un valor limitado para detectar signos precoces de afectación medular u osteopenia.<sup>98 h</sup> Radioabsorciometría de doble energía: para medir la densidad ósea, detectar y supervisar la osteopenia. i) Deben evaluarse zonas óseas anatómicas adicionales si los síntomas tienen lugar en dichos puntos. j) Opcional en ausencia de nuevos síntomas o pruebas de la evolución de la enfermedad; no debe tener un papel importante en la monitorización de la respuesta ósea al tratamiento.<sup>98 k</sup> Se recomienda repetir las evaluaciones pulmonares cada 12-14 meses en pacientes con una presión pulmonar en el momento basal en el límite o por encima de lo normal. Abreviaturas: ALT: alanina-aminotransferasa; AP: anteroposterior; AST: aspartato-aminotransferasa; DEXA: radioabsorciometría de doble energía; ECG: ecocardiograma; RM: resonancia magnética; TAC: tomografía axial computarizada; TP: tiempo de protrombina; TTP: tiempo de tromboplastina parcial

## 19.3. Objetivos terapéuticos


Más de 20 años de experiencia clínica con Cerezyme<sup>®</sup> (y Ceredase<sup>™</sup>) han permitido que la comunidad médica defina objetivos terapéuticos explícitos y realistas para una variedad de funciones corporales implicadas, reconociendo la importancia de la individualización de los objetivos del tratamiento y de la administración.

Mediante la revisión de todos los datos disponibles, incluyendo los resultados de una revisión global de la literatura médica relevante, complementada con la experiencia clínica de los expertos, se propusieron una serie de objetivos terapéuticos basados en los resultados obtenidos, para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher, esto sirve de guía para los médicos que tratan pacientes de Gaucher tipo 1.

Un comité internacional de expertos en la Enfermedad de Gaucher con una amplia experiencia clínica en el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher se reunió en 2003 y llegó a un acuerdo sobre los objetivos terapéuticos cualitativos y cuantitativos basados en la evidencia disponible (experiencias clínicas con más de 4.000 pacientes con la Enfermedad de Gaucher). Se establecieron objetivos específicos para cada uno de los ámbitos relevantes, concretamente la anemia, la trombocitopenia, la hepatomegalia, la esplenomegalia, la afectación ósea, el crecimiento, el estado pulmonar y la calidad de vida, así como los plazos esperados para alcanzar dichos objetivos.<sup>2</sup> Otras reuniones de expertos europeos confirmaron y ampliaron dichos objetivos terapéuticos.<sup>64,102</sup> Los objetivos terapéuticos para la Enfermedad de Gaucher de tipo 1 se resumen en la Tabla 12.

	Marco temporal
<b>Hematología</b>	
- aumento de la hemoglobina $\geq 12,0$ g/dl (7,4 mmol/l) para los hombres y $\geq 11,0$ g/dl (6,8 mmol/l) para las mujeres y los niños	1-2 años
Bazo intacto:	
- en trombocitopenias severas, aumento del recuento de plaquetas a un nivel suficiente para prevenir las hemorragias, que habitualmente es de $\geq 30 \times 10^9/l$	1 año
- hasta que la trombocitopenia moderada inicial aumente 1,5 - 2 veces	1 año
Pacientes esplenectomizados:	
- normalización del recuento de plaquetas	1 año
<b>Viscerales</b>	
- reducción del volumen hepático	
- un 20% - 30%	1-2 años
- un 30% - 40%	3-5 años
- reducción del volumen esplénico	
- un 30% - 50%	1 año
- un 50% - 60%	2-5 años
<b>Óseo</b>	
- reducción o eliminación del dolor óseo	1-2 años
- prevención de las crisis óseas	1-2 años
- prevención de la osteoporosis y el colapso articular subcondral	1-2 años
- disminución de la infiltración de la médula ósea	2-5 años
- aumento de la densidad ósea trabecular y cortical (adultos)	3-5 años
<b>Pediátricos</b>	
- normalización del crecimiento	3 años
- consecución de un inicio normal de la pubertad	
- consecución de una masa ósea máxima normal o ideal (niños)	2 años
<b>Otros</b>	
- prevención de la afección pulmonar iniciando en el momento adecuado el tratamiento con Cerezyme® y evitar la esplenectomía	
- prevención del rápido deterioro de la afección pulmonar y muerte súbita	
- reversión del síndrome hepatopulmonar y la dependencia de oxígeno	
- mejora de la hipertensión pulmonar	1 año
- mejora de la salud funcional y el bienestar	
- reducción de la actividad de la quitotriosidasa plasmática $> 15\%$	

Tabla 12. Objetivos terapéuticos<sup>2</sup>



Es importante tener en cuenta que la respuesta al tratamiento con Cerezyme®, independientemente de la dosis, puede verse limitada en pacientes con complicaciones irreversibles preexistentes. Algunos ejemplos son enfermedad hepática irreversible, como cicatrización fibrosa o progresión a cirrosis, hipertensión portal y síndrome hepatopulmonar, esplenomegalia basal severa, especialmente cuando va asociada a cicatrices fibróticas o formación de nódulos posteriores a un infarto y afectación ósea irreversible (necrosis, esclerosis, osteoartritis, deformidades, artroplastia, gaucheromas). Esto resalta la importancia de un diagnóstico precoz correcto y un tratamiento posterior óptimo.

### 19.3.1. Hematológicos

Los recuentos de plaquetas deben aumentar a niveles normales o próximos a lo normal dependiendo de la severidad de la trombocitopenia basal para evitar complicaciones hemorrágicas. Si la trombocitopenia basal es severa, se esperan aumentos continuos de los recuentos a lo largo de los años, sin normalización.

Los objetivos terapéuticos del tratamiento con Cerezyme® son aumentar la hemoglobina a al menos niveles próximos a lo normal, eliminar la necesidad de transfusiones sanguíneas y disminuir los síntomas relacionados con la anemia. Recientemente se han publicado recomendaciones hematológicas más detalladas.<sup>64</sup>

### 19.3.2. Viscerales

Los objetivos terapéuticos son, entre otros, la reducción del volumen hepático y esplénico y el alivio de los síntomas dolorosos debido a la distensión abdominal y al infarto visceral. Cabe señalar que los pacientes pueden continuar presentando una hepatomegalia y/o esplenomegalia residual con el tratamiento a largo plazo, probablemente debido a cicatrices o nódulos fibróticos preexistentes posteriores a un infarto.

### 19.3.3. Óseos

En relación con la afectación ósea, el objetivo tanto para niños como para adultos es mantener la función ósea, evitando el desarrollo de nuevas complicaciones y eliminando el dolor óseo crónico y las crisis óseas. Como se mencionó con anterioridad, las manifestaciones o las dolencias óseas se presentan en casi todos los pacientes. El dolor óseo subjetivo y las crisis óseas son habitualmente los primeros en mostrar una mejoría y se ha notificado que disminuyen o desaparecen tras 6 meses en tratamiento con Cerezyme®.<sup>233,234,241,242</sup>

Un tratamiento óptimo con Cerezyme® da como resultado que, los síntomas viscerales y hematológicos, así como el dolor óseo y las crisis óseas suelen mejorar en 1-2 años. Por contra, dado que el recambio óseo es más lento que los ciclos celulares en otros tejidos afectados,<sup>235,243</sup> la reversión de la infiltración general de la médula ósea y de la pérdida de masa ósea suele tardar más tiempo en corregirse y requiere dosis mayores de imiglucerasa.

Las técnicas para evaluar la infiltración de la médula ósea y de la densidad ósea no son tan sensibles al cambio como las técnicas para medir los parámetros hematológicos y viscerales, esto se une al retraso virtual en la respuesta a un tratamiento eficaz de los parámetros óseos en comparación con los parámetros hematológicos. El tratamiento con Cerezyme® no puede revertir las lesiones óseas establecidas, incluidas las fracturas y el colapso articular producidos como resultado de la osteonecrosis o de los efectos de la osteólisis local. La normalización de la fracción grasa de la médula, observada por RM, debe ser un parámetro alcanzable y, pueden detectarse aumentos en la fracción grasa de la médula ósea ya en el primer año de tratamiento, objetivadas por RM y estudios por imagen del desplazamiento químico cuantitativo (*quantitative chemical shift imaging, QCSI*) en pacientes que comenzaron con una dosis adecuada de Cerezyme®, antes de que se produjesen complicaciones irreversibles. Con técnicas sensibles (QCSI), los cambios en la espina lumbar pueden detectarse todavía antes, en 9 meses. Esas rápidas mejorías desafían la creencia de que las respuestas óseas comienzan de forma más lenta que las respuestas viscerales.

Pueden esperarse aumentos de la densidad mineral ósea.<sup>93,149,226,227,233,241,242,244</sup> Pueden requerirse al menos 2 años de tratamiento adecuado mantenido, hasta que se puedan medir en niños, e incluso más tiempo en adultos.<sup>93,245</sup> Los cambios en la densidad mineral ósea probablemente dependan de la corrección de la patología secundaria tras la normalización de la médula ósea. El recambio óseo es por sí solo muy lento en la edad adulta,<sup>235</sup> por lo que cualquier normalización se traducirá solo en producción ósea normal (renovada) durante un largo periodo de tiempo. La normalización de la densidad ósea en niños con Enfermedad de Gaucher, con una dosis óptima, se produce más rápidamente (en 6,6 años) que en los adultos.<sup>246</sup>

Los pacientes que muestran solo pequeñas mejorías en la densidad ósea pueden ser candidatos al tratamiento precoz con tratamientos coadyuvantes, como los bifosfonatos. Se ha sugerido que la adición de tratamiento con bifosfonatos en los adultos jóvenes puede ayudar a una consecución precoz de la masa ósea máxima, pero no se puede esperar que estos fármacos mejoren las lesiones focales.<sup>247</sup>

Las complicaciones óseas secundarias de la Enfermedad de Gaucher, como la osteonecrosis y las lesiones líticas, pueden prevenirse con el tratamiento con Cerezyme<sup>®</sup>, pero no curarse.

#### 19.3.4. Pediátricos

La normalización del ritmo de crecimiento y su recuperación son objetivos importantes en los niños, ya que deben alcanzar una masa ósea máxima ideal antes de llegar a la edad adulta. En niños no tratados, es probable que la infiltración de células de Gaucher en la médula ósea, la formación ósea deficiente, el aumento del gasto energético en reposo y la anemia crónica contribuyan al retraso en el crecimiento. Durante el tratamiento con Cerezyme<sup>®</sup>, los pacientes generalmente ganan peso (a pesar de una reducción de los volúmenes orgánicos) debido al aumento de la masa grasa (y muscular).<sup>248</sup> Se debe esperar que el gasto energético en reposo disminuya y la producción de glucosa aumente, lo que indica una normalización de la función de los macrófagos.

Suele describirse un aumento repentino del crecimiento tras 6 meses de tratamiento en niños con Enfermedad de Gaucher en la etapa prepuberal<sup>188,249,250</sup> y se ha notificado que tanto los Z-scores, como el ritmo de crecimiento anual alcanzan la altura ajustada a la edad esperada en niños normales, tras 12 meses de tratamiento apropiado.<sup>249</sup> En los niños tratados con las dosis apropiadas de Cerezyme<sup>®</sup> también se debe esperar alcanzar la pubertad a una edad normal y madurar normalmente.

Un análisis reciente de datos provenientes de 884 niños con Enfermedad de Gaucher tipo 1 del Registro de Gaucher

**Los niños tratados con las dosis apropiadas de Cerezyme<sup>®</sup> también deben esperar alcanzar la pubertad a una edad normal y madurar normalmente.**

que investigaba el efecto a largo plazo del tratamiento con Ceredase<sup>™</sup> y Cerezyme<sup>®</sup> en las manifestaciones hematológicas, viscerales y óseas mostró que la mayoría de los parámetros clínicos estudiados se normalizaron o se aproximaron a lo normal durante 8 años de tratamiento. Los parámetros estudiados fueron la mediana de la altura, anemia, recuento de plaquetas, volumen esplénico y hepático, densidad ósea y crisis óseas.<sup>246</sup>



### 19.3.5 Embarazo y lactancia

Las mujeres con Enfermedad de Gaucher y que se queden embarazadas pueden experimentar un periodo de aumento de la actividad de la enfermedad durante el embarazo y en el puerperio.<sup>251-253</sup> Se ha observado que el aumento de la actividad de la Enfermedad de Gaucher en mujeres embarazadas supone un aumento del riesgo de manifestaciones óseas, una exacerbación de la citopenia y las hemorragias y un aumento de la necesidad de recibir transfusiones.<sup>251</sup> Se sabe que el embarazo y la lactancia acentúan la homeostasis cálcica materna y aceleran el recambio óseo<sup>254</sup> y, al igual que la Enfermedad de Gaucher, producen una sobrecarga metabólica adicional en las pacientes, que puede contribuir a la carga de morbilidad de la Enfermedad de Gaucher.

No existen datos disponibles sobre la exposición a Cerezyme® durante el embarazo provenientes de ensayos clínicos prospectivos ni estudios epidemiológicos. Sin embargo, existe información sobre el uso de Cerezyme® durante el embarazo tanto proveniente de la literatura<sup>252,255-262</sup> como de las muchas experiencias posteriores a la comercialización, en ambos casos hay evidencias sobre el uso con éxito de Ceredase™ y Cerezyme® durante el embarazo.

Los datos provenientes de la literatura<sup>263</sup> y la base de datos de farmacovigilancia muestran que en la mayoría de las pacientes tanto en las no tratadas, como en aquellas tratadas con Cerezyme®, los embarazos generaron complicaciones y el uso de Cerezyme® se asoció con efectos positivos en el estado de salud de las mujeres con Enfermedad de Gaucher.<sup>263</sup>

En las pacientes con Enfermedad de Gaucher embarazadas y aquellas que intentan quedarse embarazadas es necesario realizar una evaluación de los riesgos y beneficios del tratamiento para cada embarazo. Se debe aconsejar a las mujeres sin tratamiento previo que consideren iniciar el tratamiento antes de quedarse embarazadas para lograr una salud óptima (véase la Ficha técnica). En el caso de las mujeres que reciben tratamiento con Cerezyme®, se debe aconsejar continuar el tratamiento con Cerezyme® durante todo el embarazo<sup>255,257,259,260,262</sup> (véase la Ficha técnica). Es necesaria una estrecha monitorización del embarazo y de las manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Gaucher para personalizar la dosis de acuerdo con las necesidades de la paciente y la respuesta al tratamiento<sup>260,263,264</sup> (véase la Ficha técnica).

Se desconoce si el principio activo es excretado en la leche humana; sin embargo, es probable que la enzima sea digerida por el tubo digestivo del bebé<sup>263</sup> (véase la Ficha técnica).

### 19.3.6. Otras manifestaciones de la enfermedad

Se notificó que los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial o enfermedad vascular pulmonar responden mejor al tratamiento enzimático.<sup>2,149</sup> El objetivo del tratamiento (incluidos los tratamientos adyuvantes) en pacientes con afectación pulmonar sintomática es evitar el deterioro clínico y la dependencia de oxígeno. Cabe señalar que se ha notificado que el desenlace clínico de los pacientes con Enfermedad de Gaucher que padecen hipertensión pulmonar severa y son tratados con una combinación de Cerezyme®, vasodilatadores (como prostaciclina y bosentan) y warfarina es mucho mejor que el de los pacientes con hipertensión pulmonar pero sin Enfermedad de Gaucher.<sup>180</sup>

En pacientes con Enfermedad de Gaucher en tratamiento con Cerezyme® (o Ceredase™), incluso en niños, se ha observado una disminución de la concentración de inmunoglobulinas IgA, IgM y, particularmente, IgG,<sup>210</sup> pero no fue posible demostrar ningún efecto en las gammopatías monoclonales utilizando dosis bajas.<sup>203</sup> Un estudio reciente sugiere un efecto beneficioso en la aparición y gravedad de las gammopatías en pacientes adultos con Enfermedad de Gaucher, de nuevo se utilizaron dosis bajas.<sup>265</sup>

En relación con la función física, el tratamiento con Cerezyme® debe permitir a los pacientes realizar las actividades normales de la vida diaria y los roles funcionales familiares y sociales. En la literatura se ha documentado un aumento

drástico de la calidad de vida, aunque la existencia de una enfermedad ósea avanzada en el momento basal está relacionada con una mejoría más limitada.<sup>3,266-268</sup> Sin embargo, un estudio reciente en el que se utilizaron dosis iniciales de 60 U/kg/2 semanas demostró que incluso en los pacientes con afectación ósea significativa al comienzo del tratamiento es posible la normalización de la calidad de vida.<sup>211</sup>

### 19.3.7. Biomarcadores

Los objetivos cuantitativos en relación con los marcadores bioquímicos, como la quitotriosidasa, hexosaminidasa, ECA, TRAP o fosfatasa ácida total y ferritina no se han desarrollado totalmente debido a la insuficiencia de datos sobre la correlación clínica. Los niveles de quitotriosidasa suelen disminuir en pacientes en tratamiento con Cerezyme® en función de la dosis (se han notificado disminuciones de hasta el 70%),<sup>269</sup> pero las respuestas varían considerablemente de un paciente a otro y de unas dosis a otras.<sup>78,269,270</sup> Se han observado disminuciones (precozes) más significativas en la actividad de la quitotriosidasa en pacientes tipo 1, que mostraron una mayor respuesta a nivel de la médula ósea, en un seguimiento medio de 12 meses (disminución de la actividad del 70%) en comparación con aquellos pacientes que no tenía tan buena respuesta en medula ósea (disminución del 54%).<sup>268</sup>

La ausencia de una clara reducción de la quitotriosidasa plasmática predice una respuesta clínica insuficiente al tratamiento.<sup>271</sup> Además, los aumentos sucesivos de la actividad de la quitotriosidasa pueden ser un indicador precoz de una progresión de la enfermedad tras la reducción de dosis o la falta de cumplimiento del tratamiento. La comparación de los valores de quitotriosidasa entre diferentes centros especializados debe realizarse con precaución, dado que los análisis utilizados podrían no ser idénticos.

Debido a una deficiencia genética, 1 de cada 20 caucásicos no expresa la quitotriosidasa.

Las concentraciones de CCL18/PARC (*Pulmonary Activation-Regulated Chemokine*) suelen aumentar de 10 a 40 veces en todos los pacientes con Enfermedad de Gaucher no tratados y existe una correlación con la afectación visceral; disminuyen con el tratamiento con Cerezyme® y, de hecho, la PARC puede utilizarse como un biomarcador en los pacientes deficientes para la quitotriosidasa.<sup>272</sup>

Más recientemente se ha identificado la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1  $\beta$ ) plasmática como un posible biomarcador de la actividad de la afectación ósea en los pacientes con la Enfermedad de Gaucher y se sugiere, inicialmente, que podría tratarse de un marcador de la eficacia de Cerezyme® a nivel óseo.<sup>82</sup>

## 19.4. Determinación de la dosis individualizada de Cerezyme®

### 19.4.1. Niños con Enfermedad de Gaucher

Dado que la Enfermedad de Gaucher es progresiva, la base del tratamiento debe ser la prevención de un mayor deterioro de la enfermedad, así como la prevención de complicaciones irreversibles de la enfermedad. Por tanto, los pacientes jóvenes merecen una especial atención. En los pacientes en los que la enfermedad se manifiesta de forma precoz, es probable que el curso clínico natural sea más grave en comparación con pacientes en los que el debut de síntomas es posterior.<sup>65</sup> Además, los niños con Enfermedad de Gaucher presentan problemas específicos relacionados con la edad, como retraso del crecimiento, retraso puberal, dificultades de aprendizaje, problemas de asistencia a clase, limitaciones en participación en actividades sociales y problemas de desarrollo psicosocial.

**Es probable que los mayores beneficios para los niños con Enfermedad de Gaucher se observen cuando el tratamiento se inicia en el momento en que aparecen los primeros síntomas, sean graves o no,<sup>235</sup> cuando el esqueleto todavía está inmaduro.**



El subgrupo de pacientes pediátricos con Enfermedad de Gaucher sintomática obtienen un claro beneficio con dosis de 60 U/kg cada dos semanas.<sup>273,274</sup> Esta dosis es la considerada por muchos expertos como la dosis de inicio adecuada para estos niños.<sup>238,275-277</sup>

Si bien las manifestaciones viscerales y hematológicas pueden ser graves, habitualmente es la afectación ósea la que provoca la mayor morbilidad y discapacidad a largo plazo.<sup>65,86</sup> En niños con signos precoces de afectación ósea, como dolor óseo o retraso en el crecimiento, la literatura recomienda un tratamiento agresivo.<sup>86,238,239,241</sup> La mejora o la estabilización de la afectación ósea relacionada con la Enfermedad de Gaucher (reducción o desaparición del dolor óseo y de las crisis óseas, prevención de nuevas fracturas, normalización de la fracción grasa de la médula en las RM, mejora de la densidad ósea) parece poder alcanzarse con dosis mayores o iguales a 60 U/kg/mes.<sup>149,226,227,233,241,242,244</sup> La mayoría de las mejorías más evidentes relacionadas con el crecimiento estatural que aparecen en la literatura médica, se consiguieron con dosis de Cerezyme® de al menos 60 U/kg/mes.<sup>88,249,250,278</sup>

Los pacientes pediátricos con Enfermedad de Gaucher a los que se les administró 30 U/kg/mes o menos, experimentaron una progresión de la enfermedad ósea y a menudo fue necesario aumentar la dosis de Cerezyme® para aliviar el dolor o incrementar el ritmo de crecimiento.<sup>65,238,279,280</sup>

### **Antes de un ajuste de dosis, se recomienda una evaluación completa, con el fin de establecer un nuevo “momento basal” y monitorizar el efecto del ajuste de la dosis.**

Es probable que los mayores beneficios para los niños con Enfermedad de Gaucher se observen cuando el tratamiento se inicia en el momento en que aparecen los primeros síntomas, sean graves o no,<sup>238</sup> cuando el esqueleto todavía está inmaduro.

El inicio precoz del tratamiento puede permitir a los pacientes alcanzar su masa ósea máxima en los primeros años de la edad adulta.<sup>220</sup> Algunos expertos abogan por el inicio del tratamiento incluso antes de la aparición de síntomas manifiestos antes del primer año, en aquellos casos de niños con Enfermedad de Gaucher que tengan un hermano que presente un fenotipo progresivo y grave.<sup>277</sup>

Cualquier niño que inicie el tratamiento debe monitorizarse en profundidad y regularmente (véase la Tabla 11) y podría ser adecuado realizar ajustes de la dosis. Antes de un ajuste de dosis, se recomienda una evaluación completa, con el fin de establecer un nuevo “momento basal” y monitorizar el efecto del ajuste de la dosis.

Es necesario aumentar la dosis en caso de que los objetivos terapéuticos individuales no se alcancen en el plazo previamente establecido. Los objetivos hematológicos, viscerales y relacionados con los biomarcadores deben alcanzarse durante los 6 meses iniciales.

El aumento de la dosis debe ser suficientemente significativo para que pueda tener un efecto perceptible. Si, por ejemplo, continúan las crisis óseas, debe optarse por un aumento de la dosis de, al menos, el 50%.<sup>238</sup>

En general, no se deben realizar reducciones de la dosis más de una vez cada 6 meses y la posología no debe reducirse por debajo de 30 U/kg/2 semanas durante la infancia. La experiencia en Alemania<sup>277</sup> muestra que, a largo plazo, los niños y adolescentes que comenzaron con una dosis alta de alrededor de 60 U/kg/2 semanas pueden mantenerse con una dosis reducida después de un tiempo, mientras que aquellos niños en que se utilizó una dosis más baja al comienzo del tratamiento, necesitaron más aumentos de dosis y la dosis de mantenimiento también tuvo que ser más alta. El resultado final es una dosis acumulada mayor en aquellos que comenzaron con una dosis menor.



## 19.4.2. Pacientes adultos con Enfermedad de Gaucher

De igual manera que en los niños, la heterogeneidad fenotípica es significativa en los adultos, además, la progresión de la enfermedad es impredecible, pero evidente, y se produce a cualquier edad.<sup>69,281</sup> Es necesario tener en cuenta muchas variables si considera el tratamiento con Cerezyme® para un paciente adulto y la dosis debe ser individualizada para cada paciente en base a los resultados de una evaluación general inicial. La dosis de 60 U/kg cada 2 semanas ha demostrado mejorías en los parámetros viscerales y hematológicos en 6 meses de tratamiento y su uso continuado ha detenido la progresión de la afectación ósea o la ha mejorado. Dosis más bajas han resultado menos eficaces en la mejora de la afectación ósea.<sup>226,227</sup>

Las respuestas al tratamiento son muy variables entre pacientes, incluso entre pacientes con fenotipos idénticos, lo que apoya aún más la importancia de un enfoque individualizado del tratamiento.

En relación con la elección de la dosis, son particularmente interesantes los resultados de una comparación entre dos poblaciones de pacientes que utilizaron diferentes dosis iniciales; en concreto, 15 U/kg/mes (n = 47) y 80 U/kg/mes (n = 69) de media.<sup>227</sup> Esta comparación mostró "una clara tendencia hacia una mejor respuesta a mayor dosis", con significación estadística para aquellos pacientes con una afectación ósea inicial severa. En base a estos datos se concluyó que el grado de afectación de la médula ósea es un factor importante para determinar la dosis inicial. Curiosamente, las mejorías en los parámetros hematológicos y de volumen orgánico no parecían depender de la dosis en este estudio, pero la disminución de la quitotriosidasa (el marcador para la carga corporal total de las células de Gaucher) si que depende de la dosis de Cerezyme®.

Del mismo modo que en los niños, deben monitorizarse estrechamente los efectos de cualquier dosis individualizada (véase la Tabla 11). Solo se deben realizar ajustes de la dosis, a la alza o a la baja, tras una evaluación completa del estado del paciente, y además, el intervalo de tiempo entre ajustes de dosis debe permitir evaluar el efecto del cambio. Las dosis no deben disminuir hasta que se alcancen los objetivos terapéuticos individuales para todos los dominios de la enfermedad, incluyendo los objetivos óseos.

La dosis de mantenimiento mínima recomendada para pacientes adultos tipo 1 con riesgo elevado es de 30 U/kg/2 semanas.<sup>239</sup> Se ha notificado que, en muchos pacientes, esta dosis es la que separa la mejoría del empeoramiento de las manifestaciones radiológicas de la afectación ósea.<sup>226,227,282</sup> Los resultados de estabilización de la afectación ósea relacionada con la Enfermedad de Gaucher han sido menos satisfactorios tras reducciones rápidas de la dosis<sup>283</sup> así como durante el tratamiento a largo plazo con dosis de 30 U/kg/mes o inferiores.<sup>66,279,284</sup> Los adultos con una gravedad menos progresiva en condiciones basales, pueden tolerar mayores reducciones de la dosis (25-50%).<sup>239</sup>

## 19.5. Monitorización de las manifestaciones generales

Tras el inicio del tratamiento con Cerezyme®, deben evaluarse regularmente las respuestas clínicas de los pacientes. Igualmente, debe realizarse una monitorización pormenorizada de los pacientes, tal y como se especifica en la Tabla 11, de forma regular.

Los intervalos de monitorización habituales son de 6 a 12 meses. Estas evaluaciones son necesarias para comprobar la evolución hacia la consecución de los objetivos terapéuticos para cada dominio de la enfermedad y, posteriormente, una vez alcanzados estos objetivos terapéuticos, verificar su mantenimiento. Una monitorización exhaustiva de la afectación ósea es de vital importancia. La monitorización debe incluir evaluaciones regulares psicosociales, de la calidad de vida y del estado funcional del paciente.

Antes y después de cada cambio de dosis es importante realizar una evaluación global de todos los dominios de la enfermedad para poder determinar el efecto del cambio de dosis, tanto a corto plazo (por ejemplo, en los parámetros hematológicos) como a largo plazo (por ejemplo, en los parámetros de afectación ósea).

La Enfermedad de Gaucher requiere un enfoque de manejo multidisciplinar, coordinado con todas las especialidades médicas implicadas. El tratamiento de la enfermedad debe organizarse preferiblemente en centros especializados que dispongan de conocimientos teóricos y prácticos sobre el tratamiento con Cerezyme® y capacidad para llevar a cabo una monitorización global de las respuestas terapéuticas, incluidas exploraciones físicas, evaluaciones analíticas, procedimientos de obtención de imágenes, monitorización de la calidad de vida y pruebas complementarias específicas centradas en distintos órganos (ortopédicas, neurológicas, oftalmológicas, dentales, etc.). Si las evaluaciones se programan de forma adecuada, todas las evaluaciones de monitorización periódicas pueden realizarse en un plazo de 2 días.

## 19.6. Alternativas a las dosis de Cerezyme® (y Ceredase™) estudiadas

La Enfermedad de Gaucher fue la primera enfermedad lisosomal que pudo tratarse usando la terapia de sustitución enzimática. La dosis investigada durante el ensayo clínico inicial con el primer producto, Ceredase™, fue 60 U/kg administradas cada dos semanas, esta dosis ha demostrado ser beneficiosa para los pacientes de Gaucher tipo 1.<sup>39</sup> Posteriormente, diferentes investigadores estudiaron una variedad de dosis y pautas posológicas para Cerezyme®. En pequeños grupos de pacientes se han utilizado dosis iniciales que van desde 2,5 U/kg administradas tres veces por semana hasta 60 U/kg administradas por semana o por mes, estas experiencias están resumidas en la literatura.<sup>285</sup>

Se han realizado muy pocos estudios directos comparando las distintas dosis y pautas posológicas. Estos estudios comparativos se ven dificultados por la divergencia entre las poblaciones de pacientes en relación con la esplenectomía, edad y severidad de la enfermedad, las diferencias en la respuesta terapéutica entre pacientes con idéntico fenotipo y las diferencias en la respuesta de los compartimentos corporales en los distintos pacientes.

Además, muchos de esos estudios de cohortes se centraron principalmente en los aspectos viscerales y hematológicos de la enfermedad. En muchas ocasiones no se tuvo en cuenta la afectación que posiblemente sea la más debilitante de la enfermedad, esto es, la afectación ósea, o bien se hizo de forma incompleta. Esto puede explicarse por el hecho de que la afectación ósea se subestimó durante un largo periodo de tiempo y hasta mediados de 1990 no se entendió que casi todos los pacientes con Enfermedad de Gaucher padecen algún grado de afectación ósea y están en riesgo de sufrir un deterioro del estado óseo a largo plazo. Algunas publicaciones recientes han subrayado la eficacia de una dosis alta de Cerezyme® en la normalización de la densidad mineral ósea<sup>93</sup> y en la reversión de la infiltración de las células de Gaucher en la médula ósea.<sup>207</sup>

## 19.7. Conveniencia en la dosificación

La pauta posológica más usada con Cerezyme®, que generalmente se considera adecuada en tanto en cuanto se obtenga una buena respuesta, es una infusión cada dos semanas. En varios subgrupos se ha demostrado que una administración más frecuente, por ejemplo, una vez por semana o tres veces por semana, no suele influir en la respuesta terapéutica, mientras que la conveniencia para el paciente se percibe como inferior.<sup>224,286</sup>

En 2009, se publicó un estudio internacional donde se comparaban la seguridad y eficacia de dos pautas de administración de imiglucerasa, una vez cada 4 semanas frente a una vez cada 2 semanas, con la misma dosis acumulada mensual.<sup>287</sup> Se llevó a cabo en un grupo de pacientes que estaban clínicamente estables. El resultado del estudio sugiere que con un seguimiento adecuado, la pauta de administración cada 4 semanas puede ser una opción segura y eficaz para pacientes adultos con Enfermedad de Gaucher tipo 1 clínicamente estables. Este estudio está recogido en la Ficha técnica de Cerezyme®.

Generalmente, las infusiones de Cerezyme® se administran en un ámbito hospitalario, pero es posible trasladarlas al domicilio del paciente, lo que tendrá un impacto positivo en la calidad de vida de la mayor parte de los pacientes (Figura 34). Es de esperar que las infusiones domiciliarias den lugar a un cumplimiento terapéutico óptimo para un tratamiento de por vida. En el Apéndice A se proporcionan instrucciones sobre el uso y la manipulación de Cerezyme®.



Preparación de Cerezyme® en casa de la paciente



Una paciente con la Enfermedad de Gaucher se inserta una palomilla al prepararse para realizar una infusión en casa



La infusión de Cerezyme® en casa permite que la paciente mantenga su estilo de vida

**Figura 34.** Conveniencia de la infusión en casa

## 19.8. Enfermedad de Gaucher neuronopática

### 19.8.1. Tratamiento con Cerezyme® y síntomas neurológicos

Las respuestas sistémicas al tratamiento con Cerezyme® han constituido un importante incentivo para considerar el inicio del tratamiento con Cerezyme® en pacientes neuronopáticos, a pesar del teórico problema de que este tratamiento intravenoso no parece atravesar la barrera hematoencefálica.<sup>288</sup>

En el caso de los pacientes neuronopáticos agudos (tipo 2), la falta de eficacia de Cerezyme® en el sistema nervioso central se demostró de forma rápida. Ni siquiera con dosis altas se puede interrumpir la evolución neurológica de la enfermedad.<sup>289</sup>

Ceredase™ se administró por primera vez a pacientes neuronopáticos crónicos (tipo 3) en 1995. En algunos pacientes suecos con la variante tipo 3 Norrbottnian se observó un retraso en la progresión de la afectación neurológica pero, en general, los resultados no fueron esperanzadores.<sup>49</sup> Desde entonces, a pesar de que Cerezyme® se recomendaba inicialmente solo para los pacientes tipo 1, muchos centros de todo el mundo han tratado a los pacientes tipo 3 con Cerezyme®. No existen resultados inequívocos que apunten a considerar Cerezyme® como tratamiento o prevención eficaz frente a los síntomas neurológicos. Sin embargo, hay observaciones publicadas, así como algunos casos específicos que sugieren que a veces las manifestaciones no mioclónicas del tipo 3 pueden mejorar.<sup>51</sup> Esos datos deben interpretarse con cautela, dado que en el tipo 3 el déficit neurológico no puede determinarse adecuadamente y, por tanto, el efecto neto del tratamiento en las manifestaciones neurológicas más frecuentes, es difícil de confirmar.





### 19.8.2. Recomendaciones para el tratamiento del tipo 3

Con el fin de proporcionar recomendaciones en relación con el controvertido asunto del tratamiento con Cerezyme® de los pacientes tipo 3, en 2009, el Grupo Europeo de Trabajo sobre la Enfermedad de Gaucher publicó unas guías de tratamiento.<sup>290</sup> En estas Guías se recomienda que en niños con Enfermedad de Gaucher neuronopática crónica, tan pronto como sea posible después del diagnóstico, se inicie tratamiento con Cerezyme® a 60 U/kg cada 2 semanas. No se recomienda bajar de esta dosis. En 2003, la EMA publicó una valoración positiva sobre la ampliación de las indicaciones de Cerezyme® para incluir la Enfermedad de Gaucher de tipo 3 y posteriormente se amplió la autorización europea de comercialización de este fármaco. Por tanto el tratamiento con Cerezyme® está indicado para pacientes de Gaucher tipo 3 que presentan manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad.

### 19.8.3. Subregistro de Respuestas Neurológicas

El Subregistro de Respuestas Neurológicas (*Neurological Outcomes Subregistry*) se lanzó a nivel internacional en 2004. Este subregistro multicéntrico e internacional del Registro del ICGG hace un seguimiento de las manifestaciones neurológicas de la Enfermedad de Gaucher neuronopática así como del impacto del tratamiento con Cerezyme® en dichas manifestaciones. También proporciona una oportunidad para evaluar la idoneidad de las evaluaciones que se han recomendado para supervisar los síntomas neurológicos de la Enfermedad de Gaucher de tipo 3.

**[...] la información actual sobre el perfil de seguridad de Cerezyme® se basa en más de 15 años de experiencia terapéutica (con Cerezyme® y Ceredase™), obtenida en más de 4.000 pacientes con Enfermedad de Gaucher.<sup>60,291</sup>**

## 19.9. Monitorización de la seguridad a largo plazo

Durante un periodo de más de 20 años se han recogido experiencias sobre la seguridad de Cerezyme® (y Ceredase™) en ensayos clínicos y en la práctica clínica en la vida real. Desde la aprobación de Cerezyme® en mayo de 1994, Genzyme® ha mantenido una base de datos post-comercialización, a nivel internacional, de recogida de acontecimientos adversos notificados de modo espontáneo y acontecimientos adversos notificados en la literatura médica. De acuerdo con las normativas sobre farmacovigilancia, desde la primera aprobación se han enviado a las autoridades sanitarias correspondientes informes periódicos de actualización de seguridad (periodic safety update reports, PSURs). Por consiguiente, la información actual sobre el perfil de seguridad de Cerezyme® se basa en más de 20 años de experiencia terapéutica (tanto con Cerezyme® como con Ceredase™), obtenida en más de 4.000 pacientes con Enfermedad de Gaucher.<sup>60,291</sup> Esto incluye una revisión detallada de los acontecimientos adversos notificados por los pacientes en el Registro de Gaucher desde diciembre de 1997 a mayo de 2002.<sup>292</sup>

Lo más importante es que no existen indicios de que el tratamiento con Cerezyme® esté relacionado con ninguna toxicidad a largo plazo. Cerezyme® es considerado como un fármaco muy seguro por médicos con gran experiencia en su uso.<sup>268</sup> Además, las infusiones de Cerezyme® son bien toleradas; la mayoría de los pacientes toleró las infusiones de Cerezyme® sin desarrollar acontecimientos adversos.

En un pequeño número de pacientes se notificaron acontecimientos adversos relacionados con la vía de administración. Esto incluye molestias, prurito, quemazón, hinchazón o absceso estéril en la zona de la punción venosa.

Se han identificado síntomas indicativos de hipersensibilidad en aproximadamente el 3% de los pacientes. El inicio de dichos síntomas se produce durante las infusiones o inmediatamente después; esos síntomas pueden incluir prurito, rubor, urticaria/angioedema, molestias en el pecho, taquicardia, cianosis y síntomas respiratorios. En raras ocasiones se ha notificado hipotensión asociada a la hipersensibilidad. En raras ocasiones se ha notificado una reacción anafiláctica. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides y reducir velocidad de infusión (desde la velocidad recomendada de 1 U/kg de peso/minuto) han permitido continuar usando Cerezyme® en la mayoría de los pacientes.

Como parte de un programa de inmunovigilancia, se monitorizó en algunos pacientes el desarrollo de anticuerpos IgG frente a Cerezyme®. Aproximadamente el 15% de los pacientes con la Enfermedad de Gaucher que iniciaron tratamiento con Cerezyme®, desarrollaron anticuerpos IgG, siendo más frecuente en los primeros 6 meses de tratamiento (y raramente tras 12 meses de tratamiento). La formación de anticuerpos no parece influir en la respuesta al tratamiento.<sup>237</sup>

## 20. Conclusiones

La Enfermedad de Gaucher, una dolencia heterogénea y progresiva, fue la primera enfermedad de depósito lisosomal para la que se dispuso de una Terapia de Sustitución Enzimática específica disponible a gran escala. Hoy en día, la evidencia acumulada muestra que Cerezyme® es muy bien tolerado, que es muy seguro y eficaz en la mejoría de los signos y síntomas en la mayoría de los dominios de la enfermedad, y de igual manera, eficaz en la prevención tanto de un mayor deterioro en el curso de la enfermedad como del desarrollo de manifestaciones irreversibles.

Con la aparición de Cerezyme®, la esplenectomía se puede evitar y en muchos casos pueden evitarse las complicaciones óseas debilitantes. El Registro de Gaucher indica que la edad media de fallecimiento de los pacientes con Enfermedad de Gaucher ha aumentado, lo que supone un efecto positivo, al reducirse también la morbilidad. Sin embargo, una amplia proporción de pacientes recientemente diagnosticados, aun hoy, sufre un retraso importante en el diagnóstico, con el resultado de una progresión de la enfermedad. A día de hoy, los médicos implicados en el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher pueden tener un papel importante en la difusión del conocimiento de la enfermedad, lo que a lo largo del tiempo permitirá limitar los errores y retrasos en el diagnóstico.



**Hoy en día, la evidencia acumulada muestra que Cerezyme® es muy bien tolerado, que es muy seguro y eficaz en la mejoría de los signos y síntomas en la mayoría de los dominios de la enfermedad, y de igual manera, eficaz en la prevención tanto de un mayor deterioro en el curso de la enfermedad como del desarrollo de manifestaciones irreversibles.**



Los pacientes con Enfermedad de Gaucher y la comunidad médica involucrada han contribuido a realizar ensayos clínicos, a crear la base de datos del Registro del ICGG y a conseguir que otras fuentes de datos estén disponibles de forma pública. Los expertos han usado dicha información para diseñar un modelo de tratamiento para la Enfermedad de Gaucher. Este modelo, que abarca desde recomendaciones para la evaluación inicial, la monitorización continua y el establecimiento de objetivos terapéuticos individuales, permite que los médicos que atienden a los pacientes con Enfermedad de Gaucher optimicen el manejo clínico y los pacientes se beneficien de mejores resultados a corto y a largo plazo.

Sanofi Genzyme, comprometido con el desarrollo de fármacos y servicios para alcanzar necesidades médicas no cubiertas, contribuirá a obtener más conocimiento sobre la Enfermedad de Gaucher colaborando con los investigadores y profesionales de la atención sanitaria.



# Apéndice A: Guía para la reconstitución y dilución de Cerezyme®

## 1. CÁLCULO DEL NÚMERO DE VIALES

- A. Verificar el peso y la dosis del paciente. Cerezyme® se prescribe de acuerdo al peso del paciente (unidades por kilogramo).
- B. Si sus cálculos para la infusión dan como resultado una fracción de vial, puede redondear la dosis hasta el siguiente vial entero para utilizar completamente el producto reconstituido, siempre y cuando la dosis mensual permanezca inalterada.



$$\frac{\text{Peso del paciente} \times \text{Unidades/kg prescritas}}{400} = \text{Número de viales de 400 unidades a utilizar}$$

## 2. PREPARACIÓN

- A. Sacar los viales del frigorífico, dejándolos reposar a temperatura ambiente.
- B. Verificar la fecha de caducidad. NO UTILIZAR Cerezyme® después de la fecha de caducidad impresa en los viales.



## 3. RECONSTITUCIÓN

- A. Utilizando una técnica aséptica, añadir 10,2 ml de agua para inyección a cada vial, según la Tabla 1.
- Insertar la aguja perpendicular al centro del tapón.
  - Dirigir el flujo del líquido hacia las paredes del vial evitando el impacto brusco del agua sobre el polvo liofilizado.
  - Evitar múltiples pinchazos en el tapón con la misma aguja.



Tabla 1.

	Vial de 200 U	Vial de 400 U
Agua para inyección	5,1 ml	10,2 ml
Volumen tras la reconstitución	5,3 ml	10,6 ml
Concentración después de la reconstitución	40 U/ml	40 U/ml
Volumen a extraer del vial (Cerezyme® reconstituido)	5,0 ml	10,0 ml
Unidades de enzima en el volumen extraído	200 unidades	400 unidades



- B. Mezclar suavemente cada vial. Evitar una agitación excesiva.
- C. Dejar reposar la solución durante unos minutos para que desaparezcan las burbujas que se hubieran formado y al mismo tiempo permitir que el producto liofilizado se disuelva totalmente.
- D. Antes de la siguiente dilución, inspeccionar visualmente la solución reconstituida en cada vial, para detectar posibles partículas extrañas y/o alteración del color. No utilizar los viales que presenten partículas extrañas o alteración del color, que debe ser el de una solución clara y transparente.



#### 4. DILUCIÓN

- A. Preparar la bolsa (o botella) de infusión con un volumen total entre 100 y 200 ml de solución salina (0,9 %).
- B. Utilizando una jeringa, extraer y descartar un volumen de solución salina igual al volumen de Cerezyme® reconstituido que se va a administrar.
- C. Extraer de cada vial el volumen correspondiente de Cerezyme® reconstituido.
- D. Introducir la solución de Cerezyme® extraída en la bolsa de solución salina mezclándola suavemente, no agitar.
- E. *Ya que Cerezyme® es una proteína, ocasionalmente se puede observar una ligera floculación (descrita como finas fibras traslúcidas) cuando se inspecciona la bolsa de infusión.*



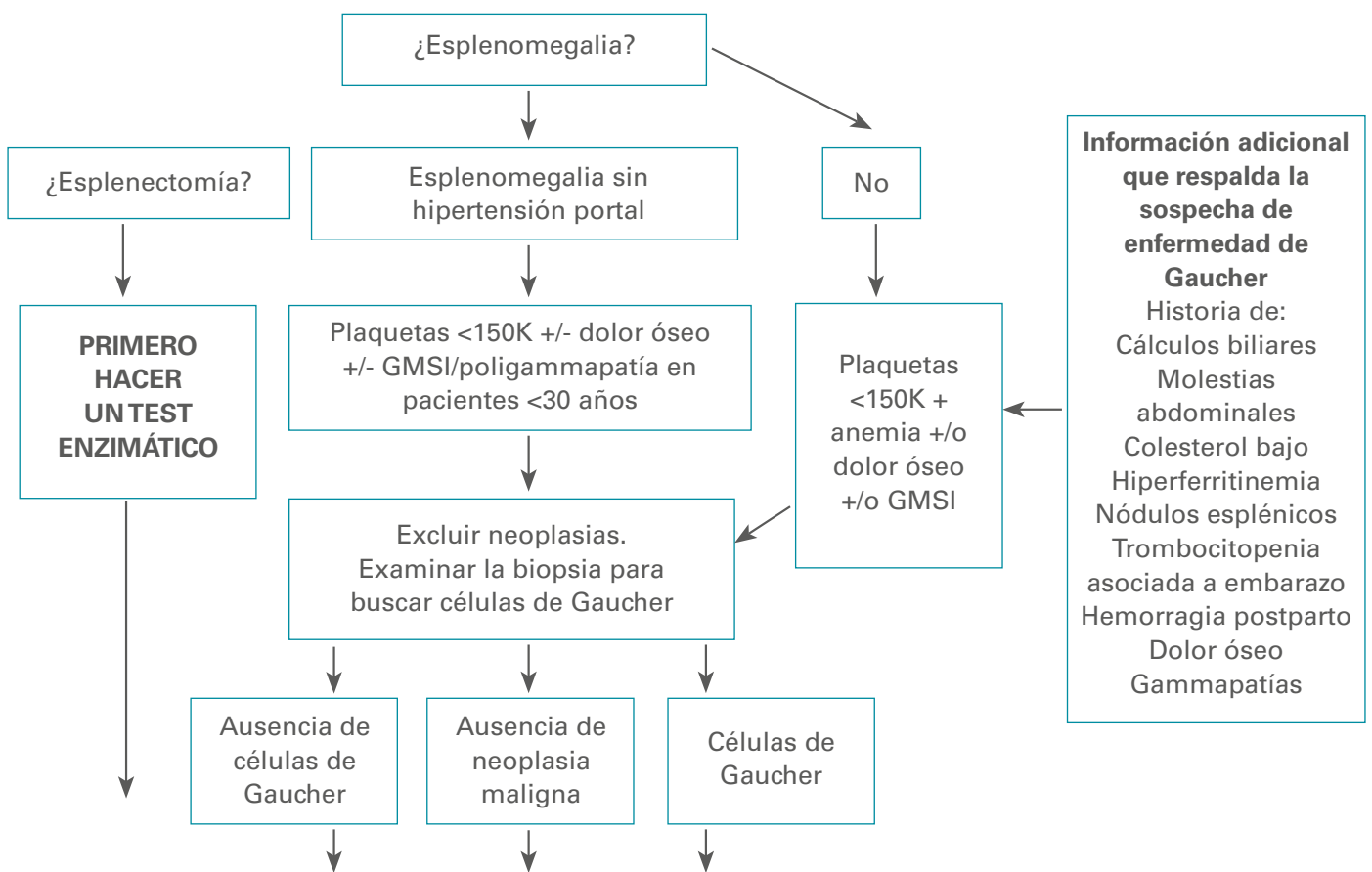
#### 5. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Tras la reconstitución y dilución, el preparado se administra mediante perfusión intravenosa. En las perfusiones iniciales, Cerezyme® debe administrarse a una velocidad que no exceda de 0,5 unidades por kg de peso corporal por minuto. En administraciones sucesivas, la velocidad de perfusión puede incrementarse, pero no debe exceder de 1 unidad por kg de peso corporal por minuto.



# Apéndice B: Algoritmo de diagnóstico de Enfermedad de Gaucher en pacientes sin ascendencia de etnia Asquenazí<sup>293</sup>

Enfermedad de Gaucher ~ 1:40.000-100.000: neoplasias malignas ~40:100.000



## ANÁLISIS DE $\beta$ -GLUCOSIDASA ÁCIDA EN LEUCOCITOS

GMSI: Gammapatía monoclonal de significado incierto.

Mistry PK *et al.* Am J Hematol. 2011;86(1):110-1<sup>293</sup>

En comparación con la enfermedad de Gaucher, es probable que las neoplasias malignas sean la causa más frecuente de esplenomegalia en esta población. En estos casos resulta razonable hacer una biopsia de médula ósea como parte de las investigaciones iniciales. El hallazgo de células de Gaucher en el aspirado de médula ósea sugerirá enfermedad de Gaucher, aunque la enfermedad de Gaucher y el cáncer no son mutuamente excluyentes. También se han observado células pseudo-Gaucher en condiciones de neoplasia maligna, en ausencia de enfermedad de Gaucher.

- Sanofi Genzyme, a través del departamento médico, puede proporcionar gratuitamente tarjetas para la recogida de muestras DBS\*. Esto se hace para asegurar la provisión de pruebas diagnósticas rápidas y de alta calidad para la enfermedad de Gaucher.
- Sanofi Genzyme únicamente coordina y respalda este servicio de diagnóstico, sin participar de otro modo en la realización de las pruebas diagnósticas. Las pruebas diagnósticas se realizan a petición exclusiva del solicitante y cualquier decisión terapéutica resultante de esta prueba es responsabilidad exclusiva de éste.
- Más información de contacto en: ES-GNZ-Departamento-Medico@sanofi.com

\*La prueba de DBS es un despistaje inicial para la Enfermedad de Gaucher

## Abreviaturas

<b>ADN:</b> Ácido desoxirribonucleico	<b>ECG:</b> Electrocardiograma	<i>siglas en inglés</i>
<b>ALAT:</b> Alanina aminotransferasa	<b>GBA:</b> Glucocerebrosidasa	<b>QCSI:</b> Imágenes del cambio químico cuantitativo - <i>por sus siglas en inglés</i>
<b>ALT:</b> Alanina aminotransferasa	<b>GMSI:</b> Gammapatía monoclonal de significado incierto	<b>QCT:</b> Tomografía computarizada cuantitativa
<b>AP:</b> Antero-posterior	<b>HP:</b> Hipertensión pulmonar	<b>RM:</b> Resonancia magnética
<b>Apo:</b> Apolipoproteínas	<b>HRQoL:</b> Estudio de la calidad de vida relacionada con la salud ( <i>Health related Quality of Life</i> )	<b>SEQCT:</b> QCT normal o de energía única - <i>por sus siglas en inglés</i>
<b>ASAT:</b> Aspartato aminotransferasa	<b>ICGG:</b> Registro de Gaucher del Grupo internacional de colaboración sobre la enfermedad de Gaucher - <i>por sus siglas en inglés</i>	<b>SF-36:</b> Cuestionario SF - 36 de calidad de vida relacionada con la salud ( <i>Short Form-36 Health Survey</i> )
<b>AST:</b> Aspartato aminotransferasa	<b>IgG:</b> Inmunoglobulina G	<b>SNC:</b> Sistema nervioso central
<b>BMB:</b> Carga de la médula ósea ( <i>Bone Marrow Burden</i> )	<b>MGUS:</b> Gammapatía monoclonal de significado incierto - <i>por sus siglas en inglés</i>	<b>TAC:</b> Tomografía axial computarizada
<b>CHO:</b> Células derivadas de ovario de hámster chino - <i>por sus siglas en inglés</i>	<b>MIP-1 <math>\beta</math>:</b> Proteína inflamatoria de macrófagos	<b>TACC:</b> Tomografía axial computarizada cuantitativa
<b>CPT:</b> Prueba del umbral de percepción actual - <i>por sus siglas en inglés</i>	<b>NAV:</b> Necrosis avascular	<b>TP:</b> Tiempo de protrombina
<b>DE:</b> Desviación estándar	<b>PARC:</b> Quimiocina regulada y activada del pulmón ( <i>Pulmonary Activation-Regulated Chemokine</i> )	<b>TRAP:</b> Fosfatasa ácida resistente al tartrato
<b>DBS:</b> Gota de sangre seca ( <i>Dried Blood Sample</i> )	<b>PAS:</b> Acido peryódico de Schiff - <i>por sus siglas en inglés</i>	<b>TTP:</b> Tiempo de tromboplastina parcial
<b>DEOCT:</b> Tomografía computarizada cuantitativa de doble energía	<b>PSURs:</b> Informes periódicos de actualización de seguridad - <i>por sus</i>	<b>U:</b> Unidad enzimática
<b>DEXA:</b> Radioabsorciometría de doble energía - <i>por sus siglas en inglés</i>		<b>VSG:</b> Velocidad de sedimentación globular
<b>DMO:</b> Densidad mineral ósea		<b>Xe:</b> Xenón
<b>ECA:</b> Enzima convertidora de angiotensina		

# Bibliografía

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249–54.
2. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol*. 2004;41(4 Suppl 5):4–14.
3. Damiano AM, Pastores GM, Ware JE. The health-related quality of life of adults with Gaucher's disease receiving enzyme replacement therapy: results from a retrospective study. *Qual Life Res*. 1998;7(5):373–86.
4. Gaucher P. De l'épithélioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucemie. MD Thesis, Paris, 1882.
5. Brill N, Mandelbaum F, Libman E. Primary splenomegaly-Gaucher type. Report on one of four cases occurring in a single generation in one family. *Am Jof Med Sci*. 1905;129:491–504.
6. Marchand F. Über sogenannte idiopathische splenomegalie (typus Gaucher). *Münch Med Wochenschr*. 1907;54:1102.
7. Oberling C, Woringer P. La maladie de Gaucher chez la nourrisson. *Rev Française Pédiatr*. 1927;3:475–532.
8. Aghion H. La maladie de Gaucher dans l'enfance. PhD Thesis, Paris, 1934.
9. de Duve C, Pressman B, Gianetto R, et al. Tissue fractionation studies. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat liver. *Biochem J*. 1955;60:604.
10. Hsia D, Naylor J, Bigler J. Gaucher disease: Report of two cases in father and son and review of the literature. *New Engl J Med*. 1959;261(4):164–8.
11. Hilborg PO. Morbus Gaucher: Norrbotten. *Nord Med*. 1959;61:303–6.
12. Brady R, Kanfer J, Shapiro D. The metabolism of glucocerebrosides. Purification and properties of a glucocerebroside-cleaving enzyme from spleen tissue. *J Biol Chem*. 1965;240:39–43.
13. Brady RO, Pentchev PG, Gal AE, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease. *N Engl J Med*. 1974;291(19):989–93.
14. Stahl PD, Rodman JS, Miller MJ, Schlesinger PH. Evidence for receptor-mediated binding of glycoproteins, glycoconjugates, and lysosomal glycosidases by alveolar macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1978 Mar;75(3):1399–403.
15. Ginns E, Choudary P, Barranger J, et al. Localization of the structural gene for human beta-glucocerebrosidase to chromosome 1q21. *Fed Proc*. 1985;55(4):7207.
16. Grabowski GA. Gaucher disease: gene frequencies and genotype/phenotype correlations. *Genet Test*. 1997;1(1):5–12.
17. Grabowski GA. Gaucher disease. Enzymology, genetics, and treatment. *Adv Hum Genet*. 1993;21:377–441.
18. Zimran A, Gelbart T, Westwood B, et al. High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet*. 1991;49(4):855–9.
19. Kolodny EH, Ullman MD, Mankin HJ, et al. Phenotypic manifestations of Gaucher disease: clinical features in 48 biochemically verified type 1 patients and comment on type 2 patients. *Prog Clin Biol Res*. 1982;95:33–65.
20. Matoth Y, Chazan S, Cnaan A, et al. Frequency of carriers of chronic (type I) Gaucher disease in Ashkenazi Jews. *Am J Med Genet*. 1987;27(3):561–5.
21. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet*. 2004;12(2):87–92.
22. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999;105(1-2):151–6.
23. Dreborg S, Erikson A, Hagberg B. Gaucher disease--Norrbotten type. I. General clinical description. *Eur J Pediatr*. 1980;133(2):107–18.
24. Tyłki-Szymańska A, Millat G, Maire I, Czarłowska B. Types I and III Gaucher disease in Poland: incidence of the most common mutations and phenotypic manifestations. *Eur J Hum Genet*. 1996;4(6):334–7.
25. Abrahamov A, Elstein D, Gross-Tsur V, et al. Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. *Lancet* (London, England). 1995;346(8981):1000–3.
26. Zhao H, Keddache M, Bailey L, Arnold G, Grabowski G. Gaucher's disease: identification of novel mutant alleles and genotype-phenotype relationships. *Clin Genet*. 2003;64(1):57–64.
27. Diaz GA, Gelb BD, Risch N, et al. Gaucher disease: the origins of the Ashkenazi Jewish N370S and 84GG acid beta-glucosidase mutations. *Am J Hum Genet*. 2000;66(6):1821–32.
28. Beutler E, Gelbart T. Gaucher disease mutations in non-Jewish patients. *Br J Haematol*. 1993;85(2):401–5.
29. Beutler E, Gelbart T, Kuhl W, Zimran A, West C. Mutations in Jewish patients with Gaucher disease. *Blood*. 1992;79(7):1662–6.
30. Koprivica V, Stone DL, Park JK, et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am J Hum Genet*. 2000;66(6):1777–86.
31. Gürakan F, Terzioğlu M, Koçak N, et al. Analysis of three mutations in Turkish children with Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 1999;22(8):947–8.
32. Michelakakis H, Dimitriou E, Van Weely S, et al. Characterization of glucocerebrosidase in Greek Gaucher disease patients: mutation analysis and biochemical studies. *J Inherit Metab Dis*. 1995;18(5):609–15.
33. le Coutre P, Demina A, Beutler E, Beck M, Petrides PE. Molecular analysis of Gaucher disease: distribution of eight mutations and the complete gene deletion in 27 patients from Germany. *Hum Genet*. 1997;99(6):816–21.
34. Hodanová K, Hřebíček M, Cervenková M, et al. Analysis of the beta-glucocerebrosidase gene in Czech and Slovak Gaucher patients: mutation profile and description of six novel mutant alleles. *Blood Cells Mol Dis*. 1999;25(5-6):287–98.
35. Germain DP, Puech JP, Caillaud C, et al. Exhaustive screening of the acid beta-glucosidase gene, by fluorescence-assisted mismatch analysis using universal primers: mutation profile and genotype/phenotype correlations in Gaucher disease. *Am J Hum Genet*. 1998;63(2):415–27.
36. Drugan C, Procopciuc L, Jebeleanu G, et al. Gaucher disease in Romanian patients: incidence of the most common mutations and phenotypic manifestations. *Eur J Hum Genet*. 2002;10(9):511–5.
37. Amaral O, Marcão A, Sá Miranda M, et al. Gaucher disease: expression and characterization of mild and severe acid beta-glucosidase mutations in Portuguese type 1 patients. *Eur J Hum Genet*. 2000;8(2):95–102.
38. Dvir H, Harel M, McCarthy AA, et al. X-ray structure of human acid-beta-glucosidase, the defective enzyme in Gaucher disease. *EMBO Rep*. 2003;4(7):704–49.
39. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med*. 1991;324(21):1464–70.
40. Mankin H. Indications for and complications of skeletal surgery in patients with Gaucher disease. *Gauch Clin Persp*. 1996;4(1):7–11.
41. Aerts JM, Hollak CE. Plasma and metabolic abnormalities in Gaucher's disease. *Baillière's Clin Haematol*. 1997;10(4):691–709.
42. Boven LA, van Meurs M, Boot RG, et al. Gaucher cells demonstrate a distinct macrophage phenotype and resemble alternatively activated macrophages. *Am J Clin Pathol*. 2004;122(3):359–69.
43. Barak V, Acker M, Nisman B, et al. Cytokines in Gaucher's disease. *Eur Cytokine Netw*. 1999;10(2):205–10.
44. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM, et al. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *QJM*. 1997;90(1):19–25.
45. Michelakakis H, Spanou C, Kondyli A, et al. Plasma tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) levels in Gaucher disease. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1317(3):219–22.

46. Vellodi A. Lysosomal storage disorders. *Br J Haematol*. 2005;128(4):413–31.
47. Conradi NG, Sourander P, Nilsson O, et al. Neuropathology of the Norrbottnian type of Gaucher disease. Morphological and biochemical studies. *Acta Neuropathol*. 1984;65(2):99–109.
48. Nilsson O, Svennerholm L. Accumulation of glucosylceramide and glucosylsphingosine (psychosine) in cerebrum and cerebellum in infantile and juvenile Gaucher disease. *J Neurochem*. 1982;39(3):709–18.
49. Erikson A, Bembi B, Schiffmann R. Neuronopathic forms of Gaucher's disease. *Baillière's Clin Haematol*. 1997;10(4):711–23.
50. Knudson AG, Kaplan WD. Genetics of the Sphingolipidoses. In: Aronson SM, Volk BW, editor. *New York: Academic Press, Cerebral Sphingolipidoses* 1962:395–411.
51. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24(3):319–27.
52. Amaral O, Fortuna AM, Lacerda L, et al. Molecular characterisation of type 1 Gaucher disease families and patients: intrafamilial heterogeneity at the clinical level. *J Med Genet*. 1994 May;31(5):401–4.
53. Lachmann RH, Grant IR, Halsall D, Cox TM. Twin pairs showing discordance of phenotype in adult Gaucher's disease. *QJM*. 2004;97(4):199–204.
54. Azuri J, Elstein D, Lahad A, et al. Asymptomatic Gaucher disease implications for large-scale screening. *Genet Test*. 1998;2(4):297–9.
55. Sibille A, Eng CM, Kim SJ, et al. Phenotype/genotype correlations in Gaucher disease type I: clinical and therapeutic implications. *Am J Hum Genet*. 1993;52(6):1094–101.
56. Mistry PK, Sadan S, Yang R, et al. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol*. 2007;82(8):697–701.
57. Dahl N, Lagerström M, Erikson A, Pettersson U. Gaucher disease type III (Norrbottnian type) is caused by a single mutation in exon 10 of the glucocerebrosidase gene. *Am J Hum Genet*. 1990;47(2):275–8.
58. Erikson A. Gaucher disease--Norrbottnian type (III). Neuropaediatric and neurobiological aspects of clinical patterns and treatment. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1986;326:1–42.
59. Harris W, Paterson I, Yee J, et al. Delays in the diagnostic and therapeutic pathways for Gaucher disease patients: The results of a U.S. patient survey. Presented at Second Symposium on Lysosomal Storage Disorders, Athens, Greece, March 2-4, 2005.
60. Datos de archivo 2004. Se puede solicitar una copia del Informe del Registro sobre Cerezyme en la Enfermedad de Gaucher.
61. Grabowski G. Lysosomal storage diseases. In: Braunwald E, Fauci AS, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York, NY: McGraw-Hill 2001:2276–81.
62. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2835–43.
63. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(6):603–8.
64. Hughes D, Cappellini MD, Berger M, et al. Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *Br J Haematol*. 2007;138(6):676–86.
65. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr*. 2004;144(1):112–20.
66. Beutler E, Demina A, Laubscher K, et al. The clinical course of treated and untreated Gaucher disease. A study of 45 patients. *Blood Cells Mol Dis*. 1995;21(2):86–108.
67. Zimran A, Kay A, Gelbart T, et al. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(6):337–53.
68. Niederau C, Birkhahn A, Ehlen C, Al E. Facts and fiction of modern diagnosis of type 1 Gaucher Disease: the german experience in 1996. *Gauch Clin Persp*. 1996;4(2):5–13.
69. Maaswinkel-Mooij P, Hollak C, van Eysden-Plaisier M, et al. The natural course of Gaucher disease in The Netherlands: implications for monitoring of disease manifestations. *J Inherit Metab Dis*. 2000;23(1):77–82.
70. Beutler E, Saven A. Misuse of marrow examination in the diagnosis of Gaucher disease. *Blood*. 1990;76(3):646–8.
71. Beutler E, Kuhl W, Trinidad F, et al. Beta-glucosidase activity in fibroblasts from homozygotes and heterozygotes for Gaucher's disease. *Am J Hum Genet*. 1971;23(1):62–6.
72. Beutler E, Grabowski G. Gaucher Disease. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W VD, editor. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. p. 3635–68.
73. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. Gaucher and Niemann-Pick diseases--enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards. *Clin Chim Acta*. 2002;317(1-2):191–7.
74. Olivova P, Cullen E, Titlow M, et al. An improved high-throughput dried blood spot screening method for Gaucher disease. *Clin Chim Acta*. 2008;398(1-2):163–4.
75. Conzelmann E, Sandhoff K. Partial enzyme deficiencies: residual activities and the development of neurological disorders. *Dev Neurosci*. 1984;6(1):58–71.
76. Grabowski GA, Leslie N, Wenstrup R. Enzyme therapy for Gaucher disease: the first 5 years. *Blood Rev*. 1998;12(2):115–33.
77. Alterini R, Rigacci L, Stefanacci S. Pseudo-Gaucher cells in the bone marrow of a patient with centrocytic nodular non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 1996;81(3):282–3.
78. Hollak CE, Maas M, Aerts JM. Clinically relevant therapeutic endpoints in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24 Suppl 2:97–105; discussion 87–8.
79. Boot RG, Renkema GH, Verhoek M, et al. The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency. *J Biol Chem*. 1998;273(40):25680–5.
80. Whitfield PD, Nelson P, Sharp PC, et al. Correlation among genotype, phenotype, and biochemical markers in Gaucher disease: implications for the prediction of disease severity. *Mol Genet Metab*. 2002;75(1):46–55.
81. Boot RG, Verhoek M, de Fost M, et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood*. 2004;103(1):33–9.
82. van Breemen MJ, de Fost M, Voerman JSA, et al. Increased plasma macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha and MIP-1beta levels in type 1 Gaucher disease. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1772(7):788–96.
83. Tsuji S, Choudary P V, Martin BM, et al. Nucleotide sequence of cDNA containing the complete coding sequence for human lysosomal glucocerebrosidase. *J Biol Chem*. 1986;261(1):50–3.
84. Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z, et al. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. *Genomics*. 1989;4(1):87–96.
85. Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in Type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res*. 1996;11(11):1801–7.
86. Grabowski G, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. - PubMed - NCBI. *Eur J Pediatr*. 2004;163(2):58–66.
87. Katz K, Cohen IJ, Ziv N, et al. Fractures in children who have Gaucher disease. *J Bone Joint Surg Am*. 1987;69(9):1361–70.
88. Kaplan P, Mazur A, Manor O, et al. Acceleration of retarded growth in children with Gaucher disease after treatment with alglucerase. *J Pediatr*. 1996;129(1):149–53.
89. Pastores G, Lenz P. Growth and Development in Children with Type 1 Gaucher Disease. *Gauch Clin Persp*. 1995;3(1):1–5.
90. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol*. 2002;75 Suppl 1:A2–12.



91. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, et al. Type I gaucher disease: extraosseous extension of skeletal disease. *Skeletal Radiol.* 2000;29(1):15–21.
92. Mankin H, Rosenthal D, Xavier R. Current concepts review Gaucher disease new approaches to an ancient disease. *J Bone Jt Surg.* 2001;83A(5):748–62.
93. Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res.* 2007;22(1):119–26.
94. Stowens DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ, Barranger JA. Skeletal complications of Gaucher disease. *Medicine (Baltimore).* 1985;64(5):310–22.
95. Katz K, Horev G, Grunebaum M, Yosipovitch Z. The natural history of osteonecrosis of the femoral head in children and adolescents who have Gaucher disease. *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78(1):14–9.
96. Rodrigue SW, Rosenthal DI, Barton NW, et al. Risk factors for osteonecrosis in patients with type 1 Gaucher's disease. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;(362):201–7.
97. Registro anual de Gaucher del ICGG, 2008.
98. Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol.* 2002;75 Suppl 1:A13–24.
99. Vanhoenacker FM, De Schepper AM, Gielen JL, Parizel PM. MR imaging in the diagnosis and management of inheritable musculoskeletal disorders. *Clin Radiol.* 2005;60(2):160–70.
100. Maas M, Hangartner T, Mariani G, et al. Recommendations for the assessment and monitoring of skeletal manifestations in children with Gaucher disease. *Skeletal Radiol.* 2008;37(3):185–8.
101. Maas M, Hollak CEM, Akkerman EM, et al. Quantification of skeletal involvement in adults with type I Gaucher's disease: Fat fraction measured by Dixon quantitative chemical shift imaging as a valid parameter. *Am J Roentgenol.* 2002;179(4):961–5.
102. Vom Dahl S, Poll L, Di Rocco M, et al. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(6):1045–64.
103. Mariani G, Molea N, La Civita L, et al. Scintigraphic findings on 99mTc-MDP, 99mTc-sestamibi and 99mTc-HMPAO images in Gaucher's disease. *Eur J Nucl Med.* 1996;23(4):466–70.
104. Lee RE. The pathology of Gaucher disease. *Prog Clin Biol Res.* 1982;95:177–217.
105. Neudorfer O, Hadas-Halpern I, Elstein D, Abrahamov A, Zimran A. Abdominal ultrasound findings mimicking hematological malignancies in a study of 218 Gaucher patients. *Am J Hematol.* 1997;55(1):28–34.
106. Hill SC, Reinig JW, Barranger JA, et al. Gaucher disease: sonographic appearance of the spleen. *Radiology.* 1986;160(3):631–4.
107. Volk B, Wallace B. The liver in lipidosis: An electron microscopic and histochemical study. *Am J Pathol.* 1966;49:203–9.
108. Hollak CE, Levi M, Berends F, et al. Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease are due to low-grade activation and can be partly restored by enzyme supplementation therapy. *Br J Haematol.* 1997;96(3):470–6.
109. Alfonso P, Cenarro A, Pérez-Calvo JI, et al. Effect of enzyme replacement therapy on lipid profile in patients with Gaucher's disease. *Med clínica.* 2003;120(17):641–6.
110. Cenarro A, Pocovi M, Giraldo P, et al. Plasma lipoprotein responses to enzyme-replacement in Gaucher's disease. *Lancet.* 1999;353(9153):642–3.
111. Rosenbaum H, Sidransky E. Cholelithiasis in patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2002;28(1):21–7.
112. Chirathivat H S. Quantitative imaging of the liver and spleen in patients. *Gauch Clin Persp.* 1995;3(4):1–7.
113. Ida H, Rennert OM, Ito T, et al. Clinical and genetic studies of five fatal cases of Japanese Gaucher disease type 1. *Acta Paediatr Jpn.* 1996;38(3):233–6.
114. James SP, Stromeyer FW, Chang C, Barranger JA. Liver abnormalities in patients with Gaucher's disease. *Gastroenterology.* 1981;80(1):126–33.
115. Xu R, Mistry P, McKenna G, et al. Hepatocellular carcinoma in type 1 Gaucher disease: a case report with review of the literature. *Semin Liver Dis.* 2005;25(2):226–9.
116. Shiran A, Brenner B, Laor A, Tatarsky I. Increased risk of cancer in patients with Gaucher disease. *Cancer.* 1993;72(1):219–24.
117. de Fost M, Vom Dahl S, Weverling GJ, et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis.* 2006;36(1):53–8.
118. Henderson JM, Gilinsky NH, Lee EY, Greenwood MF. Gaucher's disease complicated by bleeding esophageal varices and colonic infiltration by Gaucher cells. *Am J Gastroenterol.* 1991;86(3):346–8.
119. Hammert L, Ball E. Hematologic complications associated with Gaucher disease. *Gauch Clin Perp.* 1997;5(2):17–9.
120. Zhang B, Lewis SM. Splenic haematocrit and the splenic plasma pool. *Br J Haematol.* 1987;66(1):97–102.
121. Lee RE, Balcerzak SP, Westerman MP. Gaucher's disease. A morphologic study and measurements of iron metabolism. *Am J Med.* 1967;42(6):891–8.
122. Green D, Battifora HA, Smith RT, Rossi EC. Thrombocytopenia in Gaucher's disease. *Ann Intern Med.* 1971 May;74(5):727–31.
123. Lester TJ, Grabowski GA, Goldblatt J, Leiderman IZ, Zaroulis CG. Immune thrombocytopenia and Gaucher's disease. *Am J Med.* 1984;77(3):569–71.
124. Sawitsky A, Boklan BF. Gaucher's disease and coagulation factors. *Ann Intern Med.* 1972;77(1):150–1.
125. Yates P, Morse C, Standen GR. Gaucher's disease and acquired coagulopathy. *Clin Lab Haematol.* 1992;14(4):331–4.
126. Humphries JE, Hess CE. Gaucher's disease and acquired coagulopathy. *Am J Hematol.* 1994;45(4):347–8.
127. Seligsohn U. High gene frequency of factor XI (PTA) deficiency in Ashkenazi Jews. *Blood.* 1978;51(6):1223–8.
128. Berrebi A, Malnick SD, Vorst EJ, Stein D. High incidence of factor XI deficiency in Gaucher's disease. *Am J Hematol.* 1992;40(2):153.
129. Radin NS. Infections and glycolipids. *Postgrad Med J.* 2003;79(929):185.
130. Aker M, Zimran A, Abrahamov A, et al. Abnormal neutrophil chemotaxis in Gaucher disease. *Br J Haematol.* 1993;83(2):187–91.
131. Marten K, Hansell DM. Imaging of macrophage-related lung diseases. *Eur Radiol.* 2005;15(4):727–41.
132. Miller A, Brown LK, Pastores GM, Desnick RJ. Pulmonary involvement in type 1 Gaucher disease: functional and exercise findings in patients with and without clinical interstitial lung disease. *Clin Genet.* 2003 May;63(5):368–76.
133. Banjar H. Pulmonary involvement of Gaucher's disease in children: a common presentation in Saudi Arabia. *Ann Trop Paediatr.* 1998;18(1):55–9.
134. Banjar H, Tulbah A, Ozand P. Pediatric pulmonary Gaucher disease: Two patterns of lung involvement. *Ann Saudi Med.* 1997;17(4):464–7.
135. Aydin K, Karabulut N, Demirkazik F, Arat A. Pulmonary involvement in adult Gaucher's disease: high resolution CT appearance. *Br J Radiol.* 1997;70:93–5.
136. Roberts WC, Fredrickson DS. Gaucher's disease of the lung causing severe pulmonary hypertension with associated acute recurrent pericarditis. *Circulation.* 1967;35(4):783–739.
137. Schneider EL, Epstein CJ, Kaback MJ, Brandes D. Severe pulmonary involvement in adult Gaucher's disease. Report of three cases and review of the literature. *Am J Med.* 1977;63(3):475–80.
138. Smith RL, Hutchins GM, Sack GH, Ridolfi RL. Unusual cardiac, renal and pulmonary involvement in Gaucher's disease. Interstitial glucocerebroside accumulation, pulmonary hypertension and fatal bone marrow embolization. *Am J Med.* 1978;65(2):352–60.
139. Theise ND, Ursell PC. Pulmonary hypertension and Gaucher's disease: logical association or mere coincidence? *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1990;12(1):74–6.
140. Wisch J. Siblings with pulmonary hypertension and Gaucher disease. *Gauch Clin Persp.* 1996;4(3):10–2.
141. Kerem E, Elstein D, Abrahamov A, et al. Pulmonary function abnormalities in type I Gaucher disease. *Eur Respir J.* 1996;9(2):340–5.
142. Levin B. Gaucher's disease. Clinical and roentgenologic manifestations. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1961;85:685–96.
143. Jackson DC, Simon G. Unusual bone and lung changes in a case of Gaucher's disease. *Br J Radiol.* 1965;38:698–700.
144. Wolson AH. Pulmonary findings in Gaucher's disease. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1975;123(4):712–5.

145. Myers HS, Cremin BJ, Bighton P, Sacks S. Chronic Gaucher's disease: radiological findings in 17 South African cases. *Br J Radiol.* 1975;48(570):465–9.
146. Hainaux B, Christophe C, Hanquinet S, Perlmutter N. Gaucher's disease. Plain radiography, US, CT and MR diagnosis of lungs, bone and liver lesions. *Pediatr Radiol.* 1992;22(1):78–9.
147. Fallet S, Grace ME, Sibille A, et al. Enzyme augmentation in moderate to life-threatening Gaucher disease. *Pediatr Res.* 1992;31(5):496–502.
148. Hill SC, Damaska BM, Tsokos M, et al. Radiographic findings in type 3b Gaucher disease. *Pediatr Radiol.* 1996;26(12):852–60.
149. Pastores GM, Sibille AR, Grabowski GA. Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: dosage efficacy and adverse effects in 33 patients treated for 6 to 24 months. *Blood.* 1993;82(2):408–16.
150. Tunaci A, Berkmen YM, Gökmen E. Pulmonary Gaucher's disease: high-resolution computed tomographic features. *Pediatr Radiol.* 1995;25(3):237–8.
151. Mistry PK, Sirrs S, Chan A, et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: Genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab.* 2002;77(1-2):91–8.
152. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology.* 1991;100(2):520–8.
153. Morrell NW, Wilkins MR. Genetic and molecular mechanisms of pulmonary hypertension. *Clin Med.* 2001;1(2):138–45.
154. McHugh K, Olsen E ØE, Vellodi A. Gaucher disease in children: radiology of non-central nervous system manifestations. *Clin Radiol.* 2004;59(2):117–23.
155. Vachiéry JL, Brimiouille S, Crasset V, Naeije R. False-positive diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography. *Eur Respir J.* 1998;12(6):1476–8.
156. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation.* 2001;104(23):2797–802.
157. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Artículo especial *Rev Esp Cardiol.* 2016; 69(2):177.e1-e62
158. Rosengarten D, Abrahamov A, Nir A, et al. Outcome of ten years' echocardiographic follow-up in children with Gaucher disease. *Eur J Pediatr.* 2007;166(6):549–51.
159. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med.* 1995;122(7):521–9.
160. Goker-Alpan O, Schiffmann R, Park JK, et al. Phenotypic continuum in neuronopathic Gaucher disease: an intermediate phenotype between type 2 and type 3. *J Pediatr.* 2003;143(2):273–6.
161. Sidransky E. New perspectives in type 2 Gaucher disease. *Adv Pediatr.* 1997;44:73–107.
162. Kolodny EH, Cable WJ. Inborn errors of metabolism. *Ann Neurol.* 1982;11(3):221–32.
163. Patterson MC, Horowitz M, Abel RB, et al. Isolated horizontal supranuclear gaze palsy as a marker of severe systemic involvement in Gaucher's disease. *Neurology.* 1993;43(10):1993–7.
164. Winkelman MD, Banker BQ, Victor M, Moser HW. Non-infantile neuronopathic Gaucher's disease: a clinicopathologic study. *Neurology.* 1983;33(8):994–1008.
165. Ida H, Rennert OM, Iwasawa K, et al. Clinical and genetic studies of Japanese homozygotes for the Gaucher disease L444P mutation. *Hum Genet.* 1999;105(1-2):120–6.
166. Harris CM, Taylor DS, Vellodi A. Ocular motor abnormalities in Gaucher disease. *Neuropediatrics.* 1999;30(6):289–93.
167. Harris CM, Campbell P. The importance of correct phenotyping in Gaucher disease. *J Child Neurol.* 2007;22(8):1056–7.
168. Bambi B, Zambito Marsala S, Sidransky E, et al. Gaucher's disease with Parkinson's disease: clinical and pathological aspects. *Neurology.* 2003;61(1):99–101.
169. Goker-Alpan O, Schiffmann R, LaMarca ME, et al, Sidransky E. Parkinsonism among Gaucher disease carriers. *J Med Genet.* 2004;41(12):937–40.
170. Bamio DE, Campbell P, Liasis A, et al. Audiometric abnormalities in children with Gaucher disease type 3. *Neuropediatrics.* 2001;32(3):136–41.
171. Tayebi N, Walker J, Stubblefield B, et al. Gaucher disease with parkinsonian manifestations: does glucocerebrosidase deficiency contribute to a vulnerability to parkinsonism? *Mol Genet Metab.* 2003;79(2):104–9.
172. Halperin A, Elstein D, Zimran A. Increased incidence of Parkinson disease among relatives of patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2006;36(3):426–8.
173. Toft M, Pielsticker L, Ross OA, et al. Glucocerebrosidase gene mutations and Parkinson disease in the Norwegian population. *Neurology.* 2006;66(3):415–7.
174. Goker-Alpan O, Giasson BI, Eblan MJ, et al. Glucocerebrosidase mutations are an important risk factor for Lewy body disorders. *Neurology.* 2006;67(5):908–10.
175. Farrer MJ. Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects. *Nat Rev Genet.* 2006;7(4):306–18.
176. Frankel M, Zimran A, Elstein D. Current perception threshold testing for peripheral neuropathy in type I Gaucher disease. *Haema.* 2006;9(2):264–9.
177. Hollak C, Biegstraaten M, van Schaik I, et al. Prevalence of polyneuropathy in adult type 1 Gaucher disease (GD1): a multinational prospective observational study. In: 16th ESGLD European Study Group on Lysosomal Diseases. Perugia, Italy; 2007.
178. Benbassat J, Bassan H, Milwidsky H, et al. Constrictive pericarditis in Gaucher's disease. *Am J Med.* 1968;44(4):647–52.
179. Tamari I, Motro M, Neufeld HN. Unusual pericardial calcification in Gaucher's disease. *Arch Intern Med.* 1983;143(10):2010–1.
180. Mengel E. Cardiovascular involvement in Gaucher disease. In: Bohles H, Sewall A, editors. *Metabolic cardiomyopathy.* 2004. p. 113–5.
181. Edwards WD, Hurley HP, Partin JR. Cardiac involvement by Gaucher's disease documented by right ventricular endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol.* 1983;52(5):654.
182. Platzker Y, Fisman EZ, Pines A, Kellermann JJ. Unusual echocardiographic pattern in Gaucher's disease. *Cardiology.* 1985;72(3):144–6.
183. Torloni MR, Franco K, Sass N. Gaucher's disease with myocardial involvement in pregnancy. *São Paulo Med J.* 2002;120(3):90–2.
184. Chabás A, Cormand B, Grinberg D, et al. Unusual expression of Gaucher's disease: cardiovascular calcifications in three sibs homozygous for the D409H mutation. *J Med Genet.* 1995;32(9):740–2.
185. George R, McMahon J, Lytle B, et al. Severe valvular and aortic arch calcification in a patient with Gaucher's disease homozygous for the D409H mutation. *Clin Genet.* 2001;59(5):360–3.
186. Veinot JP, Elstein D, Hanania D, et al. Gaucher's disease with valve calcification: possible role of Gaucher cells, bone matrix proteins and integrins. *Can J Cardiol.* 1999;15(2):211–6.
187. Chander PN, Nurse HM, Pirani CL. Renal involvement in adult Gaucher's disease after splenectomy. *Arch Pathol Lab Med.* 1979;103(9):440–5.
188. Siegal A, Gutman A, Shapiro MS, Griffel B. Renal involvement in Gaucher's disease. *Postgrad Med J.* 1981;57(668):398–401.
189. de Brito T, Gomes dos Reis V, Penna DO, Camargo ME. Glomerular involvement in Gaucher's disease. A light, immunofluorescent, and ultrastructural study based on kidney biopsy specimens. *Arch Pathol.* 1973;95(1):1–7.
190. Morimura Y, Hojo H, Abe M, Wakasa H. Gaucher's disease, type I (adult type), with massive involvement of the kidneys and lungs. *Virchows Arch.* 1994;425(5):537–40.
191. Giovannini A, Mariotti C, Scassellati-Sforzolini B, Amato G. Gaucher's disease associated with choroidal neovascularization. *Retina.* 2000;20(6):679–81.
192. Guemes A, Kosmorsky GS, Moodie DS, et al. Corneal opacities in Gaucher disease. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(6):833–5.
193. Sasaki T, Tsukahara S. New ocular findings in Gaucher's disease: a report of two brothers. *Ophthalmologica.* 1985;191(4):206–9.
194. Cogan DG, Chu FC, Gittinger J, Tychsen L. Fundal abnormalities of Gaucher's disease. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1980;98(12):2202–3.
195. Wollstein G, Elstein D, Strassman I, et al. Preretinal white dots in adult-type Gaucher disease. *Retina.* 1999;19(6):570–1.
196. Inui K, Yanagihara K, Otani K, et al. A new variant neuropathic type of Gaucher's disease characterized by hydrocephalus, corneal opacities, deformed toes, and fibrous thickening of spleen and liver capsules. *J Pediatr.* 2001;138(1):137–9.
197. Rosenthal G, Wollstein G, Klempner I, et al. Macular changes in type I Gaucher's disease. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2000;31(4):331–3.



198. Barton DJ, Ludman MD, Benkov K, et al. Resting energy expenditure in Gaucher's disease type 1: effect of Gaucher's cell burden on energy requirements. *Metabolism*. 1989;38(12):1238–43.
199. Hollak C. Abnormal Energy Expenditure and Glucose Metabolism in Type 1 Gaucher Disease. *Gauch Clin Persp*. 1999;7(1):1–3.
200. Corssmit EP, Hollak CE, Enderit E, et al. Increased basal glucose production in type 1 Gaucher's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(9):2653–7.
201. Bodamer OA, Vellodi A. Protein, glucose and energy metabolism in Gaucher disease type I. *J Inherit Metab Dis*. 2000;23(1):86–7.
202. Langeveld M, de Fost M, Aerts JMFG, et al. Overweight, insulin resistance and type II diabetes in type I Gaucher disease patients in relation to enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis*. 2008;40(3):428–32.
203. Brautbar A, Elstein D, Pines G, et al. Effect of enzyme replacement therapy on gammopathies in Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2004;32(1):214–7.
204. Rogowski O, Shapira I, Zimran A, et al. Automated system to detect low-grade underlying inflammatory profile: Gaucher disease as a model. *Blood Cells, Mol Dis*. 2005;34(1):26–9.
205. Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, et al. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood*. 2005;105(12):4569–72.
206. de Magalhaes-Silverman M. Cancer and Gaucher disease. *Gauch Clin Persp*. 1996;4(2):14–6.
207. de Fost M, Hollak CEM, Groener JEM, et al. Superior effects of high-dose enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher disease on bone marrow involvement and chitotriosidase levels: a 2-center retrospective analysis. *Blood*. 2006;108(3):830–5.
208. Pratt PW, Kochwa S, Estren S. Immunoglobulin abnormalities in Gaucher's disease. Report of 16 cases. *Blood*. 1968;31(5):633–40.
209. Brady K, Corash L, Bhargava V. Multiple myeloma arising from monoclonal gammopathy of undetermined significance in a patient with Gaucher's disease. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121(10):1108–11.
210. Wine E, Yaniv I, Cohen IJ. Hyperimmunoglobulinemia in pediatric-onset type 1 Gaucher disease and effects of enzyme replacement therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(7):451–7.
211. Weinreb N, Barranger J, Packman S, et al. Imiglucerase (Cerezyme) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clin Genet*. 2007;71(6):576–88.
212. Titlow M, Kallwass H, Barranger J, et al. An improved dried blood spot screening method for Gaucher disease [abstract]. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(Suppl 1):96.
213. Ringdén O, Groth CG, Erikson A, et al. Ten years' experience of bone marrow transplantation for Gaucher disease. *Transplantation*. 1995;59(6):864–70.
214. Prospecto de Cerezyme.
215. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med*. 1995;122(1):33–9.
216. Edmunds T.  $\beta$ -Glucocerebrosidase Ceredase and Cerezyme. In: McGrath B, Walsh G, editors. *Directory of therapeutic enzyme*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group; 2006. p. 117–33.
217. Dingermann T. Recombinant therapeutic proteins: production platforms and challenges. *Biotechnol J*. 2008;3(1):90–7.
218. Van Patten SM, Hughes H, Huff MR, et al. Effect of mannose chain length on targeting of glucocerebrosidase for enzyme replacement therapy of Gaucher disease. *Glycobiology*. 2007;17(5):467–78.
219. Zhu Y, Li X, Schuchman EH, Desnick RJ, Cheng SH. Dexamethasone-mediated up-regulation of the mannose receptor improves the delivery of recombinant glucocerebrosidase to Gaucher macrophages. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;308(2):705–11.
220. Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ, et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. *Pediatrics*. 1995;96(4 Pt 1):629–37.
221. Mistry P, Wraight E, Cox T. In vivo distribution of mannose-terminated human glucocerebrosidase in patients with Gaucher disease. In: *NIH Technology Assessment Conference on Gaucher Disease: Current Issues in Diagnosis and Treatment*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1995. p. 91–4.
222. Brady RO, Murray GJ, Barton NW. Modifying exogenous glucocerebrosidase for effective replacement therapy in Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 1994;17(4):510–9.
223. Verderese CL, Graham OC, Holder-McShane CA, et al. Gaucher's disease: a pilot study of the symptomatic responses to enzyme replacement therapy. *J Neurosci Nurs*. 1993;25(5):296–301.
224. Zimran A, Elstein D, Levy-Lahad E, et al. Replacement therapy with imiglucerase for type 1 Gaucher's disease. *Lancet (London, England)*. 1995;345(8963):1479–80.
225. Lebel E, Dweck A, Folds AJ, et al. Bone density changes with enzyme therapy for Gaucher disease. *J Bone Miner Metab*. 2004;22(6):597–601.
226. Erba PA, Minichilli F, Giona F, et al. 99mTc-sestamibi scintigraphy to monitor the long-term efficacy of enzyme replacement therapy on bone marrow infiltration in patients with Gaucher disease. *J Nucl Med*. 2013;54(10):1717–24.
227. de Fost M, vom Dahl S, Groener M, et al. Comparison of long term dose-response data using different dosing regimens for a large group of adult type 1 Gaucher disease patients in the Netherlands and Germany. Presented at European Working Group in Gaucher Disease (EWGGD) meeting. Barcelona, Spain; 2004.
228. Sims KB, Pastores GM, Weinreb NJ, et al. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. *Clin Genet*. 2008;73(5):430–40.
229. Tylki-Szymańska A, Czartoryska B. Enzyme replacement therapy in type III Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 1999;22(2):203–4.
230. Schiffmann R, Heyes MP, Aerts JM, et al. Prospective study of neurological responses to treatment with macrophage-targeted glucocerebrosidase in patients with type 3 Gaucher's disease. *Ann Neurol*. 1997;42(4):613–21.
231. Erikson A, Aström M MJ. Enzyme infusion therapy of the Norrbottnian (type 3) Gaucher disease. - PubMed - NCBI. *Neuropediatrics*. 1995;26(4):203–7.
232. Altarescu G, Hill S, Wiggs E, et al. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr*. 2001;138(4):539–47.
233. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med*. 2002;113(2):112–9.
234. Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, Weinreb NJ. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet*. 2007;71(3):205–11.
235. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2000;21(2):115–37.
236. Mistry PK, Deegan P, Vellodi A, et al. Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis. *Br J Haematol*. 2009;147(4):561–70.
237. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol*. 2004;41(4 Suppl 5):15–22.
238. Baldellou A, Andria G, Campbell PE, et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr*. 2004;163(2):67–75.
239. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med*. 2005;7(2):105–10.
240. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med*. 1998;158(16):1754–60.

241. Schaison G, Caubel I, Belmatoug N, et al. French results of enzyme replacement therapy in Gaucher's disease. *Bull l'Académie Natl médecine*. 2002;186(5):851–61; discussion 861–3.
242. Belmatoug N. Skeletal response to enzyme replacement therapy for type 1 Gaucher Disease: a preliminary report of the French experience. *Semin Hematol*. 1995;32(3, suppl 1):33–8.
243. Parfitt AM. Life history of osteocytes: relationship to bone age, bone remodeling, and bone fragility. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2002;2(6):499–500.
244. Barton B. Gaucher Disease: Skeletal Responses to ERT. *Gauch Clin Persp*. 1994;2:8–11.
245. Pastores GM, Patel MJ, Firooznia H. Bone and joint complications related to Gaucher disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2000;2(2):175–80.
246. Andersson H, Kaplan P, Kacena K, Yee J. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics*. 2008 Dec;122(6):1182–90.
247. Wenstrup RJ, Bailey L, Grabowski GA, et al. Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood*. 2004;104(5):1253–7.
248. Hollak CEM, Corssmit EPM, Aerts JMFG, et al. Differential effects of enzyme supplementation therapy on manifestations of type 1 Gaucher disease. *Am J Med*. 1997;103(3):185–91.
249. Kaplan P, Andersson H, Charrow J, et al. Growth improvement in response to enzyme replacement therapy among children with Gaucher disease: the Gaucher Registry [abstract]. *Am J Hum Genet*. 2001;69(4):674.
250. Kim H, Ha M, Cho J, et al. Clinical assessment of therapeutic response to enzyme replacement therapy in 16 Korean Gaucher pts [abstract]. San Francisco, California: 49th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics; 1999. p. 1740.
251. Granovsky-Grisaru S, Aboulafia Y, Diamant YZ, et al. Gynecologic and obstetric aspects of Gaucher's disease: a survey of 53 patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(4 Pt 1):1284–90.
252. Elstein Y, Eisenberg V, Granovsky-Grisaru S, et al. Pregnancies in Gaucher disease: a 5-year study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(2):435–41.
253. Zlotogora J, Sagi M, Zeigler M, Bach G. Gaucher disease type I and pregnancy. *Am J Med Genet*. 1989;32(4):475–7.
254. Kalkwarf HJ, Specker BL. Bone mineral changes during pregnancy and lactation. *Endocrine*. 2002;17(1):49–53.
255. Esplin J, Greenspoon J, Cheg E, et al. Alglucerase infusions in pregnant type I Gaucher patients [abstract]. *Blood*. 1993;82:509.
256. Rosnes JS, Sharkey MF, Veille JC, Mueller-Heubach E. Gaucher's disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 1996;51(9):549–58.
257. Elstein D, Granovsky-Grisaru S, Rabinowitz R, et al. Use of enzyme replacement therapy for Gaucher disease during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(6):1509–12.
258. Aporta Rodriguez R, Escobar Vedia JL, Navarro Castro AM, et al. Alglucerase enzyme replacement therapy used safely and effectively throughout the whole pregnancy of a Gaucher disease patient. *Haematologica*. 1998;83(9):852–3.
259. Cleary JE, Burke WM, Baxi LV. Pregnancy after avascular necrosis of the femur complicating Gaucher's disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Jan;184(2):233–4.
260. Mrcic M, Fumic K, Potocki K, Stern-Padovan R. Successful pregnancy of enzyme replacement therapy with Cerezyme [abstract]. In: Fourth Symposium on Lysosomal Storage Disorders 2007. Austria. *Clin Ther*; p. 29 (2007): Suppl C.
261. Mengel E, Amraoui Y, Bahlmann F, et al. Pregnancy in Gaucher Disease. In: Annual Symposium on Lysosomal Storage Disorders. Madrid, Spain; 2004.
262. Sherer Y, Dulitzki M, Levy Y, et al. Successful pregnancy outcome in a patient with Gaucher's disease and antiphospholipid syndrome. *Ann Hematol*. 2002;81(3):161–3.
263. Cox TM, Aerts JMFG, Belmatoug N, 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(3):319–36.
264. Guffon N. Gaucher disease and chitotriosidase. *Rev Med Interne*. 2006;27 Suppl 1:S26–529.
265. de Fost M, Out TA, de Wilde FA, et al. Immunoglobulin and free light chain abnormalities in Gaucher disease type I: data from an adult cohort of 63 patients and review of the literature. *Ann Hematol*. 2008;87(6):439–49.
266. Masek BJ, Sims KB, Bove CM, et al. Quality of life assessment in adults with type 1 Gaucher disease. *Qual Life Res*. 1999 May;8(3):263–8.
267. Giraldo P, Solano V, Pérez-Calvo J-I, et al. Quality of life related to type 1 Gaucher disease: Spanish experience. *Qual Life Res*. 2005;14(2):453–62.
268. Poll LW, Koch JA, Willers R, et al. Correlation of bone marrow response with hematological, biochemical, and visceral responses to enzyme replacement therapy of nonneuronopathic (type 1) Gaucher disease in 30 adult patients. *Blood Cells Mol Dis*. 2002;28(2):209–20.
269. Giraldo P, Cenarro A, Alfonso P, et al. Chitotriosidase genotype and plasma activity in patients type 1 Gaucher's disease and their relatives (carriers and non carriers). *Haematologica*. 2001;86(9):977–84.
270. Vellodi A, Foo Y, Cole TJ. Evaluation of three biochemical markers in the monitoring of Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(4):585–92.
271. Aerts J, Boot R, Blommaert E, et al. Chitotriosidase: Applications and Features of the Enzyme. *Gauch Clin Persp*. 1999;7(1):4–8.
272. Deegan PB, Cox TM. Clinical evaluation of biomarkers in Gaucher disease. *Acta Paediatr Suppl*. 2005 Mar;94(447):47–50; discussion 37–8.
273. Weinreb N, Andersson H, Charrow J, et al. The Gaucher Registry: demographics and disease characteristics and response to enzyme replacement therapy (ERT) for 78 pediatric patients. In: 42nd Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology. San Francisco, California; 2000.
274. Ida H, Rennert OM, Kobayashi M, Eto Y. Effects of enzyme replacement therapy in thirteen Japanese paediatric patients with Gaucher disease. *Eur J Pediatr*. 2001;160(1):21–5.
275. Niederau C, Rolfs A, vom Dahl S, et al. Diagnosis and therapy of Gaucher disease. Current recommendations of German therapy centers in the year 2000. *Med Klin (Munich)*. 2001;96(1):32–9.
276. Wraith J, Vellodi A. Guidelines for the management of paediatric Gaucher disease in the United Kingdom. Issue 2. 2004;
277. Mengel E. Therapiebeginn und Therapiesteuerung bei Kindern und Jugendlichen. In: Gaucher Round Table. Frankfurt am Main, Germany; 2004.
278. Kauli R, Zaizov R, Lazar L, et al. Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. *Isr Med Assoc J*. 2000;2(2):158–63.
279. Cohen IJ, Katz K, Komreich L, Horev G, Frish A, Zaizov R. Low-dose high-frequency enzyme replacement therapy prevents fractures without complete suppression of painful bone crises in patients with severe juvenile onset type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 1998;24(3):296–302.
280. Zaizov R, Frish A, Cohen I. Lower-dose, high-frequency enzyme replacement therapy in children with type 1 Gaucher disease: Experience at the Schneider Children's Medical Center of Israel. *Semin Hematol*. 1995;32(3 Suppl 1):39–44.
281. Niederau C, Haussinger D. Gaucher's disease: A review for the internist and hepatologist. *Hepatogastroenterology*. 2000;47(34):984–97.
282. Mota R. Bone disease as a parameter of evaluation of therapy, progression, and effectiveness in Gaucher disease. In: Latin American Symposium for Lysosomal Storage Diseases. Santiago, Chile; 2004.
283. Ida H, Rennert OM, Kato S, et al. Severe skeletal complications in Japanese patients with type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 1999;22(1):63–73.
284. Elstein D, Hadas-Halpern I, Itzhaki M, Lahad A, Abrahamov A, Zimran A. Effect of low-dose enzyme replacement therapy on bones in Gaucher disease patients with severe skeletal involvement. *Blood Cells Mol Dis*. 1996;22(2):104–111-114.
285. Morales LE. Gaucher's disease: a review. *Ann Pharmacother*. 1996;30(4):381–368.

286. Altarescu G, Schiffmann R, Parker CC, et al. Comparative efficacy of dose regimens in enzyme replacement therapy of type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2000;26(4):285–90.
287. Kishnani PS, DiRocco M, Kaplan P, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of imiglucerase (Cerezyme) infusions every 4 weeks versus every 2 weeks in the maintenance therapy of adult patients with Gaucher disease type 1. *Mol Genet Metab.* 2009;96(4):164–70.
288. Tytki-Szymanska A. Prospects for treatment of the neuropathic form of Gaucher disease. *Pharmacother.* 2005;March:174–6.
289. Campbell P, Harris C, Sirimanna T, Al E. A model of neuropathic Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(7):629–39.
290. Vellodi A, Tytki-Szymanska A, Davies EH, et al. Management of neuropathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(5):660–4.
291. Ficha Técnica de Cerezyme® (imiglucerasa).
292. Kingma W, Chadbourne E, Cintron R, Al E. Safety and immunogenicity of recombinant enzyme replacement therapy for lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(Suppl 2):156.
293. Mistry P, Cappellini M, Lukina E, et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 2011 Jan;86(1):110–5.

# Agradecimientos por las fotografías

Las siguientes imágenes han sido amablemente cedidas por

Prof. J. A. Barranger: figuras 9, 13, 17, 18

Dr. F. Eyskens: figura 19

Prof. P. Gutjahr: figura 5

Dr. M. Maas: figura 16

Dr. E. Mengel: figura 5

Dr. L. W. Poll: figuras 10, 11, 12, 13, 14, 31

Dr. G. Tamagnini: figura 5

Registro del ICGG: figura 27, 28, 29, 30

Todas las demás fotografías fueron utilizadas con permiso de los pacientes o de sus familiares, lo que agradecemos profundamente.

## **Cerezyme 400 Unidades polvo para concentrado para solución para perfusión**

PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN: Cerezyme 400 Unidades Polvo para concentrado para solución para perfusión – 1 vial (CN 864058.4): PVP notificado: 1.601,13 €, PVP IVA notificado: 1.665,18 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el SNS. Uso hospitalario. Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR

Consulte la Ficha Técnica [aquí](#).

