

Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Gaucher durante la infancia

A. Baldellou¹, J. Dalmau², P. Sanjurjo³

¹Departamento de Pediatría. Universidad de Zaragoza. ²Unidad de Nutrición y Metabopatías. Hospital Infantil «La Fe». Valencia. ³Catedrático de Pediatría. Universidad del País Vasco

Resumen

El diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Gaucher infantil presentan dificultades debido a su variabilidad clínica. Tres pediatras expertos en la enfermedad han propuesto una serie de recomendaciones generales al respecto. El paciente debe ser asistido por un equipo multidisciplinario, en un centro pediátrico con experiencia en el tratamiento de enfermedades metabólicas. El diagnóstico del paciente sintomático se garantiza con la anamnesis, el examen físico (afectación visceral, hematológica, esquelética y/o del sistema nervioso central), los exámenes complementarios y la confirmación mediante un estudio enzimático y genético. Los objetivos terapéuticos son recuperar al paciente de los síntomas que presenta, modificar beneficiosamente la evolución natural de la enfermedad y evitar el desarrollo de asociaciones patológicas. En los pacientes sin patología neurológica menores de 20 años de edad es obligado el tratamiento enzimático sustitutivo i.v., pero en patología neurológica no ejerce efecto sobre el sistema nervioso central, aunque puede utilizarse en la forma tipo III para mejorar las manifestaciones viscerales y óseas.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Enfermedad de Gaucher, diagnóstico enzimático, diagnóstico genético, b-glucocerebrosidasa, gen *GBA*, tratamiento enzimático sustitutivo

Introducción

La enfermedad de Gaucher (EG), con una incidencia global de alrededor de 1/80.000 individuos, es la enfermedad lisosomal más frecuente entre la población general. Como consecuencia de una mutación de carácter autosómico recesivo del gen *GBA*, responsable de una deficiencia en la síntesis o función de la enzima glucocerebrosidasa, tiene lugar una acumulación de glucosilceramida y glucosil esfingosina en los lisosomas de las células viscerales de la línea monocito/macrófago (que de este modo se convierten en células de Gaucher) y en otras células, como las neuronas del sistema nervioso central (SNC) y los osteoclastos. Su secuencia patogénica es compleja y no se ha descifrado en su totalidad, pero el trastorno del flujo autofágico

Abstract

Title: Recommendations for diagnosis and treatment of pediatric Gaucher disease

The diagnosis and treatment of pediatric Gaucher disease is difficult due to its clinical variability. Three pediatricians, experts in the disease, have proposed a series of recommendations regarding the subject. The patient must be taken care of by a multidisciplinary team, in a pediatric center with experience in metabolic diseases. The diagnosis of the symptomatic patient is guaranteed by the anamnesis, physical exam (visceral, hematologic, skeletal and/or CNS involvement), complementary exams and confirmation by means of enzymatic and genetic studies. The therapeutic objectives are recovery from exhibited symptoms, beneficial modification of the natural course of the disease and avoidance of development of associated pathology. In patients with no neurologic pathology <20 years old, iv enzymatic replacement therapy is mandatory but in case of neurologic pathology it does not exert an effect on SNC, although it may be used in type III to improve visceral and bone manifestations.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Gaucher disease, enzymatic diagnosis, genetic diagnosis, b-glucocerebrosidase, *GBA* gene, enzymatic replacement therapy

lisosomal y de la mitofagia emergen como claves de todo el proceso. Sus manifestaciones clínicas (heterogéneas y pleiotrópicas) abarcan un continuo que va desde las formas asintomáticas a las formas letales del feto y recién nacido, pero en función de la presencia o no de sintomatología neurológica se han clasificado desde el punto de vista práctico en tres grupos¹⁻⁴ (tabla 1):

- Tipo I: sin manifestaciones neurológicas.
- Tipo II: con manifestaciones neurológicas precoces, agudas y graves.
- Tipo III: con manifestaciones neurológicas de inicio algo más tardío y evolución cronificada.

La enfermedad puede presentarse en cualquier edad de la vida, pero merece especial atención durante la infancia por varios

TABLA 1 Formas clínicas de la enfermedad de Gaucher

Tipo	Genotipo frecuente	Etnia	Clínica habitual	Afectación del SNC	Afectación ósea	Afectación pulmonar	Esperanza de vida
I A	N370S/N370S	Ashkenazi	No	Parkinsonismo precoz	No	No	Normal
I S	N370S/otra 84GG/otra	Ashkenazi	Anemia Trombopenia Osteopatía Visceromegalias	Parkinsonismo precoz	Media/grave	No/grave	Casi normal
II RN	2 null o recombinantes	No	Hidropesía Ictiosis	Mortal	No	Grave	Muerte fetal o neonatal
II In	Null/grave	No	PSN Estrabismo Trismus	Grave	No	Grave	<3 años
IIIa	No	No	PSN Mioclonías Afectación visceral	Evolución lenta	Media	Media/moderada	Infancia
IIIb	L444P/L444P	Norbotnia Árabe	PSN Visceromegalia	Progresiva alteración cognitiva	Media/grave	Media/grave	Adulto joven
IIIc	D409H/D409H	Árabe Japonesa	PSN Calcificaciones valvulares	Braquicefalia	Mínima	Mínima	Adulto joven

Tomada de Zimran². PSN: polimorfismos de un solo nucleótido; SNC: sistema nervioso central.

motivos (figura 1). En un 70% de los casos se manifiesta en el niño, y cuando eso sucede suele tener más rápida y peor evolución. Existe una relación directa entre el tratamiento precoz y la adecuada respuesta terapéutica. Los tipos II y III de la enfermedad son específicos de la infancia. En el niño, los mecanismos patogénicos afectan a un organismo en fase de crecimiento y desarrollo, lo que exige un diagnóstico y un tratamiento lo más precoces posible. El tratamiento actual es eficiente en algunas formas de la enfermedad, y se vislumbran opciones terapéuticas nuevas en un futuro no lejano. Finalmente, la supervivencia a largo plazo ha puesto de manifiesto la aparición de complicaciones tardías, como hepatopatía crónica e hipertensión pulmonar, y de asociaciones de riesgo como la enfermedad de Parkinson que, lógicamente, requieren prevenirse durante la infancia⁵.

Todo ello obliga a reconsiderar regularmente cuándo y cómo deben utilizarse los tratamientos para poder modificar eficazmente la evolución a largo plazo de la enfermedad^{6,7}.

El diagnóstico y el tratamiento de la EG pueden presentar dificultades debido a su gran variabilidad clínica. Por ello, las recomendaciones que a continuación se recogen son de carácter general, y en todos los casos el pediatra responsable del paciente debe individualizar las medidas diagnósticas, terapéuticas o de seguimiento en función de las necesidades de cada niño a lo largo del tiempo y de acuerdo con las variaciones que se vayan produciendo en el conocimiento de la enfermedad.

Con el fin de recibir la mejor asistencia sanitaria posible, todo paciente afectado debe ser asistido por un equipo multi-

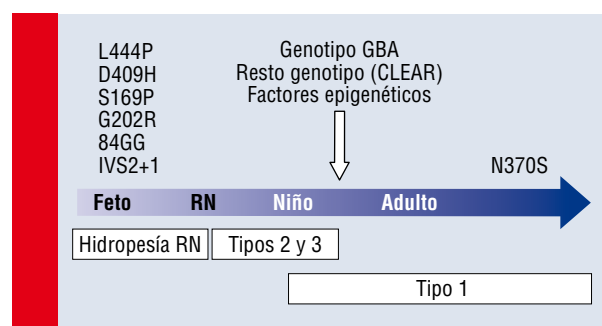


Figura 1. Fenotipo clínico de la enfermedad de Gaucher, por edades

disciplinario, en un centro pediátrico con experiencia en el tratamiento de enfermedades metabólicas de la infancia.

Diagnóstico (figura 2)

Pacientes asintomáticos

- Cribado neonatal sistemático.
- Cribado de poblaciones seleccionadas.

Comentarios

El cribado de la EG mediante cuantificación enzimática MS/MS, y posterior análisis del gen *GBA* con tecnología de nueva generación, es técnicamente posible tanto en el recién nacido como en poblaciones de riesgo seleccionadas. El hecho de que no se aplique en el recién nacido de un modo universal se debe a problemas bioéticos no resueltos todavía. Por el contrario,

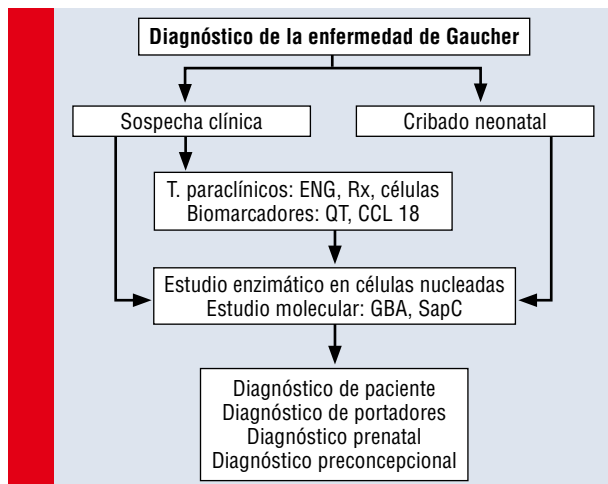


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la enfermedad de Gaucher. ENG: electroneurograma; GBA: gen glucocerebrosidasa; QT: quitotriosidasa; Rx: radiografía; SapC: gen saposina C

con el consentimiento previo del paciente, debe practicarse el cribado de poblaciones con síntomas clínicos de alarma o con antecedentes familiares positivos⁸⁻¹¹.

Pacientes sintomáticos

Garantiza la realización del diagnóstico clínico lo más precoz posible del niño la secuencia formada por la anamnesis, el examen físico, la práctica de exámenes complementarios que apoyan el diagnóstico y su confirmación mediante estudio enzimático y molecular^{4,7,12,13}.

Anamnesis

- Antecedentes familiares de EG.
- Antecedentes familiares de enfermedad de Parkinson no hereditaria.
- Astenia prolongada.
- Dolores óseos.
- Hemorragias cutáneas o mucosas.
- Sensación de plenitud abdominal.
- Trastornos neurológicos heterogéneos, que incluyen retraso o pérdida del desarrollo cognitivo, estrabismo y convulsiones.
- Retraso de crecimiento (talla).
- Retraso puberal.

Examen físico

Perinatal

- Presencia de *hydrops fetalis* o ictiosis-colodión.

Después de la etapa neonatal

Destaca la afectación de cuatro dominios orgánicos fundamentalmente:

- Afectación visceral con hepatomegalia y esplenomegalia.
- Afectación hematológica con palidez por anemia, sangrado, petequias o equimosis por trombopenia y leucopenia.

- Afectación esquelética con dolores óseos, en ocasiones deformidades esqueléticas y retraso del crecimiento lineal.
- Afectación del SNC con signos sutiles, como estrabismo, trastorno de los movimientos oculares sacádicos y parálisis de la mirada vertical o alteraciones de la audición, o con signos graves, como retraso o retroceso en las adquisiciones cognitivas, trastornos piramidales, alteraciones bulbares, mioclonías, etc.

A partir de la adolescencia es frecuente la presencia de retraso puberal.

Exámenes complementarios de apoyo diagnóstico

- Exámenes hematológicos. Trombopenia de causa no identificada con anemia y leucopenia. Elevación de los biomarcadores quitotriosidasa y CCL18, fundamentalmente.
- Osteopenia u osteoporosis precoces. Más adelante: deformidades óseas (ensanchamiento de la metáfisis distal del fémur), cambios en los patrones medulares, aplastamientos vertebrales, infartos y necrosis óseas.
- Alteraciones neurológicas: anomalías de los movimientos oculares en la electrooculografía (nistagmo vestibular u optocinético) y alteraciones audiométricas en los test básicos de audición o en los de función troncular (reflejos acústicos y potenciales evocados tronculares).

Confirmación diagnóstica

- Comprobación de una actividad de la β -glucocerebrosidasa disminuida o ausente en células nucleadas de la sangre, fibroblastos o sangre seca en papel de filtro.
- Identificación de las mutaciones patógenas del gen *GBA*.

Comentarios

La búsqueda de células de Gaucher en la médula ósea no suele ser necesaria, ya que tras una sospecha diagnóstica razonable, lo más práctico es recurrir directamente a los exámenes de confirmación. Su utilidad queda reservada para los casos en que se practique el diagnóstico diferencial con algunas hemopatías.

El neurodiagnóstico mediante tomografía computarizada, resonancia magnética (RM) y electrofisiología pone de manifiesto las alteraciones secundarias al daño neurológico avanzado, pero no ayuda a realizar el diagnóstico diferencial en fases iniciales de la enfermedad.

El estudio molecular, que es obligado en todos los casos para complementar el estudio enzimático del paciente, permite, además, establecer el diagnóstico de portadores, el diagnóstico prenatal y el diagnóstico preconcepcional.

No existe una buena correlación entre el genotipo, el fenotipo clínico inicial y la aparición a largo plazo de complicaciones y de asociaciones. A pesar de ello, algunos genotipos se asocian con frecuencia a una determinada forma clínica:

- Para la enfermedad neurológica: L444P, V394L, G377S, N188S, D409H, H255Q.

- Para formas perinatales: recombinaciones en homocigosidad de S196P, R131L, R257Q.
- Para la forma cardiovascular: D409H/D409H.
- Genotipos mortales: probablemente 84GG, IVS2+1 en homocigosidad.

Evaluación inicial del paciente

Todos los niños diagnosticados de EG, tanto los asintomáticos como los que ya presentan síntomas, deben ser valorados inicialmente con el fin de seleccionar la estrategia terapéutica, y poder valorar a largo plazo la eficacia y la eficiencia del tratamiento establecido^{4,7} (anexo 1):

- Examen físico completo. Incluye medición de peso, talla y perímetro craneal.
- Análisis de sangre: hemoglobina, plaquetas, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina; cuantificación de los biomarcadores quitotriosidasa y CCL18.
- Medición del volumen de hígado y bazo.
- Examen esquelético. Radiología simple de fémur, tibia, columna y áreas sintomáticas. Radiografía de carpo izquierdo. Radiografía de tórax. RM T1 (médula) y T2 (estado vascular) ponderadas, de columna y cabeza femoral.
- Densidad mineral ósea (DMO).
- Electrooculografía para examen de movimientos sacádicos y de apraxias (videooculografía).
- Oftalmoscopia.
- Audiometría.
- Examen de la función pulmonar.
- Ecocardiografía.
- Valoración del desarrollo neurocognitivo: Brunet-Lezine (o Bayley II) <3 años; McCarty 3-7 años; Wechsler >7 años.
- Valoración de la calidad de vida.
- Valoración de la existencia y/o intensidad del dolor óseo.

La presencia de cualquier sintomatología neurológica en el paciente, o el riesgo alto de desarrollarla (debido a los antecedentes familiares o a su genotipo), exige completar la valoración con las siguientes determinaciones:

- Definición del síndrome clínico.
- Diagnóstico por imagen (RM) cerebral.
- Electroencefalografía y potenciales evocados tronculares.

Comentarios

La determinación de algunas de las exploraciones citadas puede adaptarse al estado clínico del paciente y a las posibilidades del propio hospital para su realización.

Junto con las determinaciones analíticas básicas, es recomendable realizar el examen de la función hepática y renal, del perfil lipídico y de las inmunoglobulinas en sangre, así como de todas las determinaciones relacionadas con el estado clínico del paciente. También es recomendable guardar una muestra de suero congelado para futuras determinaciones, controles de anticuerpos, etc.

Para la medición del volumen visceral debe utilizarse la RM, y sólo cuando no sea posible utilizar esta prueba puede recurrirse a la ecografía como método menos fiable, pero orientativo.

Para el examen esquelético, la radiografía simple, como alternativa a la RM, sólo tiene utilidad para detectar deformaciones o lesiones óseas graves.

La lectura de la DMO debe practicarse a partir de los 7 años mediante densitometría ósea (DEXA) de la columna lumbar y las caderas.

El examen de la función pulmonar puede realizarse mediante ecocardiografía para medir el gradiente transpulmonar en niños menores de 4 años, y en los mayores de 4 años puede emplearse la ecocardiografía, la espirometría o la pletismografía. La alteración de la función pulmonar no es habitual durante la primera década de la vida.

Para la evaluación de la calidad de vida debe usarse la versión española del cuestionario PedsQL aplicado a niños con EG (anexo 2).

Si hay posibilidad de utilizar diferentes métodos de exploración, se recomienda usar aquel del que se posea más experiencia, y se procurará que sea siempre el mismo sucesivamente.

En los niños con patología neurológica, en función del tipo (aguda o crónica) y de la edad (recién nacido, lactante o preescolar-escolar), deben seleccionarse o ampliarse las exploraciones complementarias.

Definición de los objetivos terapéuticos

El objetivo del tratamiento es triple: recuperar al paciente de los síntomas presentes, modificar beneficiosamente la evolución natural de la enfermedad y evitar en lo posible el desarrollo de asociaciones patológicas futuras^{7,14,15}.

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

No es posible definir objetivos terapéuticos para las manifestaciones neurológicas de la enfermedad, porque de momento no existe un tratamiento que permita su manejo ni monitorizar la evolución a largo plazo.

- Hemoglobina. Se debe aumentar y estabilizarla en valores >11 g/dL a los 12-24 meses de tratamiento.
- Plaquetas. Se deben aumentar las plaquetas para evitar el sangrado durante el primer año. En la trombocitopenia moderada, hay que aumentar las plaquetas 1,5-2 veces durante el primer año y alcanzar el nivel mínimo normal al segundo año de tratamiento. En la trombocitopenia grave, hay que aumentar las plaquetas 1,5 veces el primer año y aumentarlas lentamente durante los 2-5 años siguientes (lo ideal es que durante el segundo año se dupliquen), aunque no se

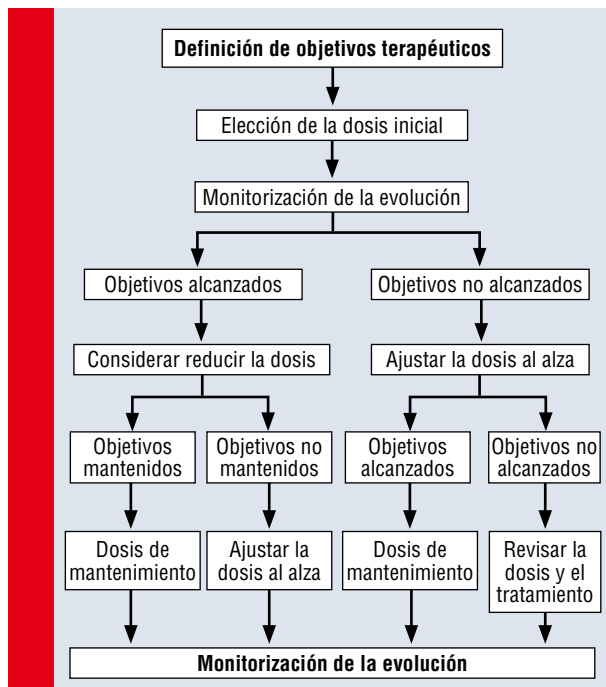


Figura 3. Algoritmo para el tratamiento por objetivos de la enfermedad de Gaucher en la infancia

normalice la cifra. Hay que evitar la esplenectomía. Se debe mantener la máxima cifra alcanzada sin sangrado, de un modo estable.

- Volumen hepático. Se debe reducir y mantener el volumen hepático, como máximo, entre 1 y 1,5 veces su valor normal*, reducirlo un 20-30% en los años 1-2 de tratamiento, y un 30-40% en los años 3-5.
- Volumen esplénico. Se debe reducir y mantener el volumen esplénico, como máximo, entre 2 y 8 veces su valor normal**, reducirlo un 30-50% el primer año de tratamiento, y un 50-60% en los años 2-5.
- Alteraciones óseas. Se debe eliminar el dolor óseo en 1-2 años, evitar las crisis de dolor óseo, la osteonecrosis y el colapso articular subcondral. Hay que alcanzar el pico de masa ósea ideal para la edad del paciente, y aumentar el espesor cortical y la densidad mineral trabecular en 2 años.
- Crecimiento y maduración. Se debe alcanzar la talla normal para la edad del paciente a los 3 años de tratamiento, y conseguir un desarrollo puberal normal.

Comentarios

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

*El hígado supone en los varones normales de 5-12 años de edad el 3,5% del peso corporal, y el 2,5% después de esta edad. En las mujeres, los valores normales son del 3,2 y el 2,9%, respectivamente. La equivalencia aproximada es de 1 g/mL de volumen hepático.

**El bazo supone aproximadamente el 0,2% del peso corporal y la equivalencia aproximada es de 0,45-0,6 g/mL de volumen.

Tratamiento (figura 3)

Es fundamental considerar cuándo debe iniciarse el tratamiento y cómo debe efectuarse^{7,16-19}.

Debe iniciarse el tratamiento antes de los 20 años de edad, en presencia de cualquiera de los siguientes signos o síntomas:

- Enfermedad sintomática.
- Hermano con enfermedad grave que precisa tratamiento.
- Genotipo de riesgo.
- Anemia con hemoglobina <8 mg/dL.
- Trombocitopenia <60.000/mL.
- Leucocitos <3.000/mL.
- Volumen hepático y esplénico 2 veces superior a lo normal.
- Enfermedad ósea sintomática: crisis óseas o necrosis.
- Afectación ósea asintomática: osteoporosis, deformidades.
- DMO con un Z-score inferior a -2.
- Retardo del crecimiento lineal.
- Retraso puberal.
- Patología neurológica.

El tipo del tratamiento durante la infancia de la EG viene condicionado por la presencia o no de manifestaciones neurológicas.

Tratamiento del paciente sin patología neurológica

Actualmente, antes de los 20 años es obligado pautar tratamiento enzimático sustitutivo (TES) por vía intravenosa. En pediatría, y para la EG tipo I, no existe por el momento otra opción terapéutica.

Debe iniciarse con una dosis de 60 U/kg cada 2 semanas, que podrá ajustarse posteriormente en función de la evolución individual.

A los 3 meses hay que iniciar la valoración de la respuesta terapéutica, pero no reducir la dosis antes de los 12-18 meses de tratamiento. A partir de ese momento se puede valorar la dosis cada 6 meses.

La dosis mínima para prevenir la aparición de una patología ósea es de 30 U/kg cada 14 días⁶.

Es importante adaptar la dosis a las variaciones de peso del paciente.

No se debe interrumpir el TES durante la infancia.

Tratamiento del paciente con patología neurológica

El TES por vía i.v. no ha mostrado, por el momento, ningún efecto sobre el SNC. Su administración intratecal está todavía en fase experimental²⁰.

En la forma crónica neuronopática (tipo III) puede utilizarse el TES a 60 U/kg/14 días, con la única finalidad de mejorar las

TABLA 2
Seguimiento de niños sin enfermedad neurológica detectada

	<i>Pacientes sin TES</i>		<i>Pacientes con TES</i>			
	<i>Cada 6-12 meses</i>	<i>Cada 24 meses</i>	<i>Sin alcanzar los objetivos terapéuticos</i>		<i>Alcanzados los objetivos terapéuticos Cada 6-12 meses</i>	<i>En cada cambio de dosis, o con problemas clínicos</i>
			<i>Cada 6 meses</i>	<i>Cada 12 meses</i>		
Examen físico	X (cada 6 meses)		X		X	X
Hemoglobina, plaquetas	X (cada 6 meses)		X		X	X
PT y PTT	X		X			X
Quitotriosidas/CCL18	X		X		X	X
Volumen de hígado y bazo	X		X		X	
RM de columna y fémur		X		X	X (cada 24 meses)	
DEXA	X			X	X (cada 24 meses)	
Dolor óseo	X		X		X	
Calidad de vida	X		X		X	

 Tomada de Baldellou et al.⁶ y Kaplan et al.⁷

DEXA: densitometría ósea; RM: resonancia magnética; PT: tiempo de protrombina; PTT: tiempo de tromboplastina; TES: tratamiento enzimático sustitutivo.

Comentarios:

- El examen físico completo incluye el examen de movimientos oculares y antropometría.
- Determinar el PT y el PTT en pacientes con sangrado.
- Examen de la función pulmonar y ecografía cardíaca durante la infancia, sólo en caso de detectar una alteración en la evaluación inicial o si aparecen síntomas clínicos.
- La exploración de RM incluye T1 ponderada, sagital de columna y cabeza femoral; pueden limitarse en ausencia de síntomas esqueléticos en pacientes con buena evolución clínica y analítica.
- Los exámenes radiológicos simples pueden usarse para evaluar lesiones óseas concretas.
- En los pacientes en tratamiento con DMO normal, la DEXA puede espaciarse cada 2 o 3 años.
- Ante la presencia de cualquier problema clínico, además del examen físico, la hematimetría y la bioquímica, se practicarán los exámenes complementarios que el episodio requiera.

manifestaciones viscerales y óseas, y mejorar de ese modo la calidad de vida del paciente. En la forma neuronopática aguda (tipo II) no está indicado el TES.

El trasplante de médula o de células de cordón procedentes de un donante no emparentado, en las formas de EG tipo III, fue prácticamente descartado por el balance negativo que ofrecía entre los beneficios y los riesgos de esta técnica. Pero la mejora experimentada en la morbilidad y mortalidad del trasplante en estos pacientes permite una nueva reconsideración de esta opción terapéutica, quizá para intentar conseguir la estabilización de algunas manifestaciones neurológicas⁷.

El tratamiento de la EG tipo III mediante terapias combinadas, utilizando inhibidores de la síntesis de glicosilceramida, administrados solos o combinados con TES, ha ofrecido resultados controvertidos.

El uso de chaperones farmacológicos para el tratamiento de las formas neuronopáticas se halla todavía en fase experimental².

Comentarios

La enzima recombinante no pasa la barrera hematoencefálica, por lo que en principio no está indicada para el tratamiento de la patología neurológica. Cuando se utiliza para mejorar los síntomas viscerales, la familia del paciente debe conocer las escasas posibilidades terapéuticas y aceptar la decisión de suspenderlo cuando no resulte eficaz.

Tratamiento de la patología ósea

La prevención y el tratamiento de la osteopenia, la osteoporosis, el dolor óseo y las deformidades óseas exigen la instauración de TES (nunca inferior a 30 U/kg/14 días), una alimentación adecuada, realizar ejercicio regular y aportar suplementos de vitamina D cuando no se reciba la insolación necesaria. El TES iniciado antes de la aparición de manifestaciones graves es capaz de recuperar casi por completo en el niño la DMO y prevenir o disminuir el dolor y el número de episodios de «crisis óseas» y necrosis óseas. Ante la presencia de estas últimas, la respuesta al TES, aunque eficaz, es mucho menos efectiva.

El uso de bifosfonatos para recuperar la DMO en el niño no está indicado en presencia de dolor, osteoporosis o deformidades óseas. Pueden usarse con gran prudencia, y sólo mientras se recupera el episodio concreto, en los casos de necrosis o aplastamiento óseo.

Para el tratamiento de las «crisis óseas», lo más efectivo es la administración de 1 g/m² de prednisona durante 48 horas, seguida de un descenso progresivo de la dosis. Como complemento pueden usarse analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos^{15,21,22}.

Comentarios

La patología ósea condiciona en gran medida la evolución de los pacientes pediátricos con EG, por lo que su diagnóstico y tratamiento precoz tiene un componente preventivo trascendental en esta edad.

Es importante recordar que el grado de afectación ósea es independiente del grado de afectación visceral, por lo que requiere una vigilancia individualizada.

Tratamiento de los efectos secundarios del tratamiento enzimático sustitutivo

Un 5-15% de los niños desarrollan anticuerpos a la enzima usada en el TES, pero ello no suele plasmarse en ninguna sintomatología clínica o falta valorable de efecto del tratamiento.

Las manifestaciones derivadas de una hipersensibilidad no alérgica, como prurito, exantema, sudoración, etc., se controlan suspendiendo la infusión y retomándola posteriormente a un ritmo menor, o utilizando una dosis de corticoides o antihistamínicos antes de la infusión.

No es habitual el desarrollo de anticuerpos IgE a partir de los 6-12 meses de tratamiento.

Opciones terapéuticas de futuro

Se han podido desarrollar nuevas estrategias terapéuticas derivadas del mejor conocimiento de la patogenia, pero ninguna se halla todavía en fase asistencial.

La terapia génica emerge cada vez con más certeza como tratamiento de elección en un futuro próximo, debido a los esperanzadores resultados experimentales y a los iniciales ensayos clínicos en algunas enfermedades lisosomales²³.

Los reguladores de la protostasis celular, los estimulantes de la autofagia lisosomal y el uso de exosomas no tienen por el momento uso asistencial¹⁹.

Criterios de pérdida en el mantenimiento de los objetivos previamente alcanzados

Una vez instaurado el tratamiento y alcanzados los objetivos deseados, es necesario controlar regularmente si se produce una pérdida en el mantenimiento de tales objetivos^{7,14} como consecuencia de los cambios en el tratamiento o cualquier otro motivo.

Criterios determinantes de pérdida

- La hemoglobina desciende 1,5 g/dL por debajo del valor previo a la reducción de la dosis.
- Las plaquetas descienden un 25% por debajo del valor previo a la reducción de la dosis, o la cifra es <80.000 mm³.
- Aparece sangrado «espontáneo».
- El hígado o el bazo aumentan un 20% de volumen respecto al anterior.
- La enfermedad ósea progresa (empeora el dolor, fractura, infarto, necrosis).
- Empeora la calidad de vida.
- Agravamiento de síntomas pulmonares, si los hay.
- Disminución de la velocidad de crecimiento.

TABLA 3

Seguimiento de la patología neurológica en niños con enfermedad de Gaucher tipos II y III

<i>Control</i>	<i>Metodología</i>	<i>Frecuencia</i>
Clinico	Examen neurológico	6 meses
Neurooftalmológico	Movimientos sacádicos, apraxias oculares, fondo de ojo	12 meses
Audición	Audiometría clínica PET	12 meses
Imagen de SNC	Resonancia magnética	Si los síntomas lo justifican
Neurofisiológico	Electroencefalograma	Si los síntomas lo justifican
Desarrollo cognitivo	Brunet-Lezine (o Bayley) McCarty Wechsler	12 meses

PET: tomografía por emisión de positrones; SNC: sistema nervioso central.

Comentarios:

La frecuencia y el tipo de controles deberán adaptarse a la evolución de cada paciente.

Criterios opcionales

- Aumento de la quitotriosidasa (valorar unas variaciones superiores al 5%).
- Descenso de la DMO.

Comentarios

En los pacientes no neuronopáticos, cuando se produce una pérdida de objetivos por disminución de la dosis, es necesario retomar la dosis con la que se habían obtenido y mantenido hasta ese momento los objetivos terapéuticos. Cuando la pérdida se produce sin disminución previa de la dosis, es necesario descartar la presencia de otra enfermedad concurrente causante del empeoramiento de los síntomas para proceder a su tratamiento, y si no se detecta esta última situación, es necesario valorar el aumento de la dosis (figura 3).

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

Seguimiento (anexo 3)

El seguimiento de los niños con EG debe ser individualizado, pero el uso de un protocolo «de mínimos» facilita el adecuado control de los pacientes a largo plazo (tabla 2).

En todos los casos, pocas y significativas determinaciones facilitan el control clínico y la adherencia del paciente al programa de seguimiento. Sin embargo, hay que recordar que la EG es una patología grave y, por tanto, está justificado acortar los plazos de los controles, repetirlos ante la menor duda o practicar otros exámenes complementarios.

El seguimiento de los niños sin afectación neurológica debe sistematizarse en función de que estén sometidos o no al TES. En el primer caso, es preciso considerar si se ha obtenido una buena respuesta al tratamiento o todavía no se han alcanzado los objetivos terapéuticos diseñados en cada caso.

En los niños con enfermedad neurológica debe practicarse un seguimiento específico de esta patología, con independencia de los controles que puedan ser comunes con los otros pacientes y de acuerdo con las exigencias derivadas de su propia situación clínica^{4,7,24} (tabla 3).

Bibliografía

- Sidransky E. Gaucher disease: insights from a rare Mendelian disorder. *Discov Med*. 2012; 14(77): 273-281.
- Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood*. 2011; 118(6): 1463-1471.
- Cox TM. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments biologics. *Target Ther*. 2010; 4: 299-313.
- Villarrubia J, Torralba MA, Fernández de la Puebla R, Carrillo-Fraga J, Baldellou A. Enfermedad de Gaucher. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon, 2014; 931-946.
- Žnidar I, Collin-Histed T, Niemeyer P, Parkkinen J, Lauridsen AG, Zariņa S, et al. The European Gaucher Alliance: a survey of member patient organizations' activities, healthcare environments and concerns. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 134.
- Baldellou A, Andrea G, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Grabowski GA, et al. Paediatric non-neuropathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr*. 2004; 163: 67-75.
- Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr*. 2013; 172(4): 447-458.
- Uribe A, Giugliani R. Selective screening for lysosomal storage diseases with dried blood spots collected on filter paper in 4,700 high-risk Colombian subjects. *JIMD Rep*. 2013; 11: 107-116.
- Liao HC, Chiang CC, Niu DM, Wang CH, Kao SM, Tsai FJ, et al. Detecting multiple lysosomal storage diseases by tandem mass spectrometry: a national newborn screening program in Taiwan. *Clin Chim Acta*. 2014; 431: 80-86.
- Fernández-Marmiesse A, Morey M, Pineda M, Eiris J, Couce ML, Castro-Gago M, et al. Assessment of a targeted resequencing assay as a support tool in the diagnosis of lysosomal storage disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 59.
- Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Burgard P, Hoffmann GF, Lindner M, et al. A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: an Expert Opinion Document. *Eur J Hum Genet*. 2014; 1: 1-6.
- Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Ozsan H, Mach Pascual S, Rosenbaum H, et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol*. 2011; 86(1): 110-115 [doi: 10.1002/ajh.21888].
- Di Rocco M, Andria G, Deodato F, Giona F, Micalizzi C, Pession A. Early diagnosis of Gaucher disease in pediatric patients: proposal for a diagnostic algorithm. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61: 1.905-1.909.
- Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralto M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol*. 2004; 41: 4-14.
- Maas M, Hangartner T, Mariani G, McHugh K, Moore S, Grabowski GA, et al. Recommendations for the assessment and monitoring of skeletal manifestations in children with Gaucher disease. *Skeletal Radiol*. 2008; 37(3): 185-188.
- Urbanelli L, Magini A, Polchi A, Polidoro M, Emiliani C. Recent developments in therapeutic approaches for lysosomal storage diseases recent patents on CNS. *Drug Discovery*. 2011; 6: 1-19.
- Parenti G, Pignata C, Vajro P, Salerno MC. New strategies for the treatment of lysosomal storage diseases [review]. *Int J Mol Med*. 2013; 31: 11-20.
- Van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CEM, Dijkgraaf MGW. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for type 1 Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 51.
- Vitner EB, Vardi A, Cox TM, Futerman AH. Emerging therapeutic targets for Gaucher disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2015; 19(3): 321-334.
- Vellodi A, Tytki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, et al; European Working Group on Gaucher Disease. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inher Metab Dis*. 2009; 32(5): 660-664.
- Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, Cappellini MD, Vom Dahl S, Goldblatt J, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inher Metab Dis*. 2008; 31(3): 319-336.
- Giuffrida G, Cappellini MD, Carubbi F, Di Rocco M, Iolascon G. Management of bone disease in Gaucher disease type 1: clinical practice. *Adv Ther*. 2014; 31(12): 1.197-1.212.
- Aronovich EL, Hackett PB. Lysosomal storage disease: gene therapy on both sides of the blood-brain barrier. *Mol Genet Metabol*. 2015; 114: 83-93.
- Davies EH, Mengel E, Tytki-Szymanska A, Kleinotiene G, Reinke J, Vellodi A. Four-year follow-up of chronic neuronopathic Gaucher disease in Europeans using a modified severity scoring tool. *J Inher Metab Dis*. 2011; 34(5): 1.053-1.059.

ANEXO 1

Valoración inicial

Paciente:

Fecha de nacimiento:

Historia:

Fecha de la evaluación:

Edad:

<i>Variable</i>	<i>Resultado</i>
<i>Todos los pacientes</i>	
Peso	
Talla/longitud	
Perímetro craneal	
Hemoglobina	
Plaquetas	
PT	
PTT	
Quitotriosidasa	
CCL18	
Fosfatasa ácida (TRAP)	
ECA	
Glicoesfingosina	
Volumen hepático	
Volumen esplénico	
Radiografía simple: fémur, tibia, columna, áreas sintomáticas	
Edad ósea	
Radiografía simple de tórax	
RM T1 y T2 ponderadas de columna y cabeza femoral	
Densidad mineral ósea (DEXA)	
Electrooculografía	
Oftalmoscopia	
Audiometría	
Examen de la función pulmonar	
Ecocardiografía	
Valoración del desarrollo neurocognitivo	
Valoración de la calidad de vida	
Dolor óseo	
<i>Pacientes con sintomatología neurológica</i>	
Definición de síndrome neurológico	
RM cerebral	
EEG con PET	

DEXA: densitometría ósea; ECA: enzima convertora de la angiotensina; EEG: electroencefalograma; PET: tomografía por emisión de positrones; PT: tiempo de protrombina; PTT: tiempo de tromboplastina; RM: resonancia magnética.

Cuestionario PedsQL

Versión 2-4 años contestada por los padres

Por favor, queremos saber algo sobre la salud de su hijo. Marque la opción que mejor define cómo se ha sentido él durante el último mes:

Durante el último mes, mi hijo...	Nunca	A veces	Con frecuencia	Todo el tiempo
1. ...tuvo dolor en los huesos				
2. ...tuvo dolor en las articulaciones				
3. ...tuvo dolor en la barriga (dolor abdominal)				
4. ...tuvo sangrado frecuente o anormal (de cualquier tipo)				
5. ...estuvo cansado o fatigado				
6. ...tuvo que permanecer en reposo (p. ej., quedándose en cama)				
7. ...no estuvo muy bien de salud y no pudo hacer lo que le apetecía				

Ahora nos gustaría saber algo sobre cómo se siente su hijo. Marque la opción que mejor define cómo se ha sentido su hijo durante el último mes:

Durante el último mes, mi hijo...	Nunca	A veces	Con frecuencia	Todo el tiempo
8. ...tuvo dificultad para dormir				
9. ...estuvo ansioso o agitado en el día del tratamiento en el hospital				
10. ...estuvo apático o triste				
11. ...la enfermedad ha afectado a su vida en todos los sentidos				
12. ...por la enfermedad no estuvo contento y no tenía interés en jugar				
13. ...le tratamos de forma distinta por su enfermedad (p. ej., le hemos protegido o prohibido hacer determinadas cosas)				
14. ...no pudo jugar y estar con otros niños				

Ahora nos gustaría saber algo sobre lo que piensa del tratamiento que recibe su hijo. Marque la opción que mejor define su opinión:

	De acuerdo	En duda	En desacuerdo	Muy en desacuerdo
15. No tenemos mucha información sobre el tratamiento que recibe nuestro hijo				
16. La mayor parte del tiempo, tengo confianza en los médicos y las enfermeras que atienden a mi hijo				
17. El tratamiento protege a mi hijo de ponerse peor				

Versión 5-7 años

Por favor, queremos saber algo sobre tu cuerpo y tu salud. Marca la opción que mejor define cómo te has sentido durante el último mes:

Durante el último mes...	Nunca ☺	A veces ~	Todo el tiempo ☹
1. ...tuve dolor en los huesos			
2. ...tuve dolor en las articulaciones			
3. ...tuve dolor en la barriga (dolor abdominal)			
4. ...tuve sangrado frecuente o anormal (de cualquier tipo)			
5. ...me sentí cansado o fatigado			
6. ...tuve que permanecer en reposo (p. ej., quedándome en cama)			
7. ...no estuve muy bien de salud y no pude hacer todo lo que me apetecía			

(Continúa)

ANEXO 2 (continuación)

Ahora nos gustaría saber algo sobre cómo te sientes y tus emociones. Marca la opción que mejor define cómo te has sentido durante el último mes:

Durante el último mes...	Nunca ☺	A veces ~	Todo el tiempo ☹
8. ...tuve dificultad para dormir			
9. ...me sentí nervioso o asustado el día del tratamiento en el hospital			
10. ...me sentí triste y sin ganas de nada			
11. ...la enfermedad ha afectado a mi vida en todos los sentidos			
12. ...no estuve contento y no me sentí bien por problemas con mi enfermedad			
13. ...mi familia me trató de forma distinta por mi enfermedad (p. ej., me han protegido demasiado o prohibido hacer determinadas cosas)			
14. ...me sentí excluido por mis amigos			
15. ...no pude hacer las cosas que suelo hacer (p. ej., jugar o ir a la escuela)			
16. ...sentí que mi familia y mis amigos no me quieren			

Ahora nos gustaría saber algo sobre lo que piensas de tu tratamiento. Marca la opción que mejor define tu opinión:

	Totalmente de acuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
17. Tengo información sobre mi tratamiento			
18. Me gustan los médicos y las enfermeras que me atienden			
19. Mi tratamiento me protege de ponerme peor			

Versión 8-14 años

Por favor, queremos saber algo sobre tu cuerpo y tu salud. Marca la opción que mejor define cómo te has sentido durante el último mes:

Durante el último mes...	Muy de acuerdo	En duda	En desacuerdo	Muy en desacuerdo
1. ...tuve dolor en los huesos				
2. ...tuve dolor en las articulaciones				
3. ...tuve dolor en la barriga (dolor abdominal)				
4. ...tuve sangrado frecuente o anormal (de cualquier tipo)				
5. ...me sentí cansado o fatigado				
6. ...tuve que permanecer en reposo (p. ej., quedándome en cama)				
7. ...no estuve muy bien de salud y no pude hacer todo lo que me apetecía				

Ahora nos gustaría saber algo sobre cómo te sientes y tus emociones. Marca la opción que mejor define cómo te has sentido durante el último mes:

Durante el último mes...	Muy de acuerdo	En duda	En desacuerdo	Muy en desacuerdo
8. ...tuve dificultad para dormir				
9. ...me sentí ansioso o agobiado el día del tratamiento en el hospital				
10. ...me sentí triste o deprimido				
11. ...la enfermedad ha afectado a mi vida en todos los sentidos				
12. ...no estuve contento y no me sentí bien por problemas con mi enfermedad				
13. ...mi familia me trató de forma distinta por mi enfermedad (p. ej., me han protegido demasiado o prohibido hacer determinadas cosas)				
14. ...me sentí excluido por mis amigos				
15. ...tuve que renunciar a mis actividades cotidianas (p. ej., jugar o hacer deporte)				
16. ...no me sentí apoyado por mi familia y mis amigos				

Ahora nos gustaría saber algo sobre lo que piensas de tu tratamiento. Marca la opción que mejor define tu opinión:

	Muy de acuerdo	En duda	En desacuerdo	Muy en desacuerdo
17. No tengo información sobre mi tratamiento				
18. Me gustan los médicos y las enfermeras que me atienden				
19. Mi tratamiento me protege de ponerme peor				

ANEXO 3

Seguimiento

Paciente:

Fecha de nacimiento:

Historia:

	<i>Fecha</i>	<i>Fecha</i>	<i>Fecha</i>	<i>Fecha</i>
<i>Variable</i>	<i>Valor</i>	<i>Valor</i>	<i>Valor</i>	<i>Valor</i>
<i>Todos los pacientes</i>				
Peso				
Talla/longitud				
Perímetro craneal				
PT				
PTT				
Quitotriosidasa				
CCL18				
TRAP				
Volumen hepático				
Volumen esplénico				
RM de columna y fémur				
DEXA				
Dolor óseo				
Calidad de vida				
<i>Pacientes con síntomas neurológicos</i>				
Examen neurológico				
Examen neurooftalmológico				
Examen de la audición				
RM cerebral				
Electroencefalograma				
Desarrollo neurocognitivo				

DEXA: densitometría ósea; PT: tiempo de protrombina; PTT: tiempo de tromboplastina; RM: resonancia magnética.