ENFERMEDAD DE GAUCHER

2ª Edición

ÍNDICE GENERAL

INDICE DE MATERIAS

RELACIÓN DE AUTORES

Editores:

P. Giraldo
M. Giralt
J.I. Pérez Clavo
M. Pocoví

Enfermedad de ***Gaucher***

Aspectos generales

Clínica

Diagnóstico

Tratamiento

Aspectos psicológicos y calidad de vida

La enfermedad de Gaucher en Iberoamérica

Editado por:

M.P. GIRALDO
M. GIRALT
J.I. PÉREZ-CALVO
M. POCOVÍ

Agradecimientos:

La edición de esta monografía ha sido financiada en parte por:

- Ayuda de Acción Especial del FIS.
- Ayuda del Gobierno de Aragón.
- Genzyme, S.L.

ISBN: 84-607-8915-2. Depósito legal: Z-2647-03

Imprenta Ibargüen, S.C. - Florentino Ballesteros, 17 • 50013 ZARAGOZA

Dedicatoria:

A los pacientes
y sus familiares

RELACIÓN DE AUTORES

M.C.AGGIO
Cátedra de Fisiología Humana, Universidad Nacional del Sur.
Bahía Blanca. República Argentina.

P. ALFONSO
Departamento Bioquímica y Biología Molecular y Celular.Universidad de Zaragoza.
Zaragoza. España.

R. ALVAREZ
Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet.
Zaragoza. España.

A. BALDELLOU
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

L. CARBAJAL
Departamento de Medicina Interna. Instituto Nacional de Pediatría.
Mexico D.F. México.

A. CHABAS
Institut de Bioquímica Clínica. Hospital Clinic. Corporació Sanitària.
Barcelona. España.

B. CORMAND
Departamento Genética. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad de Barcelona.
Barcelona. España.

A. DÍAZ-FONT
Departamento Genética. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad de Barcelona.
Barcelona. España.

C. DOMINGUEZ
Centro de Investigación en Bioquímica y Biología Molecular. Hospital Vall d'Hebron.
Barcelona. España.

V.V. FERNÁNDEZ
Servicio de Hematología. Hospital Interzonal José Penna
Bahía Blanca. República Argentina.

A. FORTUNA
Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães. Porto. Portugal

P. GIRALDO
Servicio de Hematologia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

M. GIRALT
Servicio de Hematologia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

D. GRINBERG
Departamento de Genética. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad de Barcelona.
Barcelona. España.

C. JUNQUERA
MedPlant Genetics. Baracaldo. Bilbao. España.

A. MAGAZ
Grupo Albor-Cohs. Cruces-Baracaldo. Bilbao. España.

M. MONTFORT
Departamento de Genética. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad de Barcelona. Barcelona. España

G.M. PASTORES
Departamento de Neurología y Pediatría. New York School of Medicine. New York . USA.

J.I. PEREZ-CALVO
Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.

R.F. PIRES
Servicio de Genética Médica , Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre. Brasil

M. POCOVI
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España.

E.A. POLESSI SOBREIRA
Servicio de Hematologia Infantil, Hospital da Santa Casa de São Paulo. Sao Paulo. Brasil.

M. POSADA DE LA PAZ
Centro de Investigación del Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras (CISA-TER). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

S. RITE
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

M. ROCA
Departamento de Radiodiagnóstico. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.

D. RUBIO-FELIX
Servicio de Hematologia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España

V. SOLANO
Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

M.A. TORRALBA
Servicio de Medicina Interna. Hospital Fundación Calahorra. Calahorra. La Rioja. España.

E. VARGAS QUEVEDO
Departamento de Medicina Interna. Instituto Nacional de Pediatría. Mexico D.F. Mexico.

L. VILAGELIU
Departamento de Genética. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

INDICE GENERAL

Pág.

Introducción

M. Posada de la Paz 9

Aspectos generales

Enfermedades lisosomales y enfermedad de Gaucher.
M. Giralt, P. Giraldo 17

Origen de la mutación N370S.
L. Vilageliu, A. Díaz-Font, M. Montfort, B. Cormand, D. Grinberg 29

Epidemiología de la enfermedad de Gaucher En España.
P. Giraldo, A. Chabas, J.I. Pérez Calvo 39

Clínica

Enfermedad de Gaucher tipo 1.
P. Giraldo 57

Enfermedad de Gaucher tipos 2 y 3.
A. Baldellou 73

Crecimiento y desarrollo del niño con enfermedad de Gaucher.
S. Rite, A. Baldellou 83

Comorbilidad en la enfermedad de Gaucher.
J.I. Pérez Calvo, A.M. Fortuna, M.A. Torralba 95

Diagnóstico

Aspectos morfológicos.
M. Giralt, R. Alvarez 107

Diagnóstico prenatal de la enfermedad de Gaucher.
C. Domínguez Luengo 115

Genética de la enfermedad. Correlación genotipo-fenotipo.
P. Alfonso, M. Pocoví 129

Alteraciones bioquímicas en la enfermedad de Gaucher.
M. Pocoví, P. Alfonso, J.I. Pérez Calvo 151

Los microarrays: Su aplicación al estudio de la enfermedad de Gaucher.
C. Junquera, P. Alfonso, J.I. Pérez-Calvo, M. Pocoví 169

Aplicaciones diagnósticas y pronósticas de las técnicas de imagen.
M. Roca 183

Pág.

Tratamiento

Enfermedad de Gaucher: Consideraciones terapéuticas.
G.M. Pastores, N.L. Barnett 197

Tratamiento enzimático sustitutivo.
J.I. Pérez Calvo 205

Aspectos psicológicos y calidad de vida

Repercusiones psicológicas de la enfermedad de Gaucher.
A. Magaz Lago 223

Impacto de la enfermedad de Gaucher en la calidad de vida relacionada con la salud.
P. Giraldo, V. Solano, D. Rubio-Félix 229

La enfermedad de Gaucher en Iberoamérica

La enfermedad de Gaucher en Iberoamérica.
M.C. Aggio, V.V. Fernández 241

Enfermedad de Gaucher tipo 1: Características clínicas en Brasil.
R.Pires, E.A.Polesi Sobreira 247

Enfermedad de Gaucher en el paciente pediátrico: La experiencia mexicana.
I. Carbajal Rodríguez, E. Vargas Quevedo 255

Apéndice. Guía de actuación

Guía de actuación en pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 269

Índice de materias 277

Introducción

M. POSADA DE LA PAZ

Para aquellos que dedican su vida a la ciencia, nada puede dar mayor satisfacción que aumentar el número de descubrimientos, pero la plenitud de su alegría llega cuando los resultados de sus estudios encuentran aplicaciones prácticas de forma inmediata

Louis Pasteur

La historia de la Enfermedad de Gaucher (EG) ha estado marcada por importantes avances científicos, que bien podrían ser puestos como un ejemplo de cómo encauzar la investigación de las enfermedades relacionadas con los errores innatos del metabolismo o también, con cierta frecuencia denominadas con el apodo de enfermedades metabólicas de origen monogénico.

Quizás, uno de estos avances, precisamente consista en comprobar que ciertas creencias mantenidas en un momento de la historia de la medicina, como es el que esta entidad clínica era debida a un único error genético, se convierten tras el esfuerzo de varios investigadores, en una entidad que presenta varios fenotipos y diferentes alteraciones genéticas, extendiéndose estas diferencias hasta la respuesta terapéutica no completamente uniforme en todas sus variantes clínicas de presentación. Este ejemplo no deja de mostrarnos la complejidad de la biología y de la patología humana y la importancia que tiene en investigación partir de modelos sencillos, que puedan ser perfectamente explicados para llegar después a comprender los modelos que entrañan más complejidad. Parece como si la cadena de acontecimientos aparentemente razonables, constituida por enfermedad con una alteración enzimática, conlleva la alteración de un gen, un fenotipo único y una respuesta terapéutica determinada pudiera ponerse en peligro. Probablemente no es así, porque la mayoría de las enfermedades parecen mostrar ciertas peculiaridades, que todavía no conocemos completamente y que con cierta probabilidad asocian factores genéticos no únicos, a pesar de que el defecto principal esté bien localizado, con factores externos no bien conocidos.

Desde el primer caso descrito de EG en el año 1882, se han producido muchos hitos relevantes en la investigación de la enfermedad. Cabe destacar entre otros, las primeras descripciones de una variante que cursa con afectación neurológica, la descripción del defecto enzimático, la demostración de un método para medir

dicho defecto enzimático en las células, pasando por los primeros intentos de tratar a estos pacientes con extractos de enzima procedentes de placenta. Con la irrupción de los progresos técnicos realizados en torno a la investigación en biología molecular del ADN, se abrieron nuevas vías de investigación que culminaron con la identificación de varias mutaciones que se correlacionaban con la aparición de ciertos fenotipos de mayor o menor gravedad y finalmente se produjeron avances del tipo de la terapia enzimática sustitutiva, el desarrollo de un modelo animal, la descripción de marcadores bioquímicos que permiten hoy en día un mejor control terapéutico y evolutivo de la enfermedad y más recientemente el descubrimiento de otros tratamientos coadyuvantes, que restringen la cantidad de sustrato ofrecido a la cadena de enzimas donde se encuentra el déficit funcional principal de esta enfermedad. Queda por investigar la eficacia y efectividad que tendrán otras formas terapéuticas como la terapia génica y las aplicaciones, que para las enfermedades metabólicas en general, puedan tener los conocimientos alcanzados en estos últimos años en la investigación sobre células madre o *stem-cells*.

Todos y cada uno de estos progresos están, sin ningún género de dudas, abriendo una puerta de esperanza a estos pacientes y a sus familias, pero también a otras enfermedades lisosomales afines a la EG, tales como la E de Fabry, cuya realidad terapéutica también se encuentra en el mercado con resultados óptimos para los pacientes y la Enfermedad de Pompe y el Síndrome de Hurler, como dos nuevas esperanzas de futuro para los que padecen dichas patologías.

Todos estos hallazgos están descritos y actualizados en esta monografía, que constituye un grandioso esfuerzo de exposición de los avances alcanzados en estos últimos años por un amplio grupo de profesionales coordinados por la Dra. Giraldo.

No hay ninguna duda de que este esfuerzo cooperativo nacido de la interacción científica de los centros públicos del sistema de salud español con la importantísima colaboración de los laboratorios Genzyme, pioneros en la puesta en el mercado de la glucocerebrosidasa, tiene en estos momentos, donde parece resurgir un creciente interés social y de las administraciones públicas por las llamadas enfermedades raras, definidas por la Unión Europea como aquellas en las que se dan menos de 5 casos por 10.000 habitantes, un alcance más allá de la propia EG.

Los avances técnicos y científicos, ya mencionados entre los hitos de esta enfermedad al comienzo de esta introducción, son obvios y también fueron relatados en la primera monografía de este grupo editada en el año 1999. Sin embargo, este segundo esfuerzo atrae la atención hacia planteamientos previamente desconocidos que proporcionan a todos los investigadores, cuyo trabajo está de alguna manera orientado hacia las patologías de baja prevalencia o enfermedades raras, nuevas herramientas sobre las que se pueden lanzar nuevas hipótesis de trabajo y abrir nuevas vías de investigación.

El mundo científico en general y sobre todo la medicina, se está viendo convulsionado por los avances en el conocimiento del llamado Proyecto Genoma Humano, que ha hecho que se viertan ríos de tinta en editoriales y trabajos de prestigiosas revistas científicas, anunciando un nuevo paradigma en la forma de practicar la medicina, presagiando medidas preventivas incontestables con diagnósticos incontrovertibles y curaciones casi milagrosas, cuando conozcamos todos los genes implicados en las enfermedades.

Al mismo tiempo, los medios de comunicación, haciéndose eco de estas promesas, no siempre extraídas con una visión más sosegada del futuro y de la aplicación real de estos progresos, nos prometen, en cuanto que ciudadanos potencialmente susceptibles de enfermar, un pronto final de los padecimientos. Estas expectativas, algunas de ellas no carentes de fundamento, quedan bien ilustradas en esta monografía y sobre todo quedan científicamente validadas y puestas en su justo lugar a la luz de los conocimientos actuales.

A partir de la experiencia de esta enfermedad, que podemos considerar de entre todas las enfermedades metabólicas hereditarias una de las más beneficiadas por el progreso en el conocimiento íntimo de los mecanismos moleculares, los autores de este libro nos demuestran, con un exquisito rigor, las dificultades añadidas con las que se encuentran cuando una cohorte de pacientes sometidos a una vigilancia estrecha, a la vez que a un tratamiento innovador y a una investigación exhaustiva, es evaluada con un delicado detalle técnico, pero también sin olvidar el lado humano.

Una mayor supervivencia proporcionada por el TES, un mejor conocimiento de la correlación genotipo-fenotipo, un mejor manejo en el control de la eficacia terapéutica, son entre otros, mecanismos que permiten prolongar la supervivencia de personas que padecen una enfermedad crónica grave de este tipo, al alcanzar una mayor esperanza de vida. Este hecho, ha permitido en la EG observar la aparición de nuevos hallazgos evolutivos, cuyo origen está siendo estudiado y cuya naturaleza tendrá que ser clarificada cuando se haya acumulado una mayor experiencia en el seguimiento de estos pacientes. Uno de los retos futuros será determinar, si estos nuevos eventos evolutivos pertenecen a la historia natural de una enfermedad, cuyos pacientes ahora viven más años, o si son debidos al tratamiento, bien en forma de efectos secundarios tardíos o bien como co-facilitadores de otros trastornos asociados al defecto enzimático pre-existente. El futuro será el encargado de clarificar estos detalles científicamente muy importantes, pero por el momento valga con la lección aprendida de que los genes predeterminan sólo una parte de lo que será finalmente la realidad observada.

El esfuerzo de concentración de recursos humanos y de conocimiento en torno a un problema también ha permitido a los investigadores esclarecer aspectos de la patología de la EG que no habían sido descritos tan exhaustivamente como ahora se permiten hacer. El desarrollo en el conocimiento de los trastornos

enzimáticos asociados, la patología ósea y los detalles clínicos de la evolución relacionados con los diferentes fenotipos son ejemplos perfectamente desarrollados por los diferentes equipos de especialistas implicados en este trabajo.

Por su parte los pacientes empiezan a valorar de forma significativa el aumento de bienestar, pero desde el lado de la investigación clínica los esfuerzos en demostrar no sólo la obviedad de haber alcanzado mayores cotas de supervivencia sino el poder cuantificar en términos de años de vida ganados con calidad, dicho aumento de supervivencia, constituye sin ningún género de dudas uno de los deseos finales de todo investigador que trabaja en pro de un mejor conocimiento de las causas últimas de las enfermedades y su control. La EG es un magnífico ejemplo de cómo se pueden combinar los progresos derivados de la investigación básica con las medidas objetivas clínicas de las repercusiones de dichos progresos en la calidad de vida del paciente y todo ello en el marco de un trabajo de alto nivel científico. Además los autores añaden un detalle más a estas mediciones, al valorar la utilidad de las mismas en el control terapéutico y en la presencia de posibles complicaciones. Esta es una de las maneras más practicas de demostrar que realmente los efectos del progreso en el conocimiento del genoma tienen aplicaciones reales y no futuristas y por lo tanto, nos atraen a la idea de que realmente estos avances sí nos van a proporcionar resultados increíbles en el futuro para todos.

Sin duda el modelo de cooperación entre industria y sector público organizado en torno a un mecanismo de gestión ágil que permite un adecuado desarrollo de los objetivos perseguidos, facilita la colaboración entre las diferentes disciplinas y especialidades científicas implicadas. El hecho de que todo este esfuerzo se centre en torno a una única enfermedad en absoluto minimiza la importancia, sino que al contrario la coloca al frente de actividades pioneras, que sin duda servirán de modelo para afrontar tareas similares en otras entidades nosológicas específicas o en grupos de enfermedades.

En aquellas patologías donde su baja prevalencia impide aglutinar en un solo equipo la suficiente experiencia como para abordar toda la complejidad que la rodea, este modelo es sin duda uno de los que hay que considerar y valorar cuidadosamente y quizás comenzar a presentar a las autoridades sanitarias.

Es razonable pensar que para seguir este camino se precisa de avances técnicos previos que permitan y faciliten esta labor, pero también es razonable pensar que una vez abierto el camino que conduce al éxito, lo que se precisa son profesionales que se dediquen a un tema específico para que puedan elaborar buenas hipótesis de trabajo para el futuro. Este ha sido el caso de la EG que ahora se presenta en este libro.

Los progresos se rodean en ocasiones del azar, pero el azar no llega sino existe una organización y una estrecha cooperación en pro de un objetivo bien diseñado y éste ha sido el caso frente al que nos encontramos en esta monografía.

Además, en esta monografía queda patente la importancia de trabajos de este tipo. Los resultados ya no son propiedad de un grupo ni se benefician de ellos sólo los pacientes más próximos. Ahora la cooperación internacional, sumando esfuerzos y experiencias de otros países, añade un factor de interés, si cabe aún mayor. La capacidad de dar a los resultados un poder de generalización, también llamado validez externa de un estudio, facilita una mayor aceptación por parte de los profesionales, extiende la práctica médica y el manejo de las pautas de actuación más adecuadas y sobre todo rompe el tradicional sesgo que tienen ciertos avances científicos a la hora de implantarse en otros lugares haciendo que la investigación cumpla con sus principios éticos de igualdad de oportunidades. La experiencia de otros países es sin duda una aportación muy interesante.

Queda un largo camino por recorrer en este inmenso futuro que se ha abierto en el campo de la investigación de las enfermedades lisosomales. Muy probablemente se va a poder extender a otras enfermedades metabólicas, a juzgar por lo que de hecho ya está ocurriendo en otras entidades similares. Queda un largo camino, pero este equipo de científicos nos está enseñando a todos, al menos un método que ya está siendo probado con éxito. Para los enfermos, se abren expectativas cada día más reales de llegar a conocer todos los posibles frentes, todavía no totalmente controlados, como ocurre en el caso de las variantes neuronopáticas de la EG. No tengo ninguna duda de que quedan pocos años para que este subgrupo minoritario de EG se incorpore al bienestar evolutivo que hoy ya tienen las otras variantes.

Felicidades a todos los investigadores autores de esta monografía y a los lectores invitarles a sumergirse en un mundo de conocimientos aplicables a otras muchas patologías y que van a poder ver perfectamente descritas para la EG en este libro.

Manuel Posada de la Paz

Aspectos generales

Enfermedades lisosomales y enfermedad de Gaucher

M. GIRALT, P. GIRALDO

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Gaucher (EG) ocupa un lugar singular en el complejo mundo de las enfermedades lisosomales (EL). La descripción de la EG tiene lugar a finales del siglo XIX, aunque considerada erróneamente como un epitelioma de bazo. Mucho más tarde, ya en la segunda mitad del siglo XX se identifica el déficit enzimático. En la década de los 80 se sintetiza el enzima deficiente y por último desde los 90 se dispone de tratamiento enzimático sustitutivo (TES), el primero dentro de las EL.

Indudablemente la EG debe considerarse como la referencia a seguir en el abordaje de las EL y, de hecho, tanto en la enfermedad de Fabry como en la de Pompe, el camino seguido ha sido similar. En un futuro próximo muchas EL van a sufrir el impacto positivo dimanante de la existencia de un tratamiento eficaz, bien TES o de otro tipo, que va a determinar una calidad de vida que al igual que actualmente con la EG no se diferencia sensiblemente de la de la población normal.

Este capítulo introductorio a la presente monografía sobre EG pretende ofrecer una visión global de las EL. Para el lector interesado se ofrece como apéndice una descripción resumida de las mismas, siguiendo el esquema de una de las obras de referencia en este campo (1).

DEFINICION

Se conocen como enfermedades lisosomales un grupo heterogéneo de trastornos del lisosoma determinados genéticamente y cuya causa principal de patología es la incapacidad de degradar las macromoléculas procedentes del recambio celular por un defecto funcional de distintas enzimas (2).

EL LISOSOMA

Las células eucarióticas se componen de núcleo y citoplasma (éste repleto de múltiples organelas funcionalmente especializadas); están rodeadas por una membrana que las separa del exterior. El núcleo es el lugar de depósito y decodificación inicial de la información genómica. Sin embargo, para completar esta decodificación se requiere la traslación del RNAm de los ribosomas presentes en el citoplasma y la liberación de cada polipéptido de nueva síntesis a su lugar de función.

La membrana plasmática y distintas organelas que incluyen el RE, el aparato de Golgi, los gránulos secretados, las vesículas, los lisosomas y los endosomas forman un sistema integrado de endomembranas que sirven para transferir macromoléculas y componentes de la membrana de una parte a otra de la célula y del exterior al interior y viceversa.

Los lisosomas son organelas intracitoplasmáticas, recubiertas por una membrana que contienen una gran variedad de enzimas hidrolíticas que funcionan a pH ácido y son capaces de digerir todo tipo de macromoléculas biológicas. Tanto los materiales extracelulares que son internalizados mediante endocitosis como los componentes intracelulares que están sujetos a autofagia son degradados en los lisosomas a sus constituyentes elementales. Estos pueden ser transferidos a través de la membrana de la organela al citosol para una ulterior degradación o para su reutilización en la síntesis de macromoléculas. Una célula puede contener varios centenares de lisosomas muy variables en su tamaño, forma y apariencia morfológica. Esta heterogeneidad refleja el carácter del material digerido en los lisosomas así como los varios estadios en el proceso de digestión. Algunos lisosomas pueden contener materiales recientemente ingeridos cuyo origen es fácilmente reconocible, en tanto que otros que se conocen como cuerpos residuales contienen solamente residuos no digeridos.

El término lisosoma primario se emplea para designar los lisosomas que todavía no han adquirido un substrato para digestión y el de lisosoma secundario para los que han recibido estos substratos por endocitosis o autofagia. Los lisosomas primarios son prominentes en los leucocitos polinucleares, hallándose representados por los gránulos azurófilos. En la mayoría de las células el término lisosoma primario puede aplicarse únicamente a las pequeñas vesículas que contienen moléculas de receptor de manosa-6-fosfato que llevan hidrolasas sintetizadas de nuevo a partir del aparato de Golgi (o la malla transGolgi; TGN) a los endosomas que se transforman en lisosomas.

Las vesículas formadas a partir de una invaginación de la membrana son recubiertas por clatrina. En un paso posterior la clatrina deja de recubrir la vesícula (proceso catalizado probablemente por una ATP-asa) y ésta por mecanismos poco conocidos se fusiona con el endosoma precoz. Existen además otras clases de endosomas como son el CVRL, los endosomas tardíos y los cuerpos multivesiculares. Estos reciben las hidrolasas transportadas por el TGN y se convierten en lisosomas (3).

CLASIFICACION

No resulta fácil realizar una clasificación de estas enfermedades dado que su número es del orden de 40. Bioquímicamente se dividen en lipidosis, mucopolisacaridosis, glucogenosis y otras. En el apéndice se enumeran las entidades más importantes.

ASPECTOS GENERALES Y CLINICA DE LAS ENFERMEDADES LISOSOMALES

Las EL son procesos de escasa frecuencia que se presentan habitualmente en los primeros años de vida; su estudio corresponde pues inicialmente al ámbito pediátrico. No obstante, numerosos aspectos rebasan ampliamente la pediatría.

La herencia es generalmente autosómica recesiva, aunque en algunos casos se trata de una herencia ligada al sexo.

Por lo general las EL presentan una clínica muy variable, incluso dentro de entidades con un mismo defecto enzimático; y por el contrario, déficits distintos pueden cursar con una clínica similar. En muchas EL existen formas infantiles, generalmente más graves y agudas, formas juveniles de gravedad intermedia y formas del adulto más “benignas” y con un curso generalmente crónico.

- La afectación neurológica es la más frecuente y aparece en la gran mayoría de las EL. Existe afectación progresiva del sistema nervioso central o periférico, con manifestaciones neuromusculares, retraso mental, convulsiones y problemas psiquiátricos.
- Las alteraciones osteoarticulares y musculares se manifiestan por grandes deformidades, retraso de crecimiento, fracturas patológicas, alteraciones craneofaciales con facies tosca y debilidad muscular.
- El síndrome visceromegálico-acumulativo con hepatoesplenomegalia y depósitos de metabolitos en distintos órganos es asimismo muy frecuente. El término de tesaurismosis es válido para estas situaciones.
- Las alteraciones hematológicas son asimismo frecuentes en estos procesos. La esplenomegalia puede ser el signo guía, debiendo considerarse igualmente las citopenias (4). Morfológicamente los linfocitos vacuolados y las células de depósito son características (5).
- Las alteraciones oculares se manifiestan en forma de ceguera, opacidades corneales, mancha rojo-cereza en retina y oftalmoplejía.
- En determinados procesos la afectación de un determinado órgano cobra personalidad propia, como la afectación renal en la enfermedad de Fabry o la ósea en la EG.

Por lo tanto, se trata de enfermedades de abordaje multidisciplinario, con especial protagonismo de pediatras, neurólogos, traumatólogos, endocrinos y hematólogos, y, en menor grado de oftalmólogos, nefrólogos y digestólogos. Puede decirse en síntesis que cualquier especialidad médico-quirúrgica puede estar implicada en un determinado caso.

DIAGNÓSTICO

En la gran mayoría de casos, el diagnóstico es enzimático, mediante la demostración del enzima deficitario. Es difícil aceptar un diagnóstico basado única-

mente sobre alteraciones morfológicas (histológicas o citológicas). La cromatografía en capa fina (CCF) es útil en determinados casos para demostrar el acúmulo de un determinado metabolito. El diagnóstico enzimático debe exigirse especialmente en los casos en que es posible el TES. En la práctica el diagnóstico sigue tres fases: una primera de sospecha clínica, una segunda de confirmación enzimática y una tercera de evaluación global del daño producido (extensión de la enfermedad y órganos afectados).

Es imprescindible igualmente realizar el diagnóstico molecular encaminado a la caracterización de la mutación. Este extremo es especialmente importante en los estudios familiares.

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES LISOSOMALES

Las enfermedades lisosomales han tenido escasos recursos terapéuticos hasta fechas muy recientes. A partir del tratamiento enzimático sustitutivo (TES) ensayado con éxito a comienzos de la pasada década con la enfermedad de Gaucher, disponemos actualmente del correspondiente TES para la enfermedad de Fabry y en fechas próximas para la de Pompe. Otros tratamientos farmacológicos se están diseñando en estas enfermedades si bien no debemos olvidar el TMO, eficaz en determinados casos y la continua promesa de la terapia génica.

El tratamiento puede ser planteado a cuatro niveles:

a) Nivel clínico.- Correcciones quirúrgicas y tratamientos reparadores en general.
b) Nivel metabólico.- Prevenir la acumulación del substrato y su toxicidad.
c) Nivel proteico.- Activar y estabilizar una proteína mutante con dosis farmacológicas de coenzima o reemplazar la función perdida con proteína normal .
d) Nivel celular.- Trasplante o terapia génica.

Tratamiento general

Siempre que sea posible, la educación general del paciente para una buena comprensión de la enfermedad que padece y sus posibles complicaciones será útil para el propio paciente y el equipo sanitario. Dicho conocimiento resulta de la mayor importancia en el planteamiento de las opciones terapéuticas. E igualmente las encuestas sobre calidad de vida permiten al enfermo un mejor posicionamiento y una máxima integración en la sociedad.

Sustitución del producto deficiente

Este es el mejor recurso terapéutico de que se dispone actualmente. En la EG ha permitido una calidad de vida sensiblemente normal (6) y en las enfermedades en las que se está ensayando actualmente parece ocurrir lo propio (7,8). No es el

propósito de esta introducción general detallar los distintos tratamientos posibles. Sin embargo, la esperanza de una nueva vida para muchos de estos enfermos se percibe como algo relativamente próximo.

Restricción de substrato

Solamente se ha empleado en la EG poco agresiva con aparentes buenos resultados. Sus presuntos efectos colaterales importantes dejan por el momento alguna duda acerca de su eficacia real pero sin embargo conceptualmente son una nueva vía de futuro para estas enfermedades (9).

Empleo de vías alternativas para eliminar los metabolitos tóxicos

Por el momento no se ha empleado en las enfermedades lisosomales pero sin lugar a dudas es una posibilidad de interés conceptual.

Inhibidores metabólicos

En algunas alteraciones genéticas se ha demostrado que inhibiendo un paso metabólico anterior, se reducía el efecto tóxico de un determinado metabolito. Este planteamiento no se ha realizado todavía en las enfermedades lisosomales.

Trasplante de medula ósea

El trasplante de médula ósea (TMO) parece limitado a un sector de pacientes sin alternativa terapéutica. Planteado hace unos años como solución en la EG, en los últimos tiempos y con la introducción del tratamiento sustitutivo se ha reducido notablemente (10). El TMO se ha empleado igualmente en otras EL de forma anecdótica, siendo lógicamente poco valorables los resultados por la escasa frecuencia de estos procesos

Terapia génica

El desarrollo de terapias génicas parece algo más lejano en el tiempo, puesto que los resultados no han sido lo positivos que cabía esperar hace unos años. Por otra parte, algún accidente mortal producido hace verosímil presumir una cierta demora en su aplicación clínica generalizada (11). En cualquier caso no cabe la menor duda de que este camino es superior, por lo menos desde el punto de vista conceptual, al tratamiento enzimático sustitutivo.

EL FUTURO DE LAS ENFERMEDADES LISOSOMALES

Aunque cualquier predicción es siempre arriesgada es indudable que las enfermedades lisosomales, como sucede en cualquier enfermedad por déficit enzimático, van a beneficiarse enormemente con el desarrollo de la biotecnología.

Como se indicó más arriba, desde hace más de 10 años, los pacientes afectos de EG disponen de un tratamiento enzimático sustitutivo con una enzima sintética de la cual son deficitarios y que resulta eficaz (12). Esta molécula administrada periódicamente por vía intravenosa permite aclarar los depósitos de material glucolipídico almacenados en el individuo e impedir que se formen nuevos, lo que supone una mejoría evidente de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, una reducción de las complicaciones y una autopercepción satisfactoria en general de su calidad de vida (13).

Este gran paso realizado en investigación aplicada ha supuesto un camino abierto a las restantes enfermedades por defecto metabólico lisosomal ya que ha facilitado la investigación y síntesis de nuevas moléculas que en algunas enfermedades como la de Fabry ya han sido ensayadas y aplicadas (7,14). En breve otras van a disponer también de tratamiento enzimático sustitutitvo. El factor limitante puede ser el económico, por cuyo motivo los responsables sanitarios probablemente deberán establecer pactos con las compañías farmacéuticas para obtener acuerdos satisfactorios para las partes implicadas. Es indudable que se debe llegar a una situación de equilibrio teniendo en cuenta que los recursos económicos son limitados, valorar el beneficio que supone para los pacientes y para la sociedad y considerar la redistribución del gasto económico manteniendo el principio de la equidad. Es deseable que situaciones como las que ya se han producido en países africanos en lo que concierne al tratamiento del sida y otras enfermedades infecciosas (15) sean evitables.

APÉNDICE: ENFERMEDADES LISOSOMALES

En la relación que sigue, se ha mantenido el orden de la Referencia 1.

1. Déficit de precursor de saposina.- Las saposinas son proteínas activadoras de los esfingolípidos. La ausencia completa del precursor y de las cuatro saposinas maduras produce un acúmulo de distintos esfingolípidos y un cuadro clínico semejante a la EG tipo 2 (ver capítulo 6).
2. Déficit de saposina B.- El cuadro clínico es semejante al de la leucodistrofia metacromática (vide infra).
3. Déficit de saposina C.- Semejante a la EG juvenil (ver capítulo 6).
4. Déficit del gen activador de la proteína GM2.- El cuadro clínico es semejante a la enfermedad de Tay-Sachs (vide infra).
5. Glucogenosis tipo II (déficit de α-glucosidasa – Enfermedad de POMPE).- El déficit de α-glucosidasa produce un acúmulo de glucógeno normal en los tejidos, especialmente en hígado, corazón y músculo. Se transmite de forma autosómica recesiva (AR) y aparece con una frecuencia aproximada de 1/300.000. La clínica está presidida por debilidad muscular, cardiomegalia, hepatomegalia y macroglosia. Formas infantiles, juveniles y del adulto. Diagnóstico por déficit total (formas infantiles) o marcado (formas tardías) de α-glucosidasa en biopsia muscular o fibroblastos; los linfocitos se han empleado menos y en algunos casos han llevado a diagnóstico erróneo. Es posible el TES.
6. Glucogenosis sin déficit de α-glucosidasa (enfermedad de DANON).- Déficit de una proteína mayor de la membrana lisosómica (LAMP-2). Cursa con cardiopatía hipertrófica, miopatía y retraso mental. Herencia ligada al cromosoma X. Muy rara.

Las mucopolisacaridosis (MPS) son déficits enzimáticos de enzimas que catalizan la degradación de glucosaminoglicanos (mucopolisacáridos). Su herencia es AR, salvo el tipo II en que se considera ligada al sexo. Su frecuencia aproximada oscila entre 1/100.000 (Hurler) y 1/1.000.000 (Sly). El diagnóstico es enzimático. La clínica es variable oscilando entre un curso progresivo y fatal o con tendencia a la cronicidad. Aunque actualmente carecen de tratamiento, a corto plazo cabrá plantearse el TES. El TMO mejora parte de la sintomatología. Es importante el tratamiento de las complicaciones (hidrocefalia, opacidades corneales, sordera, hinchazón articular, s. del tunel carpiano, etc.).

7. MPS IH (déficit de α-iduronidasa – enfermedad de HURLER).- Se produce acúmulo de glucosaminoglicanos. Clínica de opacidades corneales, múltiples disóstosis, organomegalias, cardiopatía, retraso mental y muerte en la infancia. Rx: cráneo grande, oclusión prematura de suturas, hipoplasia vértebras lumbares, cifosis, diáfisis de huesos largos alargadas, epífisis poco desarrolladas, etc.
8. MPS IS (déficit de α-iduronidasa – enfermedad de SCHEIE).- Acúmulo de glucosaminoglicanos. Clínica de opacidades corneales, hinchazón articular, especialmente en manos con deformidad de colmillo, inteligencia normal y supervivencia larga.
9. MPS IH/S (déficit de α-iduronidasa – enfermedad de HURLER-SCHEIE).- Fenotipo intermedio.
10. MPS II (déficit de iduronato sulfatasa – enfermedad de HUNTER).- Dos formas clínicas: grave y leve. La primera cursa con múltiples disostosis, organomegalia, ausencia de opacidades corneales, retraso mental y muerte antes de los 15 años. La segunda con inteligencia normal, estatura corta y supervivencia hasta la edad adulta o más.
11. MPS IIIA (déficit de heparan-N-sulfatasa – enfermedad de SANFILIPPO A).- Clínica de deterioro mental profundo, hiperactividad, manifestaciones somáticas moderadas.
12. MPS IIIB (déficit de α-N-acetilglucosaminidasa – enfermedad de SANFILIPPO B).- Similar a la anterior.
13. MPS IIIC (déficit de acetil-CoA-α-glucaminida acetiltransferasa – enfermedad de SANFILIPPO C).- Similar a las anteriores.
14. MPS IIID (déficit de N-acetilglucosamina-6-sulfatasa – enfermedad de SANFILIPPO D).- Semejante a las anteriores.
15. MPS IVA (déficit de N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa – enfermedad de MORQUIO A).- Anomalías múltiples esqueléticas y alteraciones del SNC, genu valgum, cifosis, retraso de crecimiento, tendencia a la caída, enanismo con tronco corto, hiperlordosis, escoliosis.
16. MPS IVB (déficit de β-galactosidasa – enfermedad de MORQUIO B).- Semejante a la anterior, pero menos llamativa (vide infra).
17. MPS VI (déficit de N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa – enfermedad de MATOREAUX-LAMY).- Múltiples disóstosis, opacidades corneales, inteligencia normal; supervivencia variable en función de la gravedad clínica.
18. MPS VII (déficit de β-glucuronidasa – enfermedad de SLY).- Disóstosis múltiples, hepatoesplenomegalia, supervivencia variable.
19. MPS IX (déficit de hialuronidasa).- Masas periartoculares en tejidos blandos, corta estatura.
20. Picnodisostosis (déficit de catepsina K).- Actividad deficiente de una proteasa lisosómica, la catepsina K, en los osteoclastos, lo que produce alteraciones de crecimiento y remodelación ósea. Herencia AR. Clínica de baja estatura, dismorfia, osteosclerosis, huesos displásicos, fracturas patológicas, anoma-lías craneofaciales y dentarias. Muy rara. Diagnóstico clínico radiológico confirmado por el defecto de los genes de la catepsina K. Tratamiento sintomático; a valorar TMO.
21. Enfermedad de células I (déficit de fosfotransferasa – mucolipidosis II).- Existe una alteración en el transporte de enzimas lisosómicas; las enzimas se secretan al medio extracelular en lugar de llevarlas al lisosoma. Clínica y radiológicamente semejante al Hurler, pero se presenta antes y cursa sin aumento de mucopolisacáridos en orina. Marcado retraso psicomotor. Diagnóstico por 1) aumento de actividades enzimáticas en suero (β-hexosaminidasa, iduronato sulfatasa y arilsulfatasa A), 2)déficit de fosfotransferasa en linfocitos. Carece de tratamiento.

22. Mucolipidosis III (déficit de fosfotransferasa – polidistrofia seudo-HURLER).- Semejante a la anterior pero más benigna (adultos). Diagnóstico igual que mucolipidosis II.
23. Déficit de α-N-acetilgalactosaminidasa (antes déficit de α-galactosidasa B – enfermedad de SCHINDLER).- Acúmulo de glicopéptidos siálicos y asiálicos, así como glicoesfingolípidos y oligosacáridos con residuos α-N-acetilgalactosaminil. Muy rara. Tres fenotipos: I (infantil) con grave distorfia neuroaxonal en el niño con retraso psicomotor, ceguera cortical, mioclonias, convulsiones y decorticación a los 3-4 años; II (adulto) angioqueratoma corporis diffusum y alteración intelectual moderada; III (intermedia) clínica variable con convulsiones, retraso psicomotor y autismo moderados y retraso de la palabra. Diagnóstico clínico, despistaje bioquímico con perfiles de glicopéptidos y oligosacáridos urinarios o actividad de α-N-acetilgalactosaminidasa en plasma, leucocitos o fibroblastos. Carece de tratamiento.
24. Alfa-manosidosis (déficit de α-manosidasa).- Alteración de la degradación de las glicoproteínas con niveles anormales en plasma y excreción de pequeños oligosacáridos ricos en manosa. Dos formas clínica: I (infantil) con retraso mental, cataratas, hepatoesplenomegalia, linfocitos vacuolados disostosis y muerte a los 3-12 años; II (juvenil-adulto) con menor sintomatología. Diagnóstico: 1) CCF que muestra aumento de distintos oligosacáridos, especialmente manosa, 2) actividad de α-manosidasa en leucocitos y fibroblastos. Herencia AR.
25. Beta manosidosis (déficit de β-manosidasa).- Rarísima. Retraso mental, sordera, status epilepticus, angioqueratosis. Probable herencia AR. Diagnóstico: 1) CCF con aumento de oligosacáridos, 2) déficit de β-manosidasa en leucocitos y fibroblastos.
26. Fucosidasis (déficit de α-fucosidasa).- Rara. Herencia AR. Dos formas clínicas: I (más grave) con retraso psicomotor, deterioro neurológico, facies tosca, retraso de crecimiento, disostosis, cifoescoliosis, y angioqueratomas; II (más atenuada) con retraso psicomotor más tardío y menor sintomatología; en ambas presencia de linfocitos vacuolados. Diagnóstico: 1) CCF aumento de glucoconjugados conteniendo fucosa; 2) enzimático con disminución de la actividad fucosidásica en leucocitos y fibroblastos. Carece de tratamiento.
27. Sialidosis (déficit de neuraminidasa).- Muy rara. Herencia AR. Se detectan oligosacáridos y glucopéptidos aumentados en tejidos. Dos formas: I (benigna) con mancha rojo-cereza, mioclonias, defectos visuales, ataxia e hiperreflexia; II (grave) facies tosca, disóstosis, retraso de desarrollo, enanismo, hepatoesplenomegalia, mioclonias y linfocitos vacuolados. Diagnóstico: 1) CCF patrones anormales de excreción de oligosacáridos y sialilglucopéptidos, 2) medida directa de la actividad sialidásica en muestras frescas (el déficit de neuraminidasa determina un déficit de sialidasa).
28. Aspartilglucosaminuria (déficit de aspartilglucosaminidasa -AGA-).- Se produce una rutpura deficiente de la unión entre asparagina y N-acetilgucosamina. Rara. Herencia AR, predominando en finlandeses. Clínica de infecciones respiratorias recurrentes, hernias, convulsiones, retraso psicomotor que aumenta progresivamente siendo grave en el adulto y linfocitos vacuolados. Diagnóstico: 1) CCF glicoasparaginas en orina; 2)déficit de AGA en linfocitos. Sin tratamiento, aunque algunos TMO con resultados no evaluables.
29. Déficit de lipasa ácida (produce dos enfermedades: enfermedad de WOLMAN [EW] y enfermedad por depósito de ésteres de colesterol [EDEC]).- Se produce en ambas aumento de ésteres de colesterol y triglicéridos. EW: hepatoesplenomegalia, esteatorrea, distensión abdominal, calcificación suprarrenal e imposibilidad de andar; fallecimiento antes del año. EDEC: más benigna, aparece en el adulto con hepatomegalia y aumento de β-lipoproteínas. Herencia AR. Diagnóstico por determinación del déficit de lipasa ácida en leucocitos y fibroblastos. Carece de tratamiento, pero es posible la supresión de la síntesis de colesterol y Apo B con inhibidores de 3-hidroxi-3-metil glutaril CoA + colestiramina + alimentación pobre en colesterol + vitaminas lipofílicas.
30. Déficit de ceramidasa ácida (enfermedad de FARBER).- Se produce acúmulo de ceramida en lisosomas. Rara. Herencia AR. Aparece en los primeros meses de vida y se caracteriza por articulaciones dolorosas y progresivamente deformadas, nódulos subcutáneos cerca de las articulaciones y sobre los puntos de presión y ronquera progresiva por afectación laríngea; la muerte se

produce en los primeros años de vida. Existen siete formas: clásica, intermedia, benigna, neonatal, neurológica, combinada con enfermedad de Sandhoff (vide infra) y déficit de prosaposina (seudoGaucher II). Diagnóstico: 1) clínico, 2) por demostración de cuerpos de Farber en ultraestructura y 3) por disminución de actividad de ceramidasa ácida en sangre y fibroblastos. No existe tratamiento específico, pero en dos casos se ha realizado TMO con mejoría transitoria.

31. Deficit de esfingomielinasa ácida (enfermedad de NIEMANN-PICK A y B).- Se produce acúmulo de esfingomielina (SM) y otros lípidos en el SMF con aparición de la típica célula espumosa (célula de Niemann-Pick). Herencia AR. Frecuencia 1/40.00 en judíos azkenazi, siendo el tipo B es más frecuente en población no judía. El tipo A cursa con fallo a la deambulación, mancha rojo cereza, hepatoesplenomegalia y curso neurodegenerativo progresivo; la muerte se produce a los 2-3 años. En el tipo B las manifestaciones neurológicas son ausentes o moderadas, siendo la afectación pulmonar más frecuente. Diagnóstico por determinación enzimática de SM en células o extractos tisulares (< 5 % en A y < 10 % en B). Ausencia de tratamiento, pero TES muy probable a corto plazo, especialmente en el tipo B.
32. Alteración de transporte de lípidos (enfermedad de NIEMANN-PICK C).- Alteración del colesterol exógeno que se asocia con acúmulo de colesterol no esterificado en lisosomas. Herencia AR. Frecuencia 1/150.000 y distribución panétnica. Clínica variable predominando unas veces alteraciones hepáticas, otras neurológicas con tendencia progresiva y otras psiquiátricas. Pueden aparecer hepatoesplenomegalia, oftalmoplejia, ataxia, distonía y demencia. Diagnóstico: 1) acúmulo intralisosómico de colesterol no esterificado y 2)alteración de la esterificación del colesterol inducido por LDL. Ausencia de tratamiento.
33. Déficit de glucosidasa ácida (enfermedad de GAUCHER).- Corresponde al resto de la monografía.
34. Lipidosis a galactosilceramida (leucodistrofia de células globoides – enfermedad de KRABBE).- Existe un déficit de galactosilceramidasa (GALC) que morfológicamente se expresa mediante aparición de células multinucleadas globoides y pérdida de mielina y oligodendroglia. Herencia AR. Frecuencia 1/100.000. Clínica que comienza a los 3-6 meses con irritabilidad o hiperreactividad a estímulos externos, progreso rápido a un marcado deterioro mental y motor grave, hipertonicidad e hiperrreflexia que pasan a hipotonía y flaccidez, siendo comunes la ceguera y sordera. Hasta hace poco el diagnóstico se realizaba por biopsia cerebral, pero en la actualidad se determina la disminución de la actividad de GALC en leucocitos y fibroblastos. Tratamiento posible con TMO en los casos con escasa afectación neurológica.
35. Leucodistrofia metacromática.- Déficit de la sulfatación de los glicolípidos que contienen 3-0-sulfogalactosil, compuestos que se hallan sobre todo en las vainas de mielina del SNC y periférico. Herencia AR. Frecuencia 1/92.000. Tres formas clínicas: a) Infantil que aparece en el segundo año de vida y cursa con problemas al andar, falta de habla, paresia, neuropatía periférica y convulsiones; velocidad de conducción nerviosa reducida. b) Juvenil de los 4 años a la pubertad, con la misma sintomatología pero más benigna. c)Adulto, semejante a las anteriores pero con trastornos psiquiátricos. Diagnóstico: 1) clínico por la existencia de desmielinización en TAC o RM, 2) bioquímico por la disminución de arilsulfatasa o saposina B; sin embargo su ausencia no la confirma y su normalidad no la descarta. TMO recomendado en formas juveniles y del adulto.
36. Déficit múltiple de sulfatasas (déficit de las 12 sulfatasas).- Muy rara. Clínica semejante a la de la leucodistrofia metacromática infantil tardía (vide supra). Diagnóstico por disminución de las actividades de sulfatasas en leucocitos, plasma y fibroblastos. Se plantean a corto plazo estudios con TES.
37. Déficit de α-galactosidasa A (enfermedad de FABRY).- Depósito sistémico de glucoesfingolípidos. Herencia recesiva ligada al sexo; en las mujeres la enfermedad es leve o las pacientes se hallan asintomáticas. Muestra tendencia a la cronicidad. Clínica de dolor y parestesias en extremidades, angioqueratomas y opacidades corneales. Es importante la afectación renal que produce IRC y lleva a la muerte. Diagnóstico por demostración del déficit en plasma, leucocitos o lágrimas o el aumento de niveles de globotriaosilceramida en plasma o sedimento urinario. TES en marcha y de eficacia comprobada.

38. Déficit de β-galactosidasa (da lugar a dos entidades: gangliosidosis GM1 y enfermedad de MORQUIO B).- Se produce aumento de glucoconjugados con β-galactosa terminal en tejidos y orina. En GM1 existe atrofia cerebral difusa, neuronas repletas de cuerpos citoplasmáticos membranosos e inclusiones en células gliales. Formas infantil, juvenil y del adulto. En la primera la sintomatología aparece antes del año y se caracteriza por retraso de desarrollo, deterioro neurológico progresivo, espasticidad, disfunciones sensomotoras y psicointelectuales, mancha rojo-cereza, dismorfia facial y hepatoesplenomegalia. Cursa con histiocitos espumosos y linfocitos vacuolados. Las otras dos formas tienen manifestaciones neurológicas, especialmente extrapiramidales. El MB presenta un fenotipo más benigno que el Morquio A (vide supra). Herencia AR. Diagnóstico: 1) por CCF acúmulo de oligosacáridos conteniendo galactosa en orina, 2) disminución de β -galactosidasa en células. No existe tratamiento.
39. Galactosialidosis (déficit combinado de β-galactosidasa y neuraminidasa).- El déficit enzimático es secundario a otro déficit de una proteína lisosomal, la proteína protectora de la catepsina A. Herencia AR. Cursa con facies tosca, mancha rojo-cereza, cambios vertebrales, linfocitos vacuolados y células espumosas. Tiene tres formas: Infantil (hidrops, visceromegalias, displasia esquelética y muerte precoz), infantil tardía (hepatoesplenomegalia, retraso de crecimiento, afectación cardíaca; son raros los signos neurológicos) y juvenil- adulto (generalmente japoneses, mioclonias, ataxia, retraso mental, deterioro neurológico, no hepatoesplenomegalia y buena supervivencia). Diagnóstico: 1) sospecha clínica y 2) déficit de β-galactosidasa + neuraminidasa + catepsina A. Carece de tratamiento.
    Las gangliosidosis GM2 están producidas por acúmulo tisular de gangliósidos GM2. Existe una imposibilidad de formar el complejo GM2/GM2 por déficit de hexaminidasa A, A y B o simplemente se trata de una imposibilidad sin déficit. Morfológicamente se produce edema neuronal con material de depósito. Las inclusiones se denominan cuerpos membranosos citoplasmáticos. Los fenotipos son muy variables en relación a la agresividad clínica que varía entre la muerte precoz y la enfermedad crónica. La clínica varía según la afectación de una u otra parte del SNC: distonía progresiva, degeneración espinocerebelosa, enfermedad de las motoneuronas o psicosis. Herencia AR. Por el momento el TES ha sido ineficaz. El tratamiento por deprivación de substrato es prometedor.
40. Enfermedad de TAY-SACHS.- Enfermedad neurodegenerativa progresiva con muerte antes de los 4 años. Diagnóstico por déficit de hexaminidasa A en sangre y suero.
41. Enfermedad de SANDHOFF.- Alteraciones neurológicas progresivas, aunque compatibles con largas supervivencias. Diagnóstico por déficit de hexaminidasa en sangre y suero.
42. Déficit de activador GM2.- Indistinguible de la anterior. Es la entidad de diagnóstico más difícil y hasta la fecha ha sido siempre postmortem. Bioquímicamente se estudia: 1) actividad del activador en extractos de fibroblastos; 2) proteína activadora de GM2 en fibroblastos mediante ELISA; 3) gangliósido GM2 marcado en cultivos de fibroblastos; cuando se añade activador GM2 se corrige el déficit.
43. Lipofuscinosis neuronal ceroide (déficit de tioesterasa-palmitoilproteína [PPT]).- Este grupo de entidades se distingue de otras enfermedades neurodegenerativas hereditarias del niño por el acúmulo de material autofluorescente rico en proteínas, lípidos y carbohidratos en cerebro y otros tejidos. El déficit no se ha caracterizado hasta la fecha probablemente por su propia heterogeneidad. Herencia AR. Desarrollo normal hasta el año. Después aparecen convulsiones, deterioro psicomotor, retraso mental, mioclonias, ceguera por degeneración macular y muerte precoz. Tiene cuatro formas: infantil (SANTAVUORI), infantil tardía (JANSKI), juvenil (BATTEN) y del adulto (KUFS). Diagnóstico por identificación del material de depósito (granular osmiófilo) en biopsia rectal o leucocitos. La PPT está muy descendida en las formas infantil e infantil tardía. Las pruebas diagnósticas basadas en DNA son posibles para las tres primeras. No hay tratamiento. Algún TMO con resultado dudoso.

REFERENCIAS

1. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B. “The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease” 8ª. Edición. Tomo III. Nueva York McGraw Hill 2001: 3371-3894.
2. Chabás A, Coll MJ, Pàmpols T. Enfermedades lisosomales. En “Del cromosoma al gen” Ed. T Pàmpols. Institut de Bioquímica Clínica. Barcelona, 1995: 317-388.
3. Sabatini DD, Adesnik MB. The biogenesis of membranes and organelles. En “The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease” Scriver CR, Beaudet AL Sly WS et al Editores. 8ª Edición. Tomo I. Nueva York. Mc Graw Hill 2001: 433-517.
4. Giralt M, Giraldo P. Enfermedades lisosomales. Hematología. Ed J García-Conde Madrid Aran 2003 (en prensa).
5. Woessner S, Florensa L. “La citología óptica en el diagnóstico hematológico”. 4ª Ed. Acción Médica. Madrid, 2000: 545-577.
6. Pérez-Calvo JI. Tratamiento enzimático sustitutivo. En “Enfermedad de Gaucher”. Ed. Giraldo P, Giralt M, Pocoví M, Pérez-Calvo JI. Revista Sangre. Zaragoza 1999: 165-179
7. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry’s disease. N Engl J Med 2001; 345: 9-16.
8. Van den Hout H, Reuser AJ, Vulto AG, Loonen MC, Cromme-Dijkhuis A, Van den Ploeg AT. Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. Lancet 2000; 356: 397-400 .
9. Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van Weely S, Hrebicek M et al. Novel oral treatment of Gaucher’s disease with N-butyldeoxynojirinycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. Lancet 2000; 355:1481-1485.
10. Rubio-Félix D. Trasplante de precursores hematopoyéticos. En “Enfermedad de Gaucher” Ed. Giraldo P, Giralt M, Pocoví M, Pérez-Calvo JI. Revista Sangre. Zaragoza, 1999: 181-189.
11. Hollon T. Researchers and regulators reflect on first gene therapy death. Nature Med 2000; 6: 6.
12. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher’s disease. N Engl J Med 1991; 324: 1464-1470.
13. Giraldo P, Pérez-Calvo JI. La enfermedad de Gaucher y las otras... Med Clin 2001, 117: 660-661.
14. Pastores GM, Thadhani R. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. Lancet 2001; 358: 602-603.
15. Sachs JD. A new global commitment to disease control in Africa. Nature Med 2001; 7: 521-524

Origen de la mutación N370S

L. VILAGELIU, A. DÍAZ-FONT, M. MONTFORT,
B. CORMAND, D. GRINBERG

INTRODUCCION

La enfermedad de Gaucher (MIM 230800) es una patología de acumulación lisosómica con un patrón de herencia autosómico recesivo. Está caracterizada por una hidrólisis disminuida de glucocerebrósido causada por una actividad deficiente de la enzima glucocerebrosidasa (EC 3.2.1.45). En la gran mayoría de los casos, la base molecular de la enfermedad la constituyen mutaciones en el gen *GBA*, situado en el cromosoma 1 (1q21), que codifica la glucocerebrosidasa. La enfermedad tiene una prevalencia relativamente baja, en un rango que va de 1/40.000 a 1/60.000 (1). Sin embargo, es muy prevalente en la población judeo-ashkenazi donde llega a una frecuencia de aproximadamente 1/850 (2).

Se han descrito más de 200 mutaciones distintas en el gen GBA, causantes de la enfermedad de Gaucher. Muchas son muy poco frecuentes y sólo se las ha hallado en uno o dos pacientes, mientras que hay unas pocas que tienen una frecuencia mucho más elevada. Entre ellas se encuentran la mutación N370S, especialmente frecuente entre los judíos ashkenazis, donde representa aproximadamente el 70% de los alelos mutados (3), y la L444P, especialmente prevalente en poblaciones no judías. Son, sin duda las dos mutaciones más frecuentes en los enfermos de Gaucher. La mutación N370S produce la forma menos grave de la enfermedad y esto hace que existan individuos con el genotipo N370S/N370S asintomáticos (4) por lo que la frecuencia de la N370S es seguramente mayor de lo que se ha descrito. Estudios de desequilibrio de ligamiento (DL) con polimorfismos intragénicos (5) sugerían que la N370S debía tener un origen único mientras que la L444P parecía ser una mutación recurrente.

MAPAJE DEL GEN Y HAPLOTIPO ANCESTRAL DE LA MUTACION N370S

Nuestro estudio mutacional de los enfermos de Gaucher españoles demostró que también para esta población la mutación N370S era la más prevalente (6, 7). En 1997 logramos establecer la localización del gen *GBA* en relación a marcadores polimórficos del cromosoma 1 (8). Los resultados de este mapaje se muestran en la figura 1.

Posteriormente, utilizando la información derivada del proyecto Genoma Humano, hemos podido confirmar y afinar dicho mapaje (9), tal como se muestra en la figura 2. Utilizando estos marcadores, establecimos un haplotipo ancestral

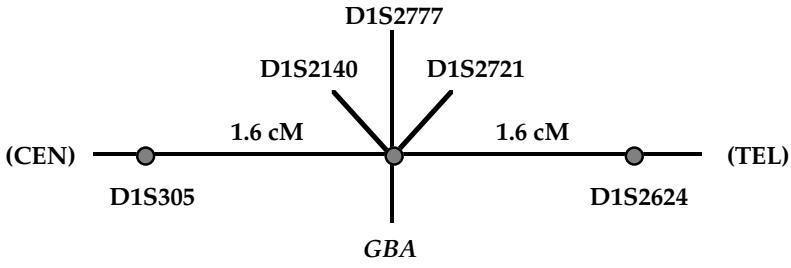


Figura 1.— Marcadores utilizados en el estudio y su distancia en centimorgans (cM) al gen *GBA*. Se indica la orientación de la región respecto al centrómero (CEN) del cromosoma 1 y al telómero (TEL) del brazo largo de este cromosoma.

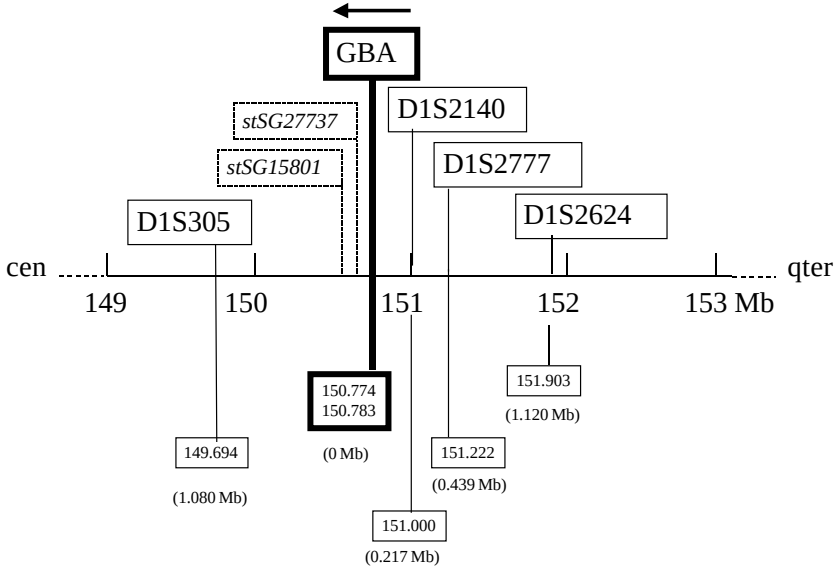


Figura 2.— Mapa de la región 1q21 que contiene al gen *GBA*. Los microsatélites utilizados en el estudio están indicados, así como la dirección de transcripción. Las distancias en MB, al telómero del brazo corto del cromsoma 1 están indicadas dentro de las cajas, y las distancias al gen *GBA* están indicadas entre paréntesis.

asociado a la mutación N370S en pacientes españoles (7). La mutación debió haber ocurrido en un cromosoma que llevaba los siguientes alelos para cada uno de los marcadores indicados: D1S305 (alelo 1), D1S2140 (alelo 4), D1S2777 (alelo 1), D1S2721 (alelo 3) y D1S2624 (alelo 4), según nomenclatura del CEPH (Centro de Estudio de Polimorfismos Humanos) de París.

Al hacer un estudio mutacional de pacientes argentinos de la enfermedad de Gaucher (10) comprobamos que en unos pocos pacientes de origen judío ashkenazi, que tenían la mutación N370S, ésta parecía estar en el mismo contexto haplotípico que el que habíamos descrito para pacientes españoles. Entonces decidimos hacer un estudio de la mutación N370S en un número amplio de pacientes de origen judío ashkenazi para intentar responder a las siguientes preguntas: ¿tiene la mutación N370S el mismo origen en la población española que en la judía? ¿se puede estimar la edad de dicha mutación? Y finalmente, si la mutación tiene el mismo origen en ambas poblaciones, ¿se originó en la población judía y luego pasó a la española o, por el contrario, se originó en una población no judía y luego pasó a la población judía?

Para poder contar con cromosomas de pacientes judíos ashkenazis que llevaran la mutación N370S establecimos una colaboración con Gregory M. Pastores del New York University Medical Center. En total, analizamos el DNA de 66 pacientes judíos ashkenazis, no relacionados entre sí. El total de cromosomas N370S (es decir, portadores de dicha mutación) estudiados fue de 104 proveniente de esos pacientes judíos, y 20 provenientes de pacientes españoles (7), diagnosticados en el Instituto de Bioquímica Clínica de Barcelona por Amparo Chabás. Como controles sanos para los pacientes judíos utilizamos 40 individuos judíos ashkenazis de los Estados Unidos, mientras que como controles para los pacientes no judíos (españoles) utilizamos miembros de las familias del CEPH.

EDAD Y ORIGEN DE LA MUTACION

Para realizar el estudio (11, 12) utilizamos los marcadores D1S305, D1S2140, D1S2777, D1S2721 y D1S2624. Las distancias genéticas entre los marcadores y el gen *GBA* habían sido descritas en la localización genética del gen GBA (8). Además, realizamos un mapaje mediante la utilización de híbridos de radiación (con el panel Standford G3 de Research Genetics). De acuerdo con Cox et al. (13) y con Moisio et al. (14), se utilizó una relación de 1 cR/50 kb para calcular la distancia en cM (900 kb/1 cM), que se convirtió en valores de θ utilizando la función de mapa de Haldane. Las distancias entre los marcadores y el gen se muestran en el cuadro I. Tal como indican Moisio et al. (14), las distancias calculadas por híbridos de radiación son mayores que las del mapaje meiótico. El mapaje meiótico se considera más fiable y es el que utilizamos para el resto del estudio.

En la figura 3 se muestra el estudio de haplotipos de 73 de los cromosomas judíos y 18 de los cromosomas españoles, portadores de la mutación N370S. Solamente se incluyeron los cromosomas en los que se pudo establecer la fase. A partir de estos resultados queda claro que el haplotipo mayoritario para los marcadores que están a 0 cM del gen *GBA*, 4 – 1 – 3, es similar en ambas poblacio-

CUADRO I
DISTANCIAS CALCULADAS POR MAPAJE POR HÍBRIDOS DE RADIACIÓN Y POR MAPAJE MEIOTICO ENTRE EL GEN *GBA* Y LOS MARCADORES EN 1q21. ESTIMA DE LA EDAD DE LA MUTACIÓN N370S

	Mapaje por híbridos de radiación				*Mapaje meiótico*		
	Distancia		*Edad de la mutación*		*Distancia*	*Edad de la mutación*	
Marcadores	*(cR)*	*(θ)*	*Años*	*Generaciones*	*(θ)*	*Años*	*Generaciones*
D1S305	45.0	0.024	1446	48	0.023	1510	50
D1S2140	39.4	0.022	112	4	0.0		
D1S2777	19.8	0.011	168	6	0.0		
D1S2721	55.0	0.030	104	3	0.0		
D1S2624	67.2	0.037	601	20	0.025	895	30

A

No. de crom.	D1S2140	D1S2777	(D1S2721)	D1S2624
45	4	1	3	4
18	4	1	3	2
6	4	1	3	1
1	4	1	3	3
1	4	1	3	5
1	4	1	2	4
1	4	7	3	4

B

No. de crom.	D1S2140	D1S2777	(D1S2721)	D1S2624
2	4	1	3	4
4	4	1	3	2
3	4	1	3	5
3	4	1	3	1
1	4	1	7	4
1	4	1	6	2
1	4	1	1	4
1	6	1	3	1
1	4	1	7	1
1	4	7	3	2

Figura 3.— Análisis de haplotipos para los marcadores de la región 1q21. Los cromosomas de los pacientes judíos ashkenazis (A) y españoles (B) fueron analizados para los marcadores D1S2140, D1S2777, D1S2721 y D1S2624. Las cajas encierran las partes conservadas del haplotipo.

nes. El marcador D1S305 no se incluyó porque presentaba una gran variedad de alelos y dificultaba el agrupamiento de los cromosomas.

Entre los cromosomas judíos, 45 (62 %) comparten el haplotipo para los 4 marcadores. Si se excluye el marcador D1S2624, el más alejado, entonces son 71 (97 %) los que comparten haplotipo. Entre los españoles, 12 (67 %) comparten el haplotipo para los marcadores cercanos (sin el D1S2624). Además, todos los cromosomas N370S analizados (tanto judíos como españoles) llevan el alelo "-" para el polimorfismo *HhaI* interno.

En el cuadro II se muestran las frecuencias alélicas y el análisis de desequilibrio de ligamiento para los marcadores en cromosomas portadores de la mutación N370S de origen judío ashkenazi y español y en cromosomas de individuos control. El desequilibrio de ligamiento fue estimado mediante el parámetro δ [$\delta = (p_D - p_N)/(1 - p_N)$], donde p_D es la frecuencia del alelo asociado con la enfermedad en cromosomas con la mutación y p_N es la frecuencia del mismo alelo en cromosomas de individuos sanos (15). La significación estadística fue medida mediante la prueba de $\chi 2$. En el caso de los judíos ashkenazis, todos los marcadores estaban en un fuerte DL con la mutación N370S ($P<0,001$), excepto el marcador D1S305, para el que el grado de significación era menor ($P<0,05$). En cuanto a los españoles, sólo los marcadores centrales estaban en claro DL con la mutación. Los valores elevados de δ corresponden en las dos poblaciones a los marcadores que presentan menor distancia (θ) al gen, confirmando así los datos del mapaje. El DL se confirmó usando el coeficiente $D' = D/D_{max}$ (16) y el test del cociente de probabilidades (*likelihood ratio test*, ref. 17). El hecho de que la mutación N370S esté en desequilibrio de ligamiento con los mismos alelos de los marcadores cercanos en ambas poblaciones, es decir, que se encuentre en el contexto de un haplotipo similar en judíos ashkenazis y en españoles, demuestra que el origen de la mutación es único.

Para determinar la fecha en la que se produjo la mutación en la población judía ashkenazi (población para la que teníamos más información) utilizamos la fórmula de Risch y col. (15):

$$g = \frac{\log(\delta)}{\log(1-\theta)}$$

donde g es el número de generaciones, δ es el parámetro utilizado para valorar el DL (ver más arriba) y θ es la fracción de recombinación. Hay que indicar que esta fórmula es una corrección de la mencionada en Risch y col. (15) ya que, en ese trabajo, la fórmula estaba equivocada. La estima de la edad de la mutación se hace utilizando la distancia calculada entre el gen y marcadores flanqueantes. En nuestro caso, utilizamos el marcador D1S2624 y la distancia calculada por recombinación meiótica, ya que consideramos que es la más fiable. Aplicando la fórmula anterior a un valor de $\delta = 0.47$ y una $\theta = 0,025$, nos da 30 generaciones

CUADRO II
ANÁLISIS DE HAPLOTIPOS Y DE DESEQUILIBRIO DE LIGAMIENTO EN CROMOSOMAS PORTADORES DE LA MUTACIÓN N370S DE PACIENTES JUDÍOS ASHKENAZIS Y ESPAÑOLES

		Cromosomas de pacientes judíos ashkenazis				*Cromosomas de pacientes españoles*			
Marcador	*Alelo*	*N370S*	*Controles*	χ^2	δ	*N370S*	*Controles*	χ^2	δ
D1S305	1	58.6 (41/70)	40.0 (32/80)	5.2 ($p<0.05$)	0.31	47.4 (9/19)	23.2 (13/56)	4.0 ($p<0.05$)	0.31
D1S2140	4	95.6 (86/90)	47.5 (38/80)	49.6 ($p<0.001$)	0.92	90.0 (18/20)	30.4 (17/56)	21.1 ($p<0.001$)	0.86
D1S2777	1	97.8 (89/91)	63.8 (51/80)	33.3 ($p<0.001$)	0.94	90.0 (18/20)	57.1 (32/56)	7.1 ($p<0.01$)	0.77
D1S2721	3	93.6 (88/94)	33.8 (27/80)	69.1 ($p<0.001$)	0.90	70.0 (14/20)	23.1 (12/52)	13.8 ($p<0.001$)	0.61
D1S2624	4	57.8 (52/90)	20.0 (16/80)	25.2 ($p<0.001$)	0.47	20.0 (4/20)	17.9 (10/56)	0.05 (NS)	0.03

(ver cuadro I). Si consideramos 30 años por generación como sugieren Tremblay y Vezina (18), la edad de la mutación sería de aproximadamente unos 900 años. Colombo (19), además de indicar la corrección en la fórmula de Risch et al. (15) antes mencionada, hace unas pequeñas correcciones sobre la fórmula para hallar el número de generaciones y, utilizando nuestros datos y un valor de 25 años por generación, llega a un resultado similar de unos 900 años. De todas formas, entendemos que no existen herramientas para llegar a un resultado más ajustado por lo que sólo se puede concluir que la edad de la mutación N370S es cercana al milenio.

Existen diversas enfermedades que son particularmente prevalentes entre los judíos ashkenazis. Varios estudios han determinado las edades de las mutaciones causantes de dichas enfermedaes. Así, mientras que la de la distonia idiopática fue datada hace unos 300 años (15), a la mutación causante de la deficiencia en factor XI se le asignó una edad superior a los 2000 años (20). La edad de la mutación N370S responsable de la enfermedad de Gaucher es intermedia entre las dos anteriores.

Comparando los datos de desequilibrio de ligamiento entre las poblaciones judías y españolas (cuadro II) se puede observar que el DL es mayor en los judíos ashkenazis. Dado que valores menores de DL sugieren un mayor número de generaciones (21), nuestros datos implicarían que la mutación ocurrió en una población europea no judía (de la que derivaría la población española) y habría pasado luego a la población judía. Resultados obtenidos con posterioridad a nuestro trabajo en otras poblaciones europeas (22) confirman esta hipótesis. La edad calculada aquí se refiere entonces a la aparición de la mutación en la población judía. El hecho de que esto haya ocurrido hace unos 900 años, sitúa a este evento con posterioridad a la división entre judíos ashkenazis y sefardíes, lo que es coherente con la ausencia de la mutación N370S en estos últimos. Por lo tanto, a pesar de que estos datos deberán confirmarse en futuros estudios con una muestra más amplia, la idea que se desprende de nuestro estudio es que la mutación N370S es una mutación antigua en la población europea que pasó a los judíos ashkenazis (y no a los sefardíes) hace unos 900 años, expandiéndose luego en este grupo étnico. Las razones por las que se produjo este aumento de prevalencia (similar al de otras mutaciones, causantes de otras enfermedades) no están claras. Se proponen diferentes teorías tales como la ventaja selectiva de los heterozigotos o la deriva genética, pero no existen pruebas concluyentes para ninguna de ellas. En cuanto a la fecha del origen de la mutación en la población europea no judía, no disponemos de datos suficientes para responder esa cuestión. Aplicando la misma estrategia descrita más arriba para la población judía ashkenazi, llegaríamos a un resultado de unos 1500 años (utilizando el marcador D1S305, ya que es el único de los que no están a distancia 0 del gen que da un valor significativo de DL, aunque el nivel de significatividad es muy bajo). Sin embargo, la muestra es demasiado pequeña como para obtener una respuesta fiable.

REFERENCIAS

1. Grabowski GA. Gaucher Disease - Enzymology, Genetics, and Treatment. In: Harris H, Hirschhorn K, ed. Advances in Human Genetics, 21. 233 Spring St, New York, NY 10013: Plenum Press Div Plenum Publishing Corp, 1993: 377-441.
2. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, ed. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease 7th Ed. New York: 1995: 2641-2669.
3. Beutler E, Gelbart T, Kuhl W, Zimran A, West C. Mutations in Jewish patients with Gaucher disease. Blood 1992;79:1662-1666.
4. Beutler E, Nguyen NJ, Henneberger MW, Smolec JM, Mcpherson RA, West C, Gelbart T. Gaucher Disease - Gene Frequencies in the Ashkenazi Jewish Population. Am J Hum Genet 1993;52:85-88.
5. Beutler E, West C, Gelbart T. Polymorphisms in the human glucocerebrosidase gene. Genomics 1992;12:795-800.
6. Cormand B, Vilageliu L, Burguera JM, Balcells S, Gonzalez-Duarte R, Grinberg D, Chabás A. Gaucher disease in Spanish patients: Analysis of eight mutations. Hum Mutat 1995;5:303-309.
7. Cormand B, Grinberg D, Gort L, Chabás A, Vilageliu L. Molecular analysis and clinical findings in the Spanish Gaucher disease population: putative haplotype of the N370S ancestral chromosome. Hum Mutat 1998;11:295-305.
8. Cormand B, Montfort M, Chabás A, Vilageliu L, Grinberg D. Genetic fine localization of the beta glucocerebrosidase (GBA) and prosaposin (PSAP) genes: implications for gaucher disease. Hum Genet 1997;100:75-79.
9. Rodríguez-Marí A, Diaz-Font A, Chabás A, Pastores GM, Grinberg D, Vilageliu L. New insights into the origin of the Gaucher disease-causing mutation N370S: Extended haplotype analysis using the 5GC3.2, 5470 G/A, and ITG6.2 polymorphisms. Blood Cells Mol Dis 2001;27:950-959.
10. Cormand B, Harboe TL, Gort L, Campoy C, Blanco M, Chamoles N, Chabás A, Vilageliu L, Grinberg D. Mutation analysis of Gaucher disease patients from Argentina: High prevalence of the RecNciI mutation. Am J Med Genet 1998;80:343-351.
11. Díaz A, Montfort M, Cormand B, Zeng BJ, Pastores GM, Chabás A, Vilageliu L, Grinberg D. Gaucher disease: The N370S mutation in Ashkenazi Jewish and Spanish patients has a common origin and arose several thousand years ago. Am J Hum Genet 1999;64:1233-1238.
12. Díaz A, Montfort M, Cormand B, Zeng BJ, Pastores GM, Chabás A, Vilageliu L, Grinberg D. On the age of the most prevalent Gaucher disease-causing mutation, N370S. Am J Hum Genet 2000;66:2014-2015.
13. Cox DR, Burmeister M, Price ER, Kim S, Myers RM. Radiation hybrid mapping: a somatic cell genetic method for constructing high-resolution maps of mammalian chromosomes. Science 1990;250:245-250.
14. Moisio AL, Sistonen P, Weissenbach J, de lCA, Peltomaki P. Age and origin of two common MLH1 mutations predisposing to hereditary colon cancer. Am J Hum Genet 1996;59:1243-51.
15. Risch N, Deleon D, Ozelius L, Kramer P, Almasy L, Singer B, Fahn S, Breakefield X, Bressman S. Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population. Nat Genet 1995;9:152-159.
16. Lewontin RC. On Measures of Gametic Disequilibrium. Genetics 1988;120:849-852.
17. Terwilliger JD. A powerful likelihood method for the analysis of linkage disequilibrium between trait loci and one or more polymorphic marker loci. Am J Hum Genet 1995;56:777-787.
18. Tremblay M, Vezina H. New estimates of intergenerational time intervals for the calculation of age and origin of mutations. Am J Hum Genet 2000;66:651-658.
19. Colombo R. Age estimate of the N370S mutation causing Gaucher disease in Ashkenazi Jews and european populations: a reappraisal of haplotype data. Am J Hum Genet 2000;66:692-697.
20. Peretz H, Mulai A, Usher S, Zivelin A, Segal A, Weisman Z, Mittelman M, Lupo H, Lanir N, Brenner B, Shpilberg O, Seligsohn U. The two common mutations causing factor XI deficiency in Jews stem from distinct founders: one of ancient Middle Eastern origin and another of more recent European origin. Blood 1997;90:2654-2659.

21. Jorde LB. Linkage disequilibrium as a gene-mapping tool [editorial; comment]. Am J Hum Genet 1995;56:11-14.
22. Díaz GA, Gelb BD, Risch N, Nygaard TG, Frisch A, Cohen IJ, Miranda CS, Amaral O, Maire I, Poenaru L, Caillaud C, Weizberg M, Mistry P, Desnick RJ. Gaucher disease: The origins of the Ashkenazi Jewish N370S and 84GG acid beta-glucosidase mutations. Am J Hum Genet 2000;66:1821-1832.

Epidemiología de la enfermedad de Gaucher en España

P. GIRALDO, A. CHABÁS, J.I. PÉREZ CALVO

INTRODUCCIÓN

La aplicación de la epidemiología como disciplina observacional ayuda a definir el perfil de las enfermedades en las poblaciones (1), en el caso de la enfermedad de Gaucher (EG), como enfermedad hereditaria los estudios epidemiológicos tienen unas características diferenciadas. Durante la última década, y utilizando metodología de investigación aplicada a la epidemiología clínica en la EG, hemos adquirido el conocimiento de cómo están distribuidas las características demográficas, clínicas y genéticas de la enfermedad entre la población española. Asimismo hemos tenido la oportunidad de realizar el seguimiento, cuantificar los marcadores de respuesta y observar las modificaciones producidas en la historia natural de la enfermedad por el tratamiento enzimático sustitutivo. Todo ello ha contribuido a obtener información utilizable para la mejora de la salud, consiguiendo alcanzar algunos de los objetivos que se planteaban al diseñar la investigación epidemiológica.

CUADRO I
OBJETIVOS GENERALES DE LA EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

- Generar conocimientos teóricos y prácticos sobre la historia natural de la enfermedad.
- Planificar la actividad sanitaria adecuada a la demanda y contribuir a la equidad en la distribución de recursos.
- Adquirir información que permita la elaboración de protocolos y guías de actuación en la práctica clínica.
- Proporcionar e impartir conocimientos para la formación del personal sanitarioy de la población general.

En plena expansión de una nueva herramienta, la Epidemiología Genética, la EG sirve de modelo multidisciplinar de actuación, en el que se contemplan diversas facetas y posibles preguntas de investigación: como es la distribución del tipo de mutación según las etnias; en esta línea se están realizando estudios de desequilibrio de ligamiento entre los alelos de microsatélites cercanos al gen de la GBA que permiten conocer la antigüedad de la mutación N370S, y establecer relación con el conocimiento histórico sobre la EG y su distribución entre la población así como la influencia de los asentamientos y migraciones de la población judía en Europa y América (Origen de la mutación N370S, pág. 29). Otro aspecto importante es el

relacionado con la cuantificación de la actividad enzimática residual, variable según el tipo de mutación y con influencia sobre las manifestaciones clínicas de la enfermedad, aspectos sobre los que los estudios de mutagénesis dirigida están aportando información valiosa. Por último, el conocimiento del genoma humano y los avances en biotecnología están permitiendo investigar en la identificación de otros genes que pueden influir y marcar diferencias de expresión fenotípica de la enfermedad en pacientes con el mismo genotipo, aspectos que hasta el momento son inexplicables (Los microarrays, pág. 169).

La confluencia de todas estas facetas cohesionadas por la aplicación del método epidemiológico permite definir un espectro más completo de la EG en España.

INTERÉS DE LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Para la aplicación de estrategias de prevención, control y toma de decisiones en cualquier enfermedad, es necesario disponer de sistemas de información que permitan realizar un análisis de la situación, identificar los grupos y áreas de riesgo y además, una vez instauradas las medidas, que permitan la evaluación de los programas que se han puesto en marcha.

En la Epidemiología, al igual que en cualquier área de la Medicina, las intervenciones deben estar basadas en la evidencia, en el ámbito clínico la evidencia se aplica de forma individual, y en salud pública se aplica en el ámbito poblacional.

Las ventajas de los estudios epidemiológicos clínicos se fundamentan en los siguientes aspectos:

- Permiten conocer el número de personas que padecen la enfermedad en una población determinada.
- Proporcionan los datos para calcular la frecuencia relativa de la enfermedad en esa población.
- Posibilitan la optimización de recursos y prestaciones sanitarias, adecuándolos a las necesidades y características poblacionales.

Sin embargo los estudios epidemiológicos se enfrentan a ciertas dificultades como son la codificación y obtención de datos a partir de registros diagnósticos, archivos de historias clínicas y exámenes histológicos, certificados de defunción. Estas dificultades limitan la calidad de la información y requieren de estrategias para contrastar los datos y obtener una información fidedigna de la mejor calidad posible.

UTILIDAD DE LOS REGISTROS

Uno de los instrumentos fundamentales en los estudios epidemiológicos son los registros, se puede definir “registro” como el proceso de recogida sistemática y continua de información sobre los casos que aparecen en un ámbito determina-

do. Dependiendo del ámbito a que se refiera los registros son hospitalarios si los datos se obtienen de las fuentes de información del hospital y los registros de base poblacional cuyo objetivo fundamental es medir la incidencia del evento en una población determinada y definida. Las fuentes de información son de diferente procedencia, estadísticas de mortalidad, registros de prestaciones sanitarias, servicios de dispensación de medicamentos especiales, registros de prestaciones socio-económicas. Para que toda la información sea consistente se requieren recursos metodológicos que permitan evitar las deficiencias en la recogida de datos y controlar los sesgos.

En el estudio de las enfermedades de baja frecuencia o enfermedades raras, los registros adquieren especial relevancia, ya que proporciona una herramienta que ofrece grandes ventajas como fuente de recopilación de datos demográficos, clínicos, genéticos y de respuesta a tratamiento lo que permite acumular experiencia colectiva y elaborar guías de práctica clínica útiles para aquellos médicos que se enfrentan con un único paciente o que carecen de experiencia en el tratamiento, seguimiento y evolución de la enfermedad.

HISTORIA DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ENFERMEDAD DE GAUCHER

Aunque la EG se describe por primera vez en 1882, no es hasta el siglo XX en la década de los 70 que se desarrollan y aplican los métodos de diagnóstico enzimático para determinar la actividad de la enzima β-glucocerebrosidasa, responsable de catalizar la hidrólisis intracelular de glucocerebrósidos; la técnica de determinación de la actividad en leucocitos y fibroblastos fue rápidamente introducida en España por A. Chabás que desde el Instituto de Bioquímica Clínica en Barcelona realizó los primeros diagnósticos en España publicando los resultados de los estudios enzimáticos y genéticos en pacientes con EG (2,3), sobre todo en niños con enfermedad tipo II y III(4), como pionera en el estudio de la EG en España inició una base con algunos datos demográficos y clínicos, trabajo inicial precursor de lo que después sería el Registro Español de EG.

El Registro Español de Enfermedad de Gaucher se creó en 1993 apoyado por la Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG). Desde entonces se depositan en él los datos demográficos, enzimáticos y genéticos, clínicos, analíticos (hemograma, perfil lipídico, perfil férrico, enzimas hepáticos, actividad quitotriosidasa) y de imagen de los pacientes diagnosticados anualmente en España, así como los datos evolutivos tanto de los que están en tratamiento enzimático sustitutivo, como de los no tratados (5). El registro cumple la normativa legal vigente en relación a la ética, confidencialidad y almacenamiento de datos informáticos. En los últimos meses se han producido dos avances importantes para la mejora de la calidad del REEG que han sido la remodelación de su diseño aplicando una metodología e-clinical®, y se ha

efectuado un cruce de la información con los datos recogidos por A. Chabás unificando así la información en el REEG con los datos de los pacientes recopilados por A. Chabás. Los resultados se presentan a continuación.

DATOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ENFERMEDAD DE GAUCHER (REEG)

A 30 de junio de 2003 había incluidos en el REEG 258 pacientes diagnosticados de EG, la relación varón/mujer era 128/130. La mayoría de los pacientes corresponden al tipo 1: 240 (93,4%) la edad media al diagnóstico en este tipo era de 25,72±SD 18,89 años. A pesar de tratarse de una enfermedad hereditaria es un hecho, y debido en parte a la variabilidad en la expresión clínica de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, que el diagnóstico en el 74% de los casos se realiza en la edad adulta. Incluso en el 10% de los pacientes el diagnóstico se ha realizado por encima de los 50 años. Por el contrario las formas neuronopáticas de la enfermedad (tipos 2 y 3) se diagnostican siempre en los primeros años de la vida. La edad media al diagnóstico de los 18 pacientes de tipo 2 y 3 incluidos en el REEG era de 3,07±SD 3,38 años

Cada año la incorporación de nuevos casos al REEG tiene una media de 20 nuevos pacientes con EG (figura 1). El trabajo realizado ha sido posible gracias a la colaboración de los médicos españoles responsables de los pacientes, que en su gran mayoría han participado en la recolección de los datos y al consentimiento informado de los propios pacientes, que en todo momento han manifestado su interés en participar. Ver apéndice.

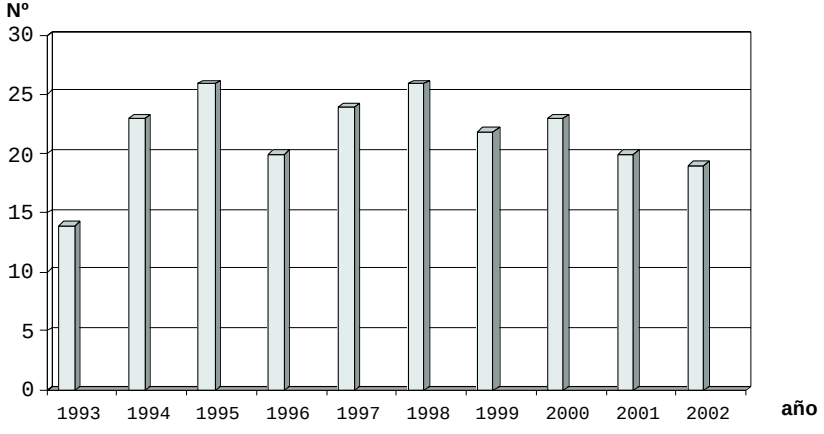


Figura 1.— Incorporación anual de casos al REEG.

CUADRO II
DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER, SEGÚN CCAA

Comunidad Autónoma	*Nº*	*Tipo 1*	*Tipos 2 y 3*	*Población de referencia*
Andalucía	55	51	4	7.236.459
Aragón	17	17	0	1.183.234
Asturias	7	7	0	1.081.834
Baleares	0	0	0	796.483
Canarias	7	7	0	1.630.015
Cantabria	2	2	0	527.137
Castilla-La Mancha	4	4	0	1.716.152
Castilla-León	20	20	0	2.484.603
Cataluña	38	35	3	6.147.610
Extremadura	12	12	0	1.069.419
Galicia	14	14	0	2.724.544
La Rioja	4	4	0	263.644
Madrid	25	23	2	5.091.336
Murcia	6	6	0	1.115.068
Navarra	1	1	0	530.819
País Vasco	7	7	0	2.098.628
Valencia	39	30	9	4.023.441
Total	258	240	18	39.730.426

La distribución de los casos por las distintas comunidades autónomas viene reflejada en el cuadro II. La distribución de los pacientes es homogénea en relación a los datos poblacionales en todas las comunidades autónomas, destacando la ausencia de datos en la Comunidad Balear y la presencia predominante de los tipos 2 y 3 en las CCAA del área mediterránea.

La expresión clínica de los pacientes de tipo 1 se debe mayoritariamente a la presencia de visceromegalias (89%) y en el 63% se documenta algún grado de enfermedad ósea, estos datos son similares a los referidos en el Registro Internacional de EG, que recoge datos de 1028 pacientes pertenecientes a 25 países de América, Europa e Israel (6).

El 19% de los pacientes se encontraban asintomáticos realizándose el diagnóstico de forma casual al realizar el estudio familiar. En el 23% de los pacientes se había realizado esplenectomía previa y un 18% había sido sometido a cirugía ortopédica.

El grado de enfermedad ósea se ha clasificado en 4 apartados (cuadro III) (7). La distribución de pacientes está proporcionada entre el grado 1 y grado 3, solamente el 7,5% refería crisis óseas, quizá este sea un dato mal recogido puesto que las crisis óseas son predominantes en la época infantil y a veces son difíciles de catalogar.

CUADRO III
GRADO DE ENFERMEDAD ÓSEA

• 0: asintomático (clínica/radiológica)	37,7 %
• 1: dolor difuso moderado.....	27,4%
• 2: crisis óseas	7,5%
• 3: fracturas/NAV	27,4%

Las citopenias están presentes en la mayoría de los pacientes, en el momento del diagnóstico el 62,3 % presentaba anemia y/o trombocitopenia. Los valores medios de hemoglobina y los restantes parámetros analíticos al diagnóstico se representan en el cuadro IV. Los valores medios de hemoglobina y número de plaquetas son similares a los que se refieren en el Registro Internacional (6).

El cálculo del índice pronóstico (8) ofrece una media de 8,05±SD3,56 para los pacientes con EG tipo 1.

La presencia de enfermedad ósea es una de las manifestaciones clínicas más limitante para el paciente con EG tipo 1. Hay una gran variabilidad en la expresión y su presencia no se correlaciona aparentemente con el genotipo ni con la actividad enzimática residual. En un intento de identificar los factores que pudieran influir en la afectación ósea, hemos realizado un análisis multivariante encontrando significación para las variables sexo femenino (p=.057), esplenectomía previa (p=.043), Indice pronóstico superior a 7 (p=.001). Todos los pacientes con enfermedad ósea, están en tratamiento enzimático sustitutivo (figura 2).

Genotipo: La frecuencia de las mutaciones en el gen GBA en 168 pacientes no relacionados se expresa en el cuadro V. El espectro de mutaciones en los enfermos españoles es muy amplio y se han identificado más de 40 muta-

CUADRO IV
PARÁMETROS ANALÍTICOS AL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1

Variable	*media ± DE*	*extremos*
Hemoglobina g/dL	11,4 ± 2,0	6 - 15,7
Leucocitos × 10^9/L	6,3 ± 3,7	1,6 - 18,7
Plaquetas × 10^9/L	110,5 ± 18,2	4,0 - 410
GOT(UI/L)	37,7 ± 17,8	13 - 100
GPT(UI/L)	29,3 ± 20,0	4 - 142
GBA actividad(nM/gp.h)	0,91 ± 0,33	0,1 - 1,6
Fosfatasa ácida	22,6 ± 13,7	5,7 - 66
Actividad QT(nM/mL.h)	13.991 ± 12.647	0 - 57.466
Colesterol mg/L	133,2 ± 35,5	58 - 269
Trigliceridos mg/L	126,0 ± 92,3	32 - 770
HDL-colesterol mg/L	24,9 ± 7,9	10 - 57

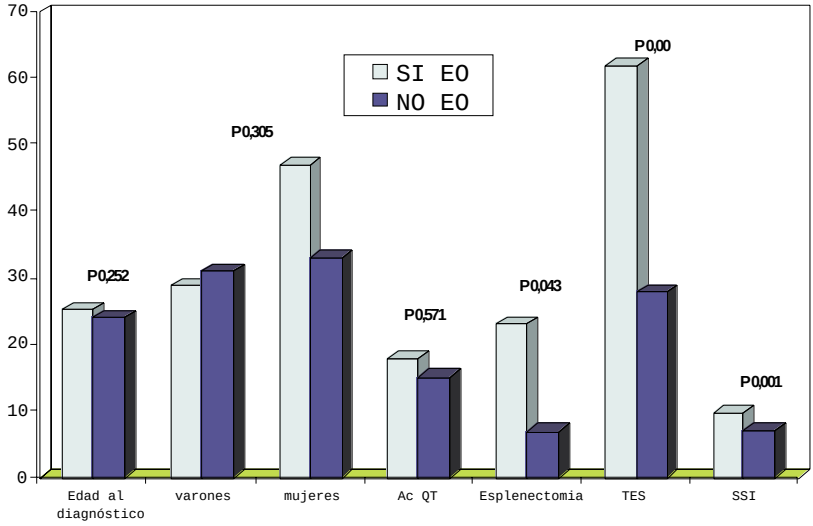


Figura 2.— Factores predictores relacionados con la afectación ósea (EO) en la enfermedad de Gaucher tipo 1.

ciones distintas, un tercio de las cuales se han descrito por primera vez en esta población (9). La mutación más frecuente es N370S, 47,02 % del total de alelos, seguida de L444P 19,64 %. El genotipo más frecuente es el N370S/ L444P. Los otros genotipos representan el 63,0 % del total (figura 3). En este momento están identificadas el 93% de las mutaciones de los pacientes españoles con enfermedad de Gaucher.

Comparando la distribución de los genotipos con la prevalencia de las mutaciones en Portugal, la distribución es muy similar a la registrada allí (10). La mutación N370S es la más frecuente, siendo en el 23% de los pacientes homocigotos para N370S y en el 19% heterocigotos para N370S-L444P y estas proporciones nos diferencian del resto de las poblaciones no judías. El perfil de distribución de las mutaciones sería intermedio entre el que se encuentra en los judíos de origen Ashkenazi y la población no judía (9, 11).

Los diferentes tipos y subtipos de EG se explican parcialmente por la amplia heterogeneidad del defecto en el gen. Se han descrito más de 200 mutaciones diferentes en el locus del gen de la glucocerebrosidasa, proponiéndose establecer correlación fenotipo-genotipo, sin embargo no existe consenso excepto para los pacientes con al menos un alelo N370S lo que aparentemente garantiza protección para afectación neurológica. La variabilidad fenotípica se produce en cada variante, a menudo entre los individuos procedentes de la misma familia sin existir correlación en las alteraciones bioquímicas o en las anomalías genéticas y el curso clínico de la enfermedad.

CUADRO V
ANÁLISIS DE MUTACIONES EN EL GEN GBA EN 168
PACIENTES ESPAÑOLES NO RELACIONADOS

Alelo defectuoso	*Nº*	*%*
N370S	158	47,02
L444P	66	19,64
Del55	10	3,0
G377S	8	2,38
D409H	5	1,48
Cambio aa	33	9,82
Del/ins	7	2,08
Rec	4	2
Parada	4	2
Otros	18	5,46
No identificados	23	6,84

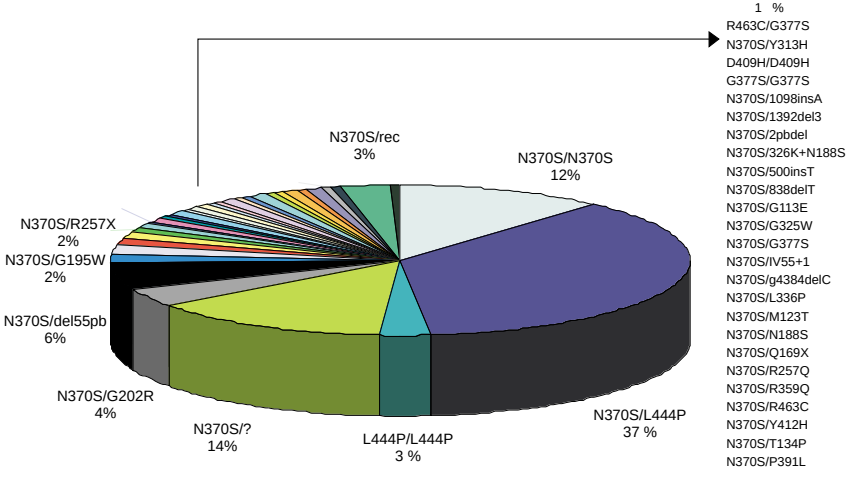


Figura 3.— Distribución de genotipos en EG tipo 1.

La correlación entre datos clínicos y biológicos y el genotipo en la cohorte de pacientes españoles con EG se refleja en el cuadro VI, los pacientes con genotipo N370S/N370S tenían manifestaciones clínicas más leves que los pacientes con otros genotipos. La edad al diagnóstico era más avanzada en los pacientes N370S/N370S y este dato era significativo al compararlo con la edad al diagnóstico de los pacientes con otros genotipos ($p<.0002$). A pesar de la ausencia de significación estadística para visceromegalias, citopenias o afectación esquelética, el

CUADRO VI
RELACIÓN GENOTIPO/FENOTIPO EN EG TIPO 1

Genotipo	*N370S/N370S*	*N370S/L444P*	*N370S/?*	*Otros*
Número	10	46	40	37
Sexo(V/M)	3/7	19/27	18/22	18/19
*Edad al Dx(a)	37,8	24,9	25,2	19,5
Hepatomegalia	0	21,9	10,7	30,4
Esplenomegalia	0	15,6	3,4	12,5
Enfermedad ósea	0	27,3	33,3	24,0
Disfunción hepática	50	62,5	74,2	58,3
Citopenias	0	18,2	12,9	12,5
Esplenectomía	0	25,7	22,6	28,6
**SSI	7 ± 3,5	9,7 ± 3,4	11 ± 5,1	12,8 ± 6,9

* N370S/N370S vs otros p<.0002; ** N370S/N370S vs otros p<.0455

índice de gravedad de los pacientes con genotipo N370S/N370S era significativamente menor cuando lo comparamos con el de otros genotipos (p<.0455).

El análisis de los datos de los 15 pacientes diagnosticados de enfermedad de Gaucher tipos 2 y 3, por presencia de síntomas neurológicos no atribuibles a otras causas, ofrece las siguientes características: 11 varones y 7 mujeres, la edad media al diagnóstico era 3,07 años (extremos 0-17), en todos los pacientes se detectaba esplenomegalia en el momento del diagnóstico y dos de tipo 3 habían sido sometidos a esplenectomía. En el 75% de ellos existían manifestaciones de enfermedad ósea y la aplicación del índice de gravedad de Zimran proporcionaba una puntuación al grupo de 18,50±10,66. Las mutaciones detectadas se reflejan en el cuadro VII. Todos los pacientes tipo 3 vivos (5) están en tratamiento enzimático sustitutivo.

TRATAMIENTO

La introducción del tratamiento enzimático sustitutivo (TES) para los pacientes afectos de EG, en la década de los 90 ha permitido mejorar la calidad de vida y el pronóstico a medio plazo de estos pacientes. Tanto la enzima inicial obtenida y purificada a partir de placentas humanas (alglucerasa), como la sintetizada por ingeniería recombinante (imiglucerasa), administradas periódicamente a los pacientes afectos de EG, permite disminuir los depósitos viscerales y óseos del material glucolipídico y además evita que se produzca nuevo acúmulo. Actualmente la eficacia del TES está demostrada ofreciendo a los pacientes afectos de EG la posibilidad de mejorar la calidad de vida en los sintomáticos y evitar la aparición de complicaciones derivadas del acúmulo, sin embargo las variaciones interindividuales de la enfermedad, el elevado coste del fármaco

CUADRO VII
ANÁLISIS DE LAS MUTACIONES EN EL GEN GBA
EN 15 PACIENTES CON EG TIPO 2 Y 3

Alelo defectuoso	*%*
L444P	30,0
D409H	16,6
P266L	6,6
R120W	6,6
N392I	3,3
G389E	3,3
S364R	3,3
Del55pb	3,3
G195E	3,3
Desconocido	23,7

* N370S/N370X vs otros $p < 0,0002$; ** N370X/N370S vs otros $p < 0,0455$.

y su administración IV, en principio de por vida, contribuyen a mantener diversos puntos de vista y discusiones en torno a cuál es el momento idóneo para iniciar el TES, cuál es la dosis más adecuada y con qué frecuencia debe procederse a su administración.

En España se aplicó por primera vez el TES en junio de 1993 a pacientes afectos de EG tipo 1. En la actualidad más del 70% de los pacientes diagnosticados están recibiendo TES. El tratamiento es bien tolerado, apenas produce efectos secundarios y resulta muy eficaz. La respuesta se produce entre los 6 meses y el año de TES, obteniéndose la mejor respuesta a los 5 años del inicio del TES. El 19% de los pacientes presenta una enfermedad estable que no requiere TES, pero debe hacerse un seguimiento periódico con especial atención a los indicadores de progresión de la enfermedad al objeto de evitar la aparición de complicaciones irreversibles.

INDICADORES DE RESPUESTA AL TES

La recuperación de la concentración de hemoglobina, la normalización de la cifra plaquetaria, la reducción del volumen hepático y esplénico son los parámetros más sensibles en la valoración de la respuesta al TES, sin embargo existen otros indicadores cuantificables que pueden ser muy útiles.

En la actualidad 61 pacientes afectos de EG tipo1 llevan más de 5 años en TES continuado, en el 85% de ellos se ha obtenido una respuesta estable consiguiendo normalizar la concentración de hemoglobina, una cifra plaquetaria superior a 100 $\times 10^9$/L, reducción superior al 50% en el tamaño hepático y esplénico inicial, estos datos son similares a los referidos en el Registro Internacional de EG (6).

La actividad de la enzima quitotriosidasa como marcador de enfermedad es importante en la EG, (Alteraciones bioquímicas, pág. 151). Hay que tener en cuenta para la valoración de la actividad quitotriosidasa (QT), la situación de portador o no de una mutación en el gen de esta enzima. Se estima que el 10% de la población carece de actividad QT y que existen diferencias cuantitativas significativas entre los portadores de un alelo defectuoso y los que tienen los dos alelos expresados, por tanto la actividad quitotriosidasa necesariamente debe referirse a los valores pre-TES. Con el TES el descenso más importante suele producirse alrededor del año del inicio del tratamiento para mantener después una actividad QT estabilizada, como indicador de enfermedad controlada, en la cual hay un equilibrio entre acúmulo y aclaramiento en los depósitos, solamente en este momento se puede plantear una reducción de dosis de TES (12).

Mientras este equilibrio existe, se puede ir descendiendo la dosis lentamente y si hay alguna variación en la actividad revisar nuevamente la situación clínica para determinar si se produce aumento en el tamaño visceral, reaparición de citopenias o alguna sintomatología asociada. Los pacientes en TES a dosis inferiores a 60 U/Kg comparados con los que reciben 60 o más U/Kg, tienen una reducción más lenta en la actividad QT.

Los pacientes que no reciben TES, igualmente deben ser sometidos a determinaciones periódicas de actividad QT para controlar que la actividad permanece estable o sufre modificaciones.

Otro indicador importante de respuesta al TES, lo constituye la valoración de la calidad de vida. Los pacientes con EG son portadores de una enfermedad crónica en la cual la aplicación de un cuestionario genérico, validado en castellano cómo el SF-36 permite obtener datos del perfil de salud, comparables con los de la población general española. Los pacientes con EG tienen unos valores inferiores a los de la población general en todos los ítems referidos a función física, rol físico, dolor, salud general, vitalidad, función social y rol social; en relación a la salud mental no hay diferencias con respecto a población general.

Considerando los pacientes con afectación ósea, la aplicación del cuestionario SF-36 muestra unos valores en los ítems referidos a función física, rol físico y dolor significativamente inferiores a los de la población general y al grupo de los pacientes sin enfermedad ósea (ver capítulo calidad de vida)

De la experiencia acumulada en estos 10 años de vida del REEG por el Grupo de Trabajo de EG, junto con el análisis de los datos obtenidos del Registro Internacional de Enfermedad de Gaucher y las experiencias publicadas de los grupos europeos y americanos en diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher, se ha elaborado una guía clínica de actuación en el diagnóstico y seguimiento de la EG que se incluye como apéndice al final del libro.

Agradecimientos

A todos los médicos que colaboran en el funcionamiento del REEG y cuyos nombres figuran en el Apéndice; a la Dra. Laura Gort (Instituto Bioquímica Clínica) por su contribución al análisis genético.

A las ayudas recibidas para que el trabajo de mantenimiento y funcionalidad del REEG sea posible: FEETEG, FIS 97/0527, PCM 1094, FIS 00/0546, REDEMETH.

REFERENCIAS

1. Vinais P. Causality in epidemiology. Soz Praventivmed. 2003; 48: 80-87.
2. Cormand B, Vilageliu L, Burguera JM, Balcells S, Gonzalez-Duarte R, Grinberg D, Chabás A. Gaucher disease in Spanish patients: Analysis of eight mutations. Hum Mutat 1995; 5: 303-309.
3. Chabás A, Cormand B, Grinberg D, Burguera JM, Balcells S, Merino JL et al. Unusual expression of Gaucher´s disease: Cardiovascular calcifications in three sibs homozygous for the D409H mutation. J Med Genet 1995; 32:740-742.
4. Chabás A, Cormand B, Balcells S, González-Duarte R, Casanova C, Colomer J et al. Neuronopathic and non-neuronopathic presentation of Gaucher disease in patients with the third most common mutation (D409H)in Spain. J Inher Metab Dis 1996; 19:798-800.
5. Giraldo P, Pocoví M, Pérez-Calvo JI, Rubio-Félix D, Giralt M. Report of Spanish Gaucher's Registry. Clinical, and genetics characteristics. Haematologica 2000; 85: 792-799.
6. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P 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; 113:112-119.
7. Roca M, Mota J, Giraldo P, Pérez Calvo J, Gómez Pereda R, Giralt M. La resonancia magnética en el diagnóstico de extensión y de las complicaciones óseas de la enfermedad de Gaucher tipo 1. Rev Clin Española 1997.
8. Zimran A, Sorge J, Gross E, Kubitz M, West C, Beutler E. Prediction of severity of Gaucher disease by identification of mutations at the DNA level. Lancet 1989; 2: 349-352.
9. Cormand B, Grinberg D, Gort L, Chabás A, Vilageliu L. Molecular analysis and clinical findings in the Spanish Gaucher disease population: Putative haplotype of the N370S ancestral chromosome. Hum Mutat 1998; 11: 293-305.
10. Amaral O, Pinto E, Fortuna M, Lacerda L, Sa Miranda MC. Type 1 Gaucher disease: identification of N396T and prevalence of glucocerebrosidase mutations in the Portuguese. Hum Mutat, 1996; 8:280-281.
11. Alfonso P, Giraldo P, Pérez-calvo JI, Torralba MA, Pocovi M. Mutation prevalence among 51 unrelated Spanish patients with Gaucher's disease Blood Cells Mol Dis. 2001 27: 882-891.
12. Giraldo P, Cenarro A, Pérez-Calvo JI, Civeira F, Giralt M, Pocoví M. Genotype and plasma chitotriosidase activity in Gaucher disease Haematologica 2001; 86: 792-799.

APÉNDICE
LISTADO DE HOSPITALES PARTICIPANTES EN EL REEG

Complejo Hospitalario de Leon (León).	Dr López González.
	Dr Muñoz Rodríguez.
Complejo Hospitalario de Albacete (Albacete).	Dra Ibañez.
Complejo Hospitalario San Millán (La Rioja).	Dr Campo.
	Dr Fernández Villamayor.
Hospital 12 de Octubre (Madrid).	Dr Castellano Tartajada.
	Dr de la Serna.
	Dr Prieto.
	Dra Martín Hernández.
Hospital Basurto (Bilbao)	Dr Martinez Odriozola.

Hospital Bellvitge (Barcelona)	Dr Vidaller Palacín.
Hospital Cabueñes (Gijón).	Dr Fernández García.
Hospital Carlos Haya (Málaga).	Dra Heiniger.
Hospital Central Asturias (Oviedo).	Dra Luño.
	Dr García de Jalón.
	Dr Pilo.
Hospital Clínico Universitario (Salamanca).	DrHernández Rivas.
	DrMuriel Fuertes.
Hospital Clínico San Carlos (Madrid).	Dr Díaz-Mediavilla.
Hospital Clinico Univ. Lozano Blesa (Zaragoza).	Dr Perez Calvo.
	Dr Torralba.
Hospital Costa del Sol (Málaga).	Dra Medina.
	Dra Queipo de Llano.
Hospital de Galdakao (Bilbao).	Dr Atutxa.
Hospital del Rio Hortega (Valladolid).	Dra Romero Gomez.
Hospital Dr Peset (Valencia).	Dr Gracía Antequera.
	Dra León.
Hospital Francesc de Borja (Gandía).	Dra Ruiz Guinaldo.
Hospital General (Valencia).	Dra Tomás.
	Dr Ferriols
Hospital General Manresa (Manresa).	Dr Salinas.
Hospital General Yague (Burgos).	Dr Lorenzo González.
Hospital General Alicante (Alicante).	Dr Mut Barberá.
Hospital General Universitario (Elche).	Dr Conesa.
Hospital Jerez de la Frontera (Jerez).	Dra Romero Gallardo.
	Dr Campo.
Hospital Juan Canalejo.	
Hospital Virxe da Junqueira (A Coruña).	Dra Vale.
	Dr Basco.
Hospital La Paz (Madrid).	Dr Canales.
Hospital Marina Baixa (Villajoyosa).	Dr García Pérez.
Hospital Meixoeiro (Vigo).	Dr Lite.
Hospital Miguel Servet (Zaragoza).	Dra Giraldo.
	Dr Baldellou.
Hospital Montecelo (Pontevedra).	Dra Loyola.
	Dr Lamberti.
Hospital Motril (Motril).	Dra Gómez Morales.
Hospital Ntra.Sra. del Pino (Las Palmas).	Dr Aguiar.
Hosp. Ntra Sra Candelaria (Sta Cruz de Tenerife).	Dra Amerigó.
	Dra Rosquett.
Hospital Ntra Sra Sonsoles(Avila).	Dr Barez García.
Hospital Puerta del Mar (Cádiz).	Dra Fornell Forcadas.
	Dr Fernandez Valle.
Hospital Punta Europa (Algeciras),	Dr Zarate.
	Dr Franco.
Hospital Ramón y Cajal (Madrid).	Dr Martín Çapa.
	Dra Martinez Pardos.
	Dr Villarrubia.
Hospital S Juan de Dios (Barcelona).	Dra Toll.
Hospital Sagunto (Sagunto).	Dr García Díaz.
Hospital San Pedro Alcántara (Cáceres).	Dr Santos.
	Dr Gómez Arteta.

Hospital Sta Mª del Rosell (Murcia).	Dr Albaladejo.
Hospital Torrecárdenas (Almería).	Dr López Muñoz.
Hospital Universitario Cruces (Bilbao).	Dr Sanjurjo.
Hospital Universitario Josep Trueta (Gerona).	Dra Fernández Fidalgo.
Hospital Universitario La Fé (Valencia).	Dr Calabuig.
	Dr Dalmau.
	Dr Terol.
Hospital Univ. Marques de Valdecilla (Santander).	Dr Garijo.
Hospital Vall d'Hebrón (Barcelona).	Dr Castelló
	Dra Domínguez.
Hospital Virgen de la Luz (Cuenca).	Dr Morillas
	Dr Nieto.
Hospital Virgen del Puerto (Plasencia).	Dr Martín Nuñez
	Dr García Nazario
	Dra Fernández Galán.
Hospital Virgen del Rocío (Sevilla).	Dra Alonso.
	Dr Plaza Delgado.
Hospital Virgen Macarena (Sevilla).	Dr Figueredo.
	Dr Fabiani.
	Dra Reyes Santos.
Hospital Virgen Nieves (Granada).	Dr Aporta.
	Dr Cabrera.
	Dr Salvatierra.
Hosp. Xeral de Galicia (Santiago de Compostela).	Dr Rodriguez Lopez
	Dr López Guerra.
Hematoclin Médico SL (Madrid).	Dr Fernández Rañada
	Dr Gil Fernández.
Hospital General de Elda (Valencia).	Dr García Garay
	Dr Serrano.
Hospital Vega Baja (Orihuela).	Dr Acedo.
Hospital Universitario Puerto Real (Cádiz).	Dr Mendoza.
Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba).	Dr Fernández de la Puebla
	Dr Pérez Jiménez.
Complejo Hospitalario Park Tauli (Sabadell).	Dra Roig.
Clínica Santa Elena (Madrid).	Dr Rodríguez Paino.
Centro de Salud Castro Urdiales (Castro Urdiales).	Dr Nicanor Valle.
H. Virgen de la Victoria (Málaga).	Dr Cañete.
Hospital Arnau de Villanova (Lérida).	Dr Callao.
Hospital Clinic i Provincial (Barcelona).	Dr Vives Corrons.
Hospital del Mar (Barcelona).	Dr Pedro-Botet.
Hospital Clínico de Valencia (Valencia).	Dra Tormo.
Hospital General Universitario de Murcia (Murcia).	Dr Meseguer Frutos.
Hospital General Básico de Ronda (Ronda).	Dr Lázaro.
Hospital Gregorio Marañon (Madrid).	Dr López Herce.
Hospital Infanta Crisitina (Badajoz).	Dr Bureo.
Hospital Lluis Alcanys (Játiva).	Dr Grau.
	Dr Pastor
	Dr Real
Mutua de Tarrasa (Tarrasa).	Dr Marti Tusanes.
Hospital Palamos (Gerona).	Dr Blanco.
Hospital Rafael Mendez (Murcia).	Dr López Soler.

Hospital San Juan (Reus).	Dr Castillejo.
	Dr Ferrer Rivera.
Hospital San Rafael (Madrid).	Dr López Ibor.
Hospital San Vicente (Alicante).	Dr Fernández García.
Hospital Universitario de Canarias (La Laguna).	Dr Hernández Nieto.
Hospital Virgen de la Arritxaca (Murcia).	Dr San Mateo.
Hospital Virgen de la Concha (Zamora).	Dr Corrales.
Hospital Virgen de la Vega (Murcia).	Dr Rosique.

Clínica

Enfermedad de Gaucher tipo 1

P. GIRALDO

INTRODUCCION

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad hereditaria de acúmulo lisosomal, producida por un defecto a nivel del gen que codifica la enzima β-glucosidasa ácida, situado en el cromosoma 1 (1, 2). La consecuencia de este defecto es la imposibilidad de romper los enlaces glucosil-ceramida (figura 1), componente esencial de las membranas de las células sanguíneas. El material no degradado es acumulado por los macrófagos tisulares que están especializados en eliminar residuos celulares, y esta situación condiciona las manifestaciones clínicas fundamentales de la enfermedad (3).

Se podría decir que el macrófago es en realidad el principal protagonista de esta enfermedad, y tal vez, la complejidad funcional que desarrolla esta célula pueda ser un factor determinante en la variabilidad clínica de las manifestaciones de la enfermedad. El monocito es su predecesor celular, originario en la medula ósea, y gracias a la capacidad de emigrar a tejidos da lugar al macrófago adoptando diferentes

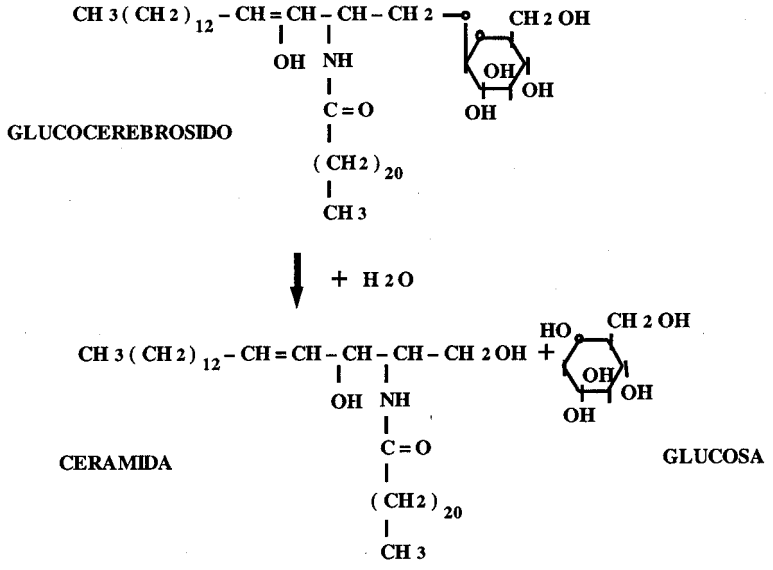


Figura 1.— Reacción catalizada por la beta-glucosidasa ácida.

caracteres morfofuncionales según su localización: tejido conectivo y piel, hígado, bazo, ganglios linfáticos, timo, medula ósea, tejido óseo, tejido linfoide asociado a mucosas de aparato respiratorio, digestivo, urinario, glándulas endocrinas, SNC y serosas (figura 2).

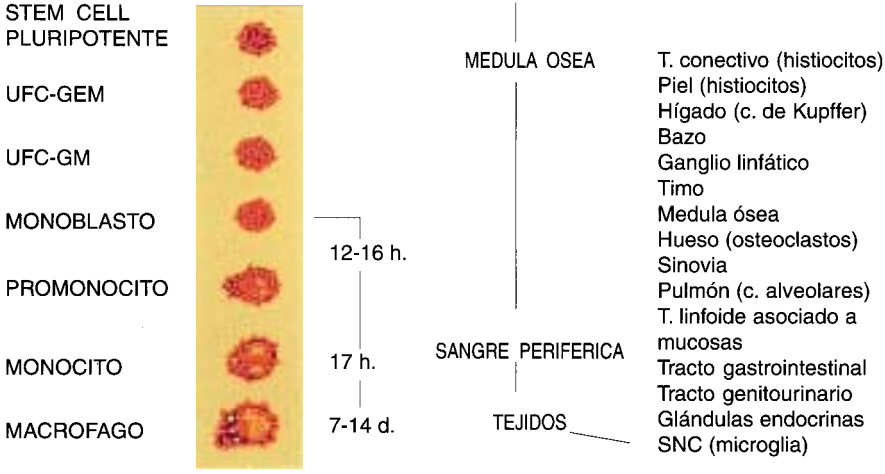


Figura 2.— Sistema mononuclear fagocítico: origen y desarrollo.

Las complejas funciones de esta célula en el sistema inmune donde ejerce actividades directas antimicrobianas debidas a la capacidad quimiotáctica, migratoria, fagocítica y microbicida, o indirectas como iniciador y potenciador de la respuesta inmune mediante la síntesis de factores involucrados en la misma como interferón, interleuquinas, prostaglandinas y factor de necrosis tumoral entre otros así como su intervención en la captación del antígeno y posterior presentación a los linfocitos T CD4+, podrían explicar algunas de las alteraciones inmunológicas descritas en esta enfermedad. Siendo una célula de origen hematopoyético, sus capacidades no están limitadas a su ontogenia, siendo capaz de evolucionar y adquirir otras funciones que le hacen participar en procesos fisiopatológicos diversos; entre ellos citaremos la actividad secretora, produciendo tromboxano y prostaglandinas, sustancias capaces de aumentar la permeabilidad vascular, o la producción de apolipoproteína E, fundamental en el transporte de lípidos. También fabrica interleuquinas 1, 6, 8, 10 que actúan como reguladores propios de la hematopoyesis y una gran cantidad de enzimas lisosomales, entre las que se encuentran la fosfatasa ácida, β-hexosaminidasa, α-manosidasa, β-glucuronidasa, sulfatasas, N-acetilglucosaminidasa, α-naftilacetatoesterasa, α-naftilbutiratoesterasa, β-glucocerebrosidasa, enzima convertidor de la angiotensina, muramidasa y quitotriosidasa. Este polimorfismo funcional del monocito-macrófago constituye en la actualidad un reto en la definición de los mecanismos patogénicos que conducen a la aparición de enfermedades tan dispares en apariencia como la EG,

INCIDENCIA Y MANIFESTACIONES CLINICAS GENERALES

Se describen tres tipos o variedades de enfermedad de Gaucher (EG) (cuadro I), el 1, conocido también como forma del adulto o no neuronopática, es el más frecuente con una incidencia en población no judía de 1/200.000 habitantes (6). En algunas razas como la judía de origen ashkenazi la prevalencia es mucho mayor con una incidencia esperada de 1 caso por 1000 nacimientos (7)

CUADRO I
CLASIFICACION CLINICA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Manifestación	*Tipo 1*	*Tipo 2*	*Tipo 3A*	*Tipo 3B*	*Tipo 3C*
Edad de inicio	> 1 año	< 1 año	> 10 años	< 5 años	2-20 años
Visceromegalias	++	±	±	+++	+
Enfermedad ósea	++	–	–	+++	–
Enfermedad valvular cardíaca	–	–	–	–	+++
Afectación SNC	–	+++	+	–	±
Apraxia oculomotora	–	+	+	+	+
Opacidad corneal	–	ND	ND	ND	+
Edad de fallecimiento (años)	60	< 3	< 20	30	< 20

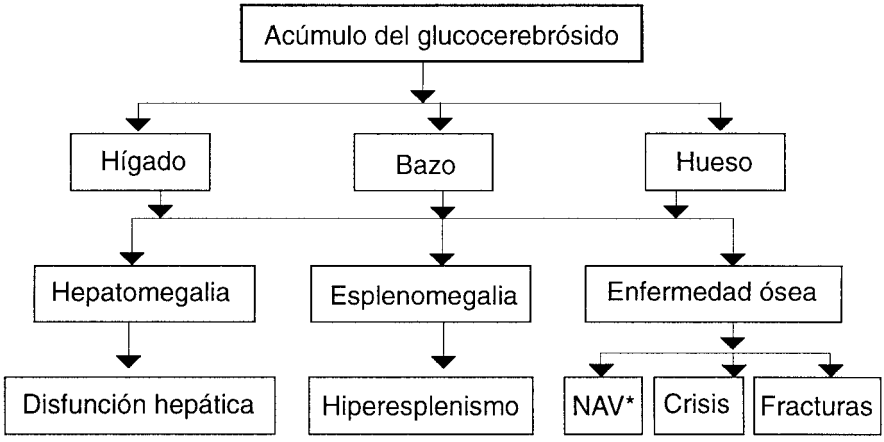
Lee, 1995 (5).

La EG se caracteriza por su polimorfismo clínico, que implica una variada sintomatología tanto en el inicio de sus manifestaciones como en la intensidad de las mismas (8, 9). Aproximadamente un 10% de los pacientes no presentan sintomatología detectándose la enfermedad en el curso de un estudio familiar; en otras ocasiones puede pasar desapercibida a lo largo de la vida como consecuencia de sus escasas manifestaciones clínicas. En los pacientes sintomáticos un dato semiológico habitual es la astenia/ adinamia que se interpreta como relacionada con la alteración en el metabolismo gluco-lipídico (10). Sin embargo, este cansancio crónico es muchas veces percibido sólo de forma retrospectiva, cuando tras recibir tratamiento enzimático sustitutivo (TES), realizan sus actividades con mayor energía y bienestar. Este punto ha sido destacado en algunas encuestas efectuadas sobre la calidad de vida en los pacientes sometidos a TES (11).

Los niños con manifestaciones precoces de EG tipo 1 presentan generalmente menor desarrollo estaturoponderal e infantilismo con retraso en la aparición de caracteres sexuales secundarios (3).

Las características clínicas más destacadas de la enfermedad traducen en su mayor parte el acúmulo por fagocitosis del material glucolípidico no degradado y almace-

nado en las células del sistema mononuclear macrofágico (SMM), y por ello todos los órganos que contengan elementos del SMM pueden estar afectados (4, 5) (figura 3).



* NAV: Necrosis avascular.

Figura 3.— Implicación orgánica en la enfermedad de Gaucher.

Con objeto de una mayor claridad expositiva, analizaremos cada uno de los órganos afectados y sus manifestaciones de forma independiente.

AFECTACION VISCERAL

El hígado y el bazo son los órganos con mayor contenido en SMM; en concreto, el 10% del tejido hepato-esplénico corresponde a SMM (4, 5). Las manifestaciones viscerales de la EG vienen definidas fundamentalmente por el aumento del volumen esplénico que aparece en el 95% de los pacientes. Siguiendo la historia natural de la enfermedad la progresión de la esplenomegalia puede provocar situaciones de hiperesplenismo en ocasiones muy graves, con aparición de complicaciones hemorrágicas derivadas de la trombocitopenia y otras posibles deficiencias en factores plasmáticos de la coagulación.

Clásicamente, antes de disponer de técnicas asequibles para la determinación de actividad enzimática de glucocerebrosidasa, en un paciente sintomático con sospecha de enfermedad de acúmulo con visceromegalias y citopenias, la secuencia habitual en el procedimiento diagnóstico era el examen microscópico del aspirado medular o en su caso de la pieza de esplenectomía o de tejido hepático. El diagnóstico venía determinado por la presencia de las características, aunque no patognomónicas, células espumosas o células de Gaucher (ver Aspectos morfológicos, pág.

93). Algunas veces el acúmulo a nivel visceral además de producir mínimas alteraciones en el funcionalismo hepático se manifiesta en las exploraciones de imagen (ultrasonografía, tomografía axial computarizada) en forma de nódulos sugiriendo el diagnóstico de linfoma primitivo esplénico o neoplasia hematológica (figura 4). La aparición de dolor agudo en hipocondrio izquierdo puede ser secundaria a la presencia de infartos esplénicos; esta situación antes de la disponibilidad del TES, era una de las indicaciones de esplenectomía (figura 5), procedimiento terapéutico que hoy se reserva para aquellos pacientes que no responden al tratamiento enzimático o para los casos con infartos esplénicos extensos y antiguos cuyo componente fibrótico dificulta en extremo la reducción del tamaño al actuar como una barrera que impide la penetración de la enzima (12).

Figura 4.— TAC. Esplenomegalia gigante con presencia de nódulo esplénico.

Figura 5.— Pieza de esplenectomía.

De manera general se recomienda que en los pacientes con EG se realice con carácter anual una valoración del volumen hepatoesplénico por técnicas de imagen, al objeto de determinar la evolutividad en aquellos no sometidos a TES y como criterio de valoración de la respuesta en los tratados (13).

En el 70-80% de los pacientes con EG tipo 1 se aprecia aumento del tamaño hepático (figura 6), generalmente de carácter moderado en los pacientes no esplenectomizados; de ellos solamente en el 50% se manifiestan alteraciones del funcionalismo y en el 10% hipertensión portal con varices esofágicas (3). La ictericia, el

Figura 6.— Hepatomegalia en paciente con enfermedad de Gaucher esplenectomizado.

eritema palmar y las arañas vasculares son visibles en aquellos pacientes con enfermedad de comienzo precoz, traduciendo mayor disfunción hepática y obligando a establecer diagnóstico diferencial con cuadros de hepatopatía crónica originada por otras causas. En el estudio histológico hepático, se detectan septos fibrosos en el 25% de los pacientes. La fibrosis rodea a las células en la mayoría de los casos y el origen de la misma podría atribuirse en parte a la producción aumentada de algunas de las citoquinas que produce el macrófago en un intento de autodefensa del organismo para aislar los acúmulos celulares o por desequilibrio en el metabolismo lipídico. Focos de necrosis hepática, proliferación de conductos y colostasis suelen estar ausentes. Los signos de hipertensión portal son infrecuentes en la EG, pero puede aparecer ascitis, dilataciones vasculares cutáneas en abdomen y signos indirectos de cirrosis hepática. Cuando existe cirrosis e hipertensión portal se produce cianosis hepatógena llamada síndrome hepatopulmonar y los pacientes tienen dedos en palillo de tambor por fracaso de algunos mediadores metabólicos a nivel del lecho vascular pulmonar como el óxido nítrico (3).

MANIFESTACIONES OSEAS

El hueso es la segunda estructura más frecuentemente afectada en la EG. El acúmulo celular provoca infiltración de la medula ósea con presencia de grupos de células de Gaucher irregularmente distribuidos y fibrosis pericelular en forma de fibras de reticulina lo que en ocasiones condiciona la dificultad para la realización del aspirado y contribuye a la presencia de anemia, trombocitopenia y leucopenia. Asimismo el acúmulo celular en las estructuras óseas produce remodelación inadecuada del hueso en crecimiento, con deformación en forma de matraz de Erlenmeyer de forma bilateral y simétrica, en los extremos distales de fémures y proximales de las tibias (figura 7). Esta alteración que aparece en el 80% de los pacientes, aunque muy característica, no es patognomónica de la enfermedad (14).

Otra consecuencia del acúmulo celular es el adelgazamiento de la cortical y la pérdida de trabéculas dando lugar a osteopenia generalizada, la cual favorece la aparición de fracturas. También se puede producir osteoesclerosis asociada a infartos óseos por calcificación distrófica de la medula ósea necrótica. Los estudios de la masa ósea demuestran desmineralización generalizada en los pacientes con EG, dando lugar en ocasiones a la aparición de osteolisis y contribuyendo al desarrollo de fracturas patológicas (13). La administración de bifosfonatos puede mejorar la calidad de la estructura ósea en estos pacientes y evitar en parte la aparición de complicaciones (14).

La osteonecrosis o necrosis avascular se produce por infarto crónico del hueso debido al compromiso de la microcirculación intraósea con isquemia localizada y obstrucción lo que genera inicialmente un cuadro doloroso agudo conocido como "crisis ósea". Esta manifestación puede aparecer tanto en adultos como en niños,

Figura 7.— Deformidad en Erlenmeyer. Acortamiento de fémur derecho.

aunque es más frecuente en éstos. Un 30-40% de pacientes con EG ha presentado una crisis ósea a lo largo de su evolución; clínicamente se caracteriza por fiebre y dolor intenso, generalmente a nivel de un hueso largo, asociándose a isquemia de la medula ósea. Las crisis suelen aparecer con mayor frecuencia en la infancia, afectando cabeza femoral, humeral o extremo distal del fémur. En la génesis de la enfermedad ósea además de la propia infiltración celular se especula sobre la liberación de sustancias como citoquinas tales como interleuquina 6, factor de necrosis tumoral e hidrolasas procedentes de la actividad incrementada del macrófago, las cuales contribuyen a la producción de resorción osteoclástica (14).

La enfermedad ósea es una de las manifestaciones de la EG que más puede condicionar la calidad de vida del paciente y producir limitaciones funcionales debidas al compromiso óseo. Induce deformaciones que dan lugar a fracturas y alteración de la estructura ósea, requiriendo en estos casos actuaciones quirúrgicas de tipo ortopédico, las cuales generan estancias hospitalarias prolongadas y programas adicionales de rehabilitación. Desde el punto de vista preventivo, es prioritario el diagnóstico precoz realizando una valoración periódica de la enfermedad ósea mediante técnicas de imagen que proporcionen información sobre la infiltración medular a fin de evitar y prevenir lesiones irreversibles. La instauración en estos casos del TES constituye una posibilidad de actuación de la que antes carecían estos pacientes y que en estos momentos permite evitar las temibles secuelas óseas de la enfermedad, si se aplica precozmente y a dosis adecuadas. Las técnicas de imagen más sensibles como la resonancia magnética, el DEXA o la gammagrafía con radionucleótidos proporcionan información precisa sobre la cuantía de la infiltración de la medula ósea, las características y extensión de necrosis óseas y las posibles alteraciones mecánicas que comprometen la afectación esquelética, al tiempo que son de gran utilidad para monitorizar la respuesta ósea del TES (14, 15).

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS Y BIOQUIMICAS

El acúmulo de células de Gaucher en medula ósea provoca deformidades en la estructura ósea y complicaciones vasculares intraesponjosas graves, condiciona el desplazamiento del tejido hematopoyético, originando citopenias periféricas que pueden ser muy acusadas y cuadros hemorrágicos graves derivados principalmente de la trombocitopenia. También pueden existir deficiencias de alguno de los factores plasmáticos de la coagulación que contribuyen a la aparición de equimosis y sangrado ante mínimos traumatismos (16).

La anemia es frecuente en los pacientes con EG tipo 1; su origen es multifactorial y está provocada por hiperesplenismo, hemodilución y secuestro esplénico, así como por una menor hematopoyesis debida al desplazamiento por infiltración medular. En algunos casos coexiste además una situación de carencia de hierro provocada por las pérdidas hemorrágicas. La trombocitopenia presenta una génesis similar, siendo el hiperesplenismo y la menor producción medular los principales factores condicionantes. La leucopenia también está presente en la EG aunque es menos frecuente e intensa que las otras citopenias. Sin embargo su significado clínico es muy importante ya que puede contribuir al desarrollo de infecciones recurrentes, al coexistir en estos pacientes un defecto quimiotáctico en los granulocitos y monocitos. La mejoría de las citopenias es uno de los marcadores más sensibles de respuesta al TES (13).

En algunos pacientes con EG se detecta hipocoagulabilidad plasmática por defecto en algunos factores de la coagulación. Se han descrito déficit de factores IX y X en relación con un defecto de síntesis en casos de enfermedad hepática y déficit de factor XI el cual se considera como cosegregado en la EG entre población judía de origen ashkenazi (17).

Las alteraciones proteicas como hipoalbuminemia e hiperbilirubinemia por enfermedad hepática y el incremento policlonal de la fracción gammaglobulínica son alteraciones frecuentemente detectadas en estos pacientes (16).

Las alteraciones bioquímicas, los trastornos lipídicos y el incremento de actividad de algunas hidrolasas producidas por el monocito-macrófago y que constituyen por tanto marcadores indirectos de la enfermedad son analizadas in extenso en Alteraciones bioquímicas, pág. 151.

MANIFESTACIONES CUTANEAS

Entre las manifestaciones cutáneas nos referiremos en primer lugar a aquellas que traducen la aposición de material glucolipídico ya sea en dermis, ocasionando hiperpigmentación cutánea y conjuntival o en esclerótica (figura 8) dando lugar a la aparición de pinguécula (3). Existen además otras manifestaciones cutáneas que

Figura 8.— Pigmentación escleral por depósito de glucocerebrósido.

siendo características de la EG no son atribuibles al depósito de material glucolipídico constituyendo la expresión clínica de la implicación de otros órganos como sucede con las dilataciones vasculares malares, abdominales, cianosis hepatógena, eritema palmar propias de la afectación hepática o con los cuadros purpúricos petequiales expresión de situaciones de trombocitopenia (18).

MANIFESTACIONES PULMONARES

Todas las formas de EG pueden afectar al pulmón tanto por repercusión sobre la circulación provocando hipertensión pulmonar arterial retrógrada, como por la propia infiltración perivascular, peribronquial y periseptal originando fibrosis intersticial que compromete la luz alveolar (19). Radiológicamente pueden manifestarse como opacificaciones reticulares bilaterales o patrón reticulonodular como enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad pulmonar terminal se caracteriza por opacificación difusa. En una serie de 95 pacientes con EG tipo 1, se describen anomalías en la función pulmonar en el 68%, disminución de la capacidad de difusión en el 42% y alteraciones radiológicas en 15 de 81 casos estudiados (20). Las malformaciones vasculares pulmonares contribuyen a la hipertensión pulmonar, a la enfermedad tromboembólica o a la vasculitis autoinmune. Algunos de los signos objetivados en las afectaciones pulmonares, están provocados por la hipertensión pulmonar como cianosis, dedos en palillo de tambor o ingurgitación yugular.

La aparición de afectación pulmonar en la EG es infrecuente; sin embargo, debe valorarse en cada paciente esta posibilidad realizando una cuidadosa exploración que incluya determinación de gases en sangre arterial y en caso de sospecha, tomografía computarizada de tórax, angiografía pulmonar y ecocardiograma (20).

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

El endocardio puede sufrir hipertrofia de VD y aumento de la presión pulmonar. Los escasos estudios histológicos realizados revelan la presencia de células de Gau-

cher intracapilares y adelgazamiento de paredes arteriolares pulmonares provocadas por factores humorales. La hipertensión pulmonar asociada a toxinas, se caracteriza por adelgazamiento del lecho vascular arteriolar, en ausencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa.

Recientemente, en homozigotos para la mutación D409H se ha descrito la asociación de manifestaciones neurológicas moderadas caracterizadas por apraxia oculomotora no progresiva y encuadrables en EG tipo 3C asociadas a discreta esplenomegalia, opacidad corneal bilateral y calcificación valvular mitro-aórtica que produce insuficiencia aórtica moderada o estenosis aórtica grave susceptible de cirugía; las alteraciones suelen detectarse en la edad adulta y en ocasiones se produce muerte súbita por fallo cardiaco (21, 22). La justificación de la asociación de estas anomalías es desconocida; se ha sugerido la existencia de un gen contiguo responsable de alguna de ellas, aunque parece poco probable.

OTRAS MANIFESTACIONES POCO FRECUENTES

La afectación renal es excepcional, aunque se han identificado células de Gaucher en biopsias y autopsias de tejido renal en pacientes afectos de EG (23).

En ocasiones se aprecian adenomegalias palpables de pequeño tamaño (inferior a 2 cm), generalmente axilares y submandibulares.

Se describe la asociación en la EG tipo 1 y un trastorno neurológico como es la enfermedad de Parkinson de comienzo entre la 4.ª y 6.ª década, resistente a tratamientos convencionales; sin embargo esta asociación no es clara ya que podría tratarse de un hecho casual teniendo en cuenta que la incidencia de la enfermedad de Parkinson en la población general es de 1×10^3 habitantes, muy superior a la de la EG (24).

La asociación entre EG y enfermedades linfoproliferativas es otra situación en controversia (25); el acúmulo anómalo de glucocerebrósido en el SMM produce activación del sistema reticuloendotelial constituyendo un estímulo crónico y constante para la línea linfoide B. Este estímulo podría ser el responsable parcialmente y junto al desequilibrio en el metabolismo lipídico de la aparición de gammapatías policlonales detectadas con gran frecuencia en estos pacientes. En un análisis reciente realizado entre los pacientes españoles afectos de EG, se observa que el 71,4% presenta aumento policlonal de la fracción gammaglobulínica sérica (26); otros autores refieren que el 85% de los pacientes afectos de EG de menos de 50 años, presentan componentes oligoclonales séricos (16). Como justificación a este hecho hay que considerar que el monocito-macrófago es una célula muy comprometida en el funcionamiento del sistema inmune humano, actuando directamente como elemento efector de la fagocitosis y como presentadora de antígenos para los elementos linfoides de la línea B. Se especula en este sentido si la constante estimulación

del sistema inmune que sufre el paciente con EG, condicionaría la eventual aparición de gammapatías monoclonales y síndromes linfoproliferativos incluido el mieloma múltiple (27). En el Registro de EG de la Universidad de Pittsburgh, probablemente uno de los más importantes del mundo, y en el que se recogen 463 pacientes con EG tipo 1, se refiere como causa de muerte en 13 pacientes (2,8%) un proceso linfoproliferativo de estirpe B (mieloma múltiple, 5; linfoma no Hodgkin, 4; y leucemia linfática crónica, 3) (6). También se ha descrito la presencia de amiloidosis como consecuencia del estímulo constante de la línea B (28).

ENFERMEDAD DE GAUCHER Y EMBARAZO

En primer lugar hay que señalar la existencia de una gran correlación entre retraso en la menarquia y aparición de infertilidad en pacientes con esplenomegalia gigante.

El embarazo implica en las pacientes con EG una situación de riesgo obstétrico elevado, debido fundamentalmente al incremento de la trombocitopenia y anemia durante la gestación, lo que implica un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas en el parto o durante el puerperio (29). Se ha referido además una mayor incidencia de abortos, mayor frecuencia de crisis óseas y un riesgo superior en la susceptibilidad a infecciones.

El empleo de TES durante la gestación se halla muy limitado, debiendo considerarse su indicación tan sólo en situaciones en que el beneficio justifique el riesgo; tanto la alglucerasa como la imiglucerasa están clasificadas por la Food and Drug Administration en la categoría C de agentes terapéuticos al carecer de estudios en animales en periodo de reproducción, que no permiten descartar un eventual efecto teratogénico sobre el feto. Sin embargo, en el escaso número de pacientes en las que ha coincidido TES y gestación, no se ha descrito hasta la fecha ningún tipo de complicación o efecto adverso en la madre o en el feto (30).

RECAPITULACION FINAL

Tal y como se acaba de exponer, la participación de diferentes órganos y estructuras en la EG, confiere a la misma un cuadro clínico variado que de forma esquemática se reflejó en la figura 3.

Un primer aspecto a nivel práctico podría ser la definición del fenotipo que caracteriza al paciente con EG tipo 1: de aspecto pálido, abdomen muy abultado y extremidades delgadas generalmente con desviación de rodillas en valgo por la deformidad ósea de los extremos distal de fémures y proximal de tibias (figura 9).

Figura 9.— Características fenotípicas de la enfermedad de Gaucher tipo 1.

Como la afectación en la EG es muy variable en los diferentes individuos, en un intento de establecer de forma objetiva la gravedad de la enfermedad, se han elaborado unos sistemas de puntuación preconizados por Zimran, denominados "índices de gravedad" *Severity Score Index Age related* (SSIA) (31) y *Severity Score Index* (SSI) (32), que asignan valor numérico de puntuación a la presencia de una o más citopenias, tamaño hepatoesplénico, aumento de enzimas hepáticas, presencia de sintomatología neurológica o pulmonar e intensidad de las lesiones óseas (cuadro II). En el SSIA se considera además la edad de aparición de las manifestaciones asignando mayor puntuación cuanto más precoces son. Según la puntuación alcanzada, se establecen tres grados de intensidad de la enfermedad: leve (0-10 puntos), moderada (11-25) y grave (> 26). Aunque ambos sistemas contribuyen a dimensionar la intensidad de la afectación en el paciente afecto de EG sin embargo parece que carecen de valor predictivo.

Si la valoración clínica es un procedimiento fundamental en la práctica médica, lo es más si cabe en esta enfermedad por cuanto muchos de sus síntomas y signos constituyen por sí mismos indicadores pronósticos de gravedad (cuadro III) que orientan y posibilitan una adecuación de los recursos terapéuticos, lo que redunda en beneficio de los pacientes.

CUADRO II
INDICE DE GRAVEDAD. [SEVERITY SCORING INDEX (SSI)]

Datos analizados	*Puntuación*
Citopenia	
no esplenectomizados	1
esplenectomizados:	
anemia	1
leucopenia	1
trombocitopenia	1
Esplenomegalia *	
No	0
Leve	1
Moderada	2
Masiva	3
Esplenectomía	3
Hepatomegalia	
No	0
Leve	1
Moderada	2
Masiva	3
Funcionalismo hepático (ALT, AST, LDH, FA, GGT)	
todas normales	0
alguna alterada	1
todas alteradas	2
Clínica de hepatopatía	4
Afectación del SNC	20
Afectación de otros órganos	4
Afectación ósea **	
Objetiva	
No signos ni síntomas	0
Signos radiológicos	1
Subjetiva	
Ausencia de dolor	0
Dolor ocasional moderado	2
Dolor crónico	3
Fracturas	
postraumáticas	1
patológicas	5
necrosis aséptica	5

* Leve: por encima del ombligo; moderada: entre ombligo y pelvis; masiva: hasta fosa iliaca.
** Elegir uno para cada categoría.
Zimran, 1992 (32).

CUADRO III
FACTORES QUE CONDICIONAN LA GRAVEDAD
DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

- Presencia de afectación neurológica.
- Edad de comienzo de los primeros síntomas.
- Presencia de manifestaciones esqueléticas.
- Volumen de las visceromegalias e intensidad de las citopenias.

REFERENCIAS

1. Aerts JM, Van Weely S, Boot R, Hollak CE, Tager JM. Pathogenesis of lysosomal storage disorders as illustrated by Gaucher disease. J Inheredit Metab Dis 1993; 16:288-291.
2. Grabowsky GA, Horowitz M. Gaucher's disease: molecular, genetic and enzymological aspects. Ballière's Clin Haematol 1997; 10: 635-656.
3. Cox TM, Schofield JP Gaucher's disease: clinical features and natural history. Ballière's Clin Haematol 1997; 10: 657-689.
4. van Furth R. Mononuclear phagocytes. Biology of monocytes and macrophages.London. Kluwer, 1992.
5. Hoffman R, Benz EJ, Schattil SJ, Furie B, Cohen HJ. Hematology. Basic principles and practice. 2nd Ed, New York. Churchill Livingstone, 1995.
6. Lee RE. The natural history and pathology of Gaucher's disease. Technology Assesssment Conference. National Institute of Health. Bethesda Maryland 1995; 23-25
7. Beutler E, Nguyem NJ, Henneberger MW, Smolec JM, Mc Pherson RA, West C, et al. Gaucher disease: gene frequencies in the Ashkenazi Jewish population. Am J Hum Genet 1993; 52: 85-88.
8. Mistry PK. Genotype/phenotype correlations in Gaucher's disease. Lancet 1995; 346: 982-983.
9. Beutler E. Gaucher disease. Curr Opin Hematol 1997; 4: 19-23.
10. Barton D, Ludman M, Benkov K, Grabowski GA, LeLeiko NS. Resting energy expenditure in Gaucher's disease type 1: effect of Gaucher cells burden on energy requirements. Metabolism 1989; 38: 1238-1243.
11. Damiano AM, Pastores GM, Ware Jr 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: 373-386.
12. Krasnewich D, Dietrich K, Bauer L, Ginns EI, Sidransky E. Splenectomy in Gaucher disease: New management dilemmas. Blood 1998; 3085-3087.
13. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, Kaplan P, Kolodny EH, Pastores GM, et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation and monitoring. Arch Intern Med 1998;158:1754-1760.
14. Pastores GM, Einhorm TA. Skeletal complications of Gaucher's disease: pathophysiology, evaluation and treatment. Semin Hematol 1995; 32 suppl 1: 20-27.
15. II Workshop of European Working Group on Gaucher Disease. Maastricht, 1997
16. Aerts JMFG, Hollak CEM. Plasma and metabolic abnormalities in Gaucher's disease. Ballière's Clin Haematol 1997; 10: 691-709.
17. Technology Assessment Conference: Gaucher Disease. Current issues in diagnosis and treatment. National Institute of Health. Bethesda.Public Health Service, 1995.
18. Mistry PK, Abrahamov A. A practical approach to diagnosis and management of Gaucher's disease. Ballière's Clin Haematol 1997; 10: 817-838.
19. Banjar H. Pulmonary involvement of Gaucher's disease in children: a common presentation in Saudi Arabia. Ann Trop Paediatr 1998; 18:55-59.
20. Tunnaci A, Berkmen YM, Gokmen E Pulmonary Gaucher's disease: high resolution computed tomographic features. Pediat Radiol 1995; 25: 237-238.
21. Abrahamov A, Elstein D, Gross Tsur-V, Farber B, Glaser Y, Hadas-Halpern I et al. Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. Lancet 1995; 346: 1000-1003.
22. Chabas A, Cormand B, Grinberg D, Bruguera JM, Balcells S, Merino JL, et al. Unusual expression of Gaucher´s disease: cardiovascular calcification in three sibs homozygous for the D409H mutation. J Med Genet 1995; 32: 740-742.
23. Smith RL, Hutchins GM, Sack GH Jr, 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: 352-360.

24. Neudorfer O, Giladi N, Elstein D, Abrahamov A, Turezkite T, Aghai E et al. Occurrence of Parkinson's syndrome in type 1 Gaucher's disease. Quarterly J Med 1996; 89: 691-694.
25. Fox H, Mc Carthy P, Andre-Schwartz J, Shoenfled Y, Miller KB et al. Gaucher disease and chronic lymphocytic leukemia. Possible pathogenetic link between Gaucher disease and B-cell proliferations? Cancer 1984; 54: 312-314.
26. Giraldo P, Pocovi M, Pérez-Calvo JI, Giralt M. Plasma protein alterations in Gaucher disease. Boletin da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia 1998; 20 (Supl) 135.
27. Garfinkel D, Sidi Y, Ben-Bassat M, Salomon F, Hazaz B, Pinkhas J. Coexistence of Gaucher disease and multiple myeloma. Arch Intern Med 1982; 142: 2229-2230.
28. Hanash SM, Rucknasel DL, Heidelberger KP, Radin NS. Primary amyloidosis associated with Gaucher's disease. Ann Intern Med 1978; 19: 639-641.
29. Fasouliotis SJ, Ezra Y, Schenker JG. Gaucher's disease and pregnancy. Am J Perinatol 1998; 15: 311-318 .
30. Aporta Rodriguez R, Escobar Vedia JL, Navarro Castro AM, Aguilar García G, Cabrera Torres A. Alglucerase enzyme therapy used safely and effectively throughout the whole pregnancy of a Gaucher disease patient. Haematol 1998; 83: 852-853.
31. Zimran A, Sorge J, Gross E, Kubitz M, West C, Beutler E. Prediction of severity of Gaucher´s disease by identification of mutations at DNA level. Lancet 1989; 2: 349-352.
32. Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, Beutler E. Gaucher disease: Clinical, laboratory, radiologic and genetic features of 53 patients. Medicine (Balt) 1992; 71: 337-353.

Enfermedad de Gaucher tipos 2 y 3

A. BALDELLOU

La clasificación de la EG en los tipos 1, 2 y 3, obedece a criterios estrictamente clínicos, basados únicamente en la presencia o no de afectación del sistema nervioso central de los pacientes. Los tipos 2 y 3, o formas clínicas neuronopáticas, presentan una heterogénea, pero constante afectación neurológica en contraposición al tipo 1, que es la forma clínica sin daño neurológico primario. El motivo de estas importantes diferencias en la expresividad no está claro por el momento, y precisa de un mejor conocimiento de los mecanismos de expresión génica y de la propia fisiopatología de la enfermedad.

A pesar de que los tipos 2 y 3 tienen una incidencia menor entre la población general que la del tipo 1, los problemas que plantean en la práctica médica en relación con el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de los individuos afectos, justifica una atención preferente para este tipo de pacientes (1, 2).

INCIDENCIA

La del tipo 2 se estima de alrededor de 1/100.000 recién nacidos, sin que se haya descrito para ella ningún predominio étnico. Por el contrario la forma tipo 3, con una incidencia de entre 1/50.000 y 1/100.000 recién nacidos, tiene una elevada prevalencia en la región de Norrbottnia en el norte de Suecia (3).

ETIOLOGIA

Las formas neuronopáticas y no neuronopáticas de la EG son debidas a mutaciones alélicas del mismo gen, de las cuales se han descrito más de 50 en el momento actual. La repercusión que el tipo de mutación o mutaciones presentes en cada caso tiene sobre la actividad del enzima β-glucosidasa debe condicionar en gran manera las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Aproximadamente en un 15 - 20 % de los casos no es posible todavía hoy en día la identificación de la mutación responsable del déficit enzimático y, además, a medida que se identifican pacientes y mutaciones nuevas, se comprueba que no existe en todos los casos una correlación constante entre el genotipo y el fenotipo de los individuos afectos. Algunas de ellas parecen específicas de un determinado patrón clínico, pero otras parecen dar lugar a formas clínicas distintas en función de la

mutación con la que se combinan en doble heterocigosidad, del grupo étnico en el que se presentan, o incluso del individuo afecto dentro de una misma familia.

En los tipos 2 y 3 de la EG, las mutaciones identificadas hasta el momento actual pueden agruparse de un modo general, en cuatro grupos diferentes, en función de su relación con el fenotipo de los pacientes (3, 4, 5, 6).

Grupo I. Mutación L444P que en homocigosidad es característica de los tipos 2 y 3; pero que también se ha identificado de este modo en un grupo de pacientes japoneses tipo 1. En doble heterocigosidad se ha descrito también en individuos caucásicos con el tipo 1 de la enfermedad.

Grupo II. Mutación D409H, que en homocigosidad parece condicionar la presencia de una forma neuronopática peculiar: pacientes árabes con apraxia oculomotora como única manifestación neurológica y cardiopatía valvular. En doble heterocigosidad se ha descrito en pacientes con las formas 1, 2 y 3.

Grupo III. Mutaciones diversas, tales como 84GG, IVS-2, RecTL, RecNeil, R463C, I604A, D55, Y313H, G377S, G195W, etc., que no parecen condicionar ninguna forma clínica y que, en diversas combinaciones, se han encontrado en pacientes con formas neuronopáticas y con formas no neuronopáticas.

Grupo IV. Mutación N370S que no se ha descrito por el momento en los tipos 2 y 3, y cuya presencia parece asegurar la indemnidad neurológica de los individuos afectos.

Esta situación, consecuencia de la complejidad de los mecanismos de regulación de la expresión de los genes, no es específica de la EG, sino que por el contrario es la norma en la mayoría de las enfermedades mendelianas hereditarias. Ello no invalida la gran utilidad del estudio de las mutaciones para el diagnóstico precoz y pronóstico de los pacientes, pero obliga a valorar su significado en el contexto familiar de cada paciente.

El cuadro I recoge por edades y en función de la presencia o no de síntomas neurológicos el genotipo de los 29 pacientes censados en España por la Fundación para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher, cuya sintomatología comenzó antes de los 15 años de vida y entre los que lógicamente deben encontrarse las formas neuronopáticas de la enfermedad.

Solamente tres tienen en este momento afectación del sistema nervioso central. Uno de ellos con el genotipo L444P/L444P, y un debut clínico antes de los 6 meses de vida, puede ser catalogado casi con toda seguridad como tipo 2. Los otros dos pacientes probablemente pertenecen al tipo 3 a, ya que iniciaron los síntomas entre los 3 y los 12 años de vida, presentan una epilepsia mioclónica, uno de ellos tiene un genotipo no identificado, y el otro un genotipo G377S/G195W compatible con esta forma clínica.

De entre los restantes 26 pacientes que por el momento no presentan síntomas neurológicos, 25 de ellos son portadores en homocigosidad o heterocigosidad de la

CUADRO I
GENOTIPO DE LOS 29 PACIENTES EN LOS QUE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER DEBUTO ANTES DE LOS 15 AÑOS DE VIDA

Con afectación neurológica			*Sin afectación neurológica*		
Edad actual	*Nº casos*	*Genotipo*	*Edad actual*	*Nº casos*	*Genotipo*
< 3 años	1	L444P/L444P	NR	1	N370S/?
> 3 años	2	¿/? G337S/G195W	< 3 años	1	¿/?
			3-10 años	6	N370S/L444P (3) N370S? (3)
			10-20 años	7	N370S/N370S (1) N370S/? (3) N370S/L444P (2) N370S/Y313H (1)
			> 20 años	11	N370S/D53 (2) N370S/? (4) N370S/L444P (5)

mutación N370S, lo que parece asegurar en todos los casos su indemnidad neurológica y permite catalogarlos a priori, como del tipo 1 de la enfermedad.

Parece, pues, que también en nuestro medio el genotipo L444P/L444P es característico de las formas neuronopáticas, y que la presencia de la mutación N370S asegura la ausencia de manifestaciones neurológicas de la EG. Para el resto de las mutaciones no puede establecerse una adecuada correlación genotipo/fenotipo en la mayoría de los casos.

FISIOPATOLOGIA

El déficit de β-glucosidasa, o de su activador "Sap-2" es el responsable del acumulo lisosomal de glucosilceramida, ya sea en las células del sistema monocito-macrófago que se transforman de ese modo en las típicas células de Gaucher, ya sea en las neuronas del sistema nervioso central en las formas neuronopáticas de la enfermedad (2, 3, 7).

En contra de lo que ocurre en otras lipidosis, el material acumulado en las células de Gaucher procede fundamentalmente de la lisis y fagocitosis de hematíes y leucocitos, aunque también es posible que proceda de un proceso de autofagia de

las propias membranas, o incluso de captación de glucosilceramida circulante plasmática. Sólo en las neuronas de los tipos 2 y 3 el acúmulo procede de la propia síntesis celular (2).

Los valores plasmáticos de glicosilceramida se hallan elevados en estos pacientes, pero sin relación directa con las manifestaciones clínicas que presentan. El hígado y el bazo, fundamentalmente, presentan un gran acúmulo de glicosilceramida con un ligero aumento de su derivado glicosilesfingosina, y el patrón de ácidos grasos de estos compuestos es característico de los órganos viscerales. En el cerebro de las formas no neuronopáticas el acúmulo de células de Gaucher y de glicosilceramida está limitado a las áreas periadventiciales de los espacios de Virchow-Robin, y la composición de sus ácidos grasos es compatible asimismo con un origen extraneurológico. Por el contrario, en el cerebro de los pacientes de los tipos clínicos 2 y 3 existe un importante acumulo de glicosilceramida y glicoesfingosina, y además con unas características compatibles con un origen neuronal (2).

Estas diferencias en la distribución del acúmulo lipídico, casi seguro que están relacionadas con el tipo de mutación responsable del déficit enzimático. Es probable que determinadas mutaciones condicionen la presencia de una actividad enzimática residual suficiente para la hidrólisis de los gangliósidos cerebrales, quedando entonces el sistema nervioso central libre de síntomas, y dando lugar a las formas no neuronopáticas de la enfermedad. Por el contrario, la falta casi total de actividad enzimática sería la responsable del acúmulo de glicosilceramida en macrófagos y en neuronas del cerebro y, por tanto, de la aparición de las formas neuronopáticas de la enfermedad (3).

A pesar de que los resultados de los estudios efectuados para comprobar esta teoría han sido en muchas ocasiones contradictorios, parece que la utilización de las técnicas adecuadas permite afirmar que la gravedad de la enfermedad está en relación con el nivel de actividad enzimática residual (8).

En el tipo 1, la invasión de los distintos órganos por las células de Gaucher, con su consiguiente respuesta reticular da lugar a una fibrosis visceral, que a lo largo del tiempo, en función de las características del tejido afecto, y de la respuesta de éste a la agresión, condiciona la patología orgánica de la enfermedad. La afectación visceral múltiple es la regla, y sólo el sistema nervioso central se ve prácticamente indemne con una ligera presencia vascular de células de Gaucher como única manifestación a este nivel.

Por el contrario, en las formas 2 y 3 han sido comprobadas múltiples alteraciones cerebrales tanto en los exámenes anatomopatológicos de los pacientes como en los cerebros del modelo animal de la enfermedad. En este sentido se han descrito: a) marcada presencia de células de Gaucher en el espacio vascular de Virchow-Robin en córtex y sustancia blanca, aunque también pueden presentarse en tálamo y áreas subependimarias de tronco y medula; b) presencia asimismo de células de Gaucher libres en parénquima de corteza cerebral y lóbulos occipitales fundamentalmente;

c) acúmulo difuso de glicosilceramida y especialmente de glicosilesfingosina almacenada en microglia del tallo cerebral y en neuronas de medula espinal; d) aumento de flujo cerebral con disminución de la fracción de extracción de oxígeno cerebral y e) aumento de Ca intracelular en oligodendroglia (2, 9, 10, 11).

Falta mucho todavía para conocer con exactitud todos los factores implicados, y la exacta secuencia de los acontecimientos que condicionan las secuelas neurológicas de las formas neuronopáticas de la enfermedad. Estas son adquiridas, tal como lo demuestra la normalidad cerebral de un feto de 20 semanas, y la presencia de un patrón anatomopatológico de pérdida neuronal, neuronofagia y citolisis, que es compatible con un proceso de interrupción del desarrollo normal y de muerte celular. Es probable que la reacción histológica a la invasión de células de Gaucher, el papel neurotóxico de los gangliósidos acumulados, la eventual presencia de citoquinas y factores de necrosis tisular, y agentes todavía desconocidos, interaccionen entre sí para dar lugar a la variable expresión clínica de los pacientes (2, 3).

Además en los de tipo 2 se han comprobado en la piel constantes alteraciones bioquímicas (aumento del cociente glicosilceramida/ceramida) y anomalías estructurales (hiperqueratosis, hiperplasia epidérmica y paraqueratosis con ausencia de capa granular) que justifican la incompetencia funcional de la barrera cutánea y las manifestaciones dermatológicas de los pacientes (12, 13).

CLINICA

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

Tipo clínico 2

Conocido como forma neurológica aguda infantil se caracteriza por un inicio precoz (neonatal, o en los primeros meses de la vida), una evolución rápidamente progresiva y una secuencia de acontecimientos característica. Alrededor de los 3 meses de edad se inicia el desarrollo de una llamativa hepatoesplenomegalia y de un modo simultáneo aparece un cuadro de regresión psicomotriz, parálisis oculomotora, retroflexión del cuello, espasticidad con signos piramidales bilaterales y afectación bulbar con trastornos de la deglución fundamentalmente. Además, y como consecuencia de la masiva presencia de células de Gaucher en alveolos y capilares pulmonares, se produce una fibrosis e hipertensión pulmonar que se manifiesta en forma de infiltrado reticular visible al examen radiológico en casi todos los casos en edades muy precoces de la vida (1, 2, 3, 14).

El deterioro neurológico es muy rápido y la grave afectación del estado general hace que la supervivencia media de los niños afectos sea de dos años aproximadamente.

Además de este cuadro clínico de afectación neurológica y visceral, compartida en cierto modo con el del tipo 3 , los niños afectos del tipo clínico 2 presentan una alteración característica, que junto con el genotipo y la actividad enzimática residual puede facilitar su exacta catalogación, incluso en la fase presintomática de la enfermedad. Se trata de unas manifestaciones dermatológicas que en las formas sintomáticas adoptan la forma de "ictiosis congénita" o con menos frecuencia de "recién nacido tipo colodión"; pero incluso en los casos aparentemente asintomáticos el examen bioquímico y ultraestructural de la piel pone en evidencia el desequilibrio lipoideo y la alteración de la capa córnea descritas al comentar la fisiopatología de la enfermedad (12, 13).

Tipo clínico 3

Al contrario que los del tipo 2, los niños afectos por el tipo clínico 3 presentan una gran variabilidad en el momento del inicio de la enfermedad, en la expresión clínica y en la gravedad de las manifestaciones. Todo ello unido a la falta de un marcador biológico específico, dificulta en ocasiones la exacta identificación de estos pacientes.

También desde una perspectiva exclusivamente clínica, el tipo 3 ha sido subdividido en los tipos 3a y 3b en función del predominio de la afectación neurológica o visceral (1, 3, 15).

El tipo 3a tiene un debut tardío (infancia o adolescencia), moderada afectación visceral y afectación neurológica grave y progresiva (oftalmoplegia, epilepsia, ataxia, espasticidad, deterioro intelectual, etc.), con fallecimiento hacia la tercera década de la vida.

El tipo 3b tiene un debut precoz, escasas manifestaciones neurológicas (oftalmoplegia supranuclear horizontal), y una grave afectación ósea y visceral que suele conducir a la muerte por insuficiencia hepática o pulmonar al final de la infancia o adolescencia.

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

En el cuadro II se resumen las manifestaciones clínicas más habituales de cada uno de los tipos de la enfermedad.

CUADRO II
CARACTERISTICAS HABITUALES DE LAS FORMAS NEURONOPATICAS DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

	Tipo 2	*Tipo 3 a*	*Tipo 3 b*
Edad inicio	R. nacido o lactante	3-12 años	infancia precoz
Daño neurológico	precoz y grave	tardío y grave	precoz y leve
Megalia visceral	precoz y grave	tardía y leve	precoz y grave
Alteración piel	constante	ausente	ausente
Alteración ósea	escasa o ausente	escasa	grave
Neuronopatía	grave	leve	grave
Supervivencia	2 años	30-40 años	15-20 años

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de las formas neuronopáticas de la EG debe ser considerado en el contexto del diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo con manifestaciones neurológicas y/o viscerales progresivas y que debutan en las primeras edades de la vida, y desde esta perspectiva es fundamental el desarrollo secuencial de la siguiente metodología diagnóstica (cuadro III).

CUADRO III
DIAGNOSTICO ENFERMEDAD DE GAUCHER EN LA INFANCIA

I. *Identificación síntomas clínicos de sospecha*

Hepatomegalia.
Esplenomegalia.
Manifestaciones neurológicas.
Alteraciones dermatológicas.

II. *Exámenes complementarios orientativos*

Hemograma.
Fosfatasas ácidas.
Radiografía de esqueleto.
Radiografía de tórax.
Examen aspirado medular.

III. *Exámenes complementarios de certeza*

Biopsia cutánea.
Estudio actividad enzimática.
Estudio mutación ADN.

Identificación de la sintomatología clínica de sospecha

Viene condicionada por una adecuada anamnesis y un minucioso examen físico. El grado de afectación del paciente condiciona la facilidad en la identificación de los síntomas de alarma, que en todos los casos están presididos por la hepatoesplenomegalia progresiva y por las características manifestaciones neurológicas y dermatológicas fundamentalmente.

Selección de los exámenes complementarios orientativos

Es imprescindible la juiciosa elección de los exámenes complementarios que más información proporcionan en cada caso, con el fin de evitar múltiples exploraciones totalmente innecesarias. El examen hematológico, la cuantificación de fosfatasas ácidas, las radiografía de tórax y esqueleto y el examen de aspirado medular son necesarios y suficientes ante la sospecha de una forma neuronopática de la EG.

Práctica de los exámenes complementarios de certeza diagnóstica

La determinación de la actividad enzimática en leucocitos, y la identificación, si es posible, de la mutación del gen responsable de la síntesis de β-glucosidasa o de su proteína activadora, establecen con seguridad el diagnóstico; aunque como ya se ha comentado, no son capaces en todos los casos de identificar el tipo clínico exacto que afecta al paciente. El examen bioquímico y ultraestructural de la piel ayuda a la identificación del tipo 2 de la enfermedad.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las formas neuronopáticas plantea una problemática muy especial, derivada de las circunstancias fisiopatológicas que condicionan el daño cerebral, y de la incertidumbre diagnóstica frecuente en momentos tempranos de la evolución de la enfermedad. La oportunidad o necesidad de las medidas paliativas, de la sustitución enzimática e, incluso, de la posible terapia génica deben ser consideradas en todos los pacientes.

Medidas paliativas

El dolor derivado de la afectación ósea debe ser tratado lo más enérgicamente posible, y es preciso descartar en todos los casos sospechosos el diagnóstico de osteomielitis a causa de su alta incidencia en estos individuos.

La esplenectomía con el fin de evitar la trombocitopenia y controlar la anemia, será considerada cuidadosamente en cada caso debido a la inmunosupresión que conlleva y al riesgo del desarrollo de una rápida infiltración lipídica de pulmón y

medula ósea, secundaria a la eliminación de un órgano de depósito tan importante como es el bazo. Esto último que es particularmente importante en los pacientes de tipo 3, no parece que pueda evitarse tampoco a largo plazo mediante esplenectomía parcial (2, 3).

Sustitución enzimática

La administración de glucocerebrosidasa preparada para ser captada por los receptores de los macrófagos, que es el tratamiento de elección en los pacientes del tipo 1, no puede ser recomendada, por el momento, en los pacientes del tipo 2 ya que no es capaz de evitar el deterioro neurológico, aunque en algún caso parece que haya sido capaz de retrasar algo su aparición (4, 16). Por el contrario, existen cada vez más datos que avalan su utilización en los pacientes del tipo 3, en los que parece obtenerse una mejoría de la sintomatología visceral y neurológica de los individuos tratados (3, 17).

Terapia génica

El trasplante alogénico de medula ósea con el fin de sustituir los macrófagos del paciente por una nueva población de células portadoras del gen normal y, por tanto, capaces de degradar la glicosilceramida debe ser considerado como tratamiento de elección en los pacientes infantiles de tipo 3 antes de la aparición de la sintomatología neurológica, debido a los buenos resultados obtenidos por el momento en estos niños. En los pacientes de tipo 2 el riesgo derivado de la ejecución de esta técnica, y la falta de resultados adecuados contraindican por el momento su realización (2, 3, 4). El trasplante hepático parcial con el fin de introducir en el organismo hepatocitos capaces de sintetizar β-glucosidasa no ha resultado útil debido a la rápida infiltración del tejido trasplantado por células de Gaucher (2).

La terapia génica somática, es decir la introducción en las células del individuo del gen normal mediante el uso del vector adecuado seguramente será herramienta importante para el tratamiento de estos pacientes en un futuro razonablemente próximo. En el momento actual son muy prometedores los resultados obtenidos con ratones modelos del tipo 2 de la enfermedad, ya que se ha logrado una prolongada expresión *in vivo* del gen de la β-glucosidasa humana en los lisosomas de los macrófagos del animal tras la introducción del gen en sus células hematopoyéticas primitivas mediante el uso de retrovirus. La combinación de la terapia génica y de la sustitución enzimática parece configurarse como el tratamiento ideal para los individuos afectos de la EG (18).

REFERENCIAS

1. Chabas A, Coll MJ, Pampols T. Enfermedades lisosomales. En Pampols T (ed). Del cromosoma al Gen. Dip. de Barcelona 1995; 317-388.
2. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher Disease, en Scriver ChR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (ed). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw Hill, New York 1995; 2641-2670.
3. Kaminsky P, Belmatoug N, Billette de Villemeur T. Maladie de Gaucher. Presse Med 1996; 25: 108-112.
4. Gaucher Disease: Current issues in diagnosis and treatment. NIH Tecnol Assess Statement 1995 ; 1: 1-27.
5. Pasmanik-Chorn M, Laadan S, Elroy-Stein O, Zimran A, Abrahamov A, Gatts S, Horowitz M. The glucocerebrosidase D409H mutation in Gaucher disease. Biochem Mol Med 1996; 52: 125 - 133.
6. Rice EO, Mifflin TE, Sakallah S, Lee RE, Sansieri CA, Barranger JA. Gaucher disease: studies of phenotype, molecular diagnosis and treatment. Clin Genet 1996; 49: 111- 118.
7. Xu You-Hai, Ponce E, Sun Y, Leonova T, Bove K, Witte D, Grabowski GA. Turnover and distribution of intravenously administered mannose-terminated human acid b-glucosidase in murine and human tissues. Pediatr Res 1996; 39: 313-322.
8. Meivar-Levy I, Horowitz M, Futerman AH Analysis of glucocerebrosidase activity using N-(1(14)hexanoyl-D-erythroglucosylsphingosine demonstrates a correlation between levels of residual enzyme activity and the type of Gaucher disease. Biochem J 1994; 303: 377-382.
9. Yoshikawa H, Fueki N, Sasaki M, Sakuragawa N. Uncoupling of blood flow and oxigen metabolism in the cerebellum in type 3 Gaucher disease. Brain Dev 1991; 13: 190-192.
0. Holleran WM, Ginns EI, Menon GK, Grundmann JU, Fartasch M; McKinney CE, Elias PM, Sidransky E. Consequences of beta-glucocerebrosidase deficiency in epidermis. Ultrastructure and permeability barrier alterations in Gaucher disease. J Clin Invest 1994; 93: 1756-1764.
1. Eto Y, Ido H. Pathogenesis of CNS involvement in Guacher disease. 7th International Congress of IEM (abstract). Vienna, 1997.
2. Fujimoto A, Tayebi N, Sidransky E. Congenital ichthyosis preceding neurologic symptoms in two sibs with type 2 Gaucher disease. Am J Med Genet 1995; 59: 356-358.
3. Sidransky E, Fartasch M, Lee RE, Metlay LE, Abella S, Zimran A, et al. Epidermal abnormalities may distinguish type 2 from type 3 of Gaucher disease. Pediatr Res 1996; 39: 131-141.
4. Adams RD, Lyon G. Neurology of hereditary metabolic diseases of children. McGraw Hill. New York, 1982
5. Hill S Ch, Damaska BM, Tsokos M, Kreps C, Brady RO, Barton NW. Radiographic findings in type 3b Gaucher disease. Pediatr Radiol 1996; 26: 852- 860.
6. Bove KE, Daugherty C, Grabowsky GA. Pathological findings in Gaucher disease type 2 patients following enzyme therapy. Hum Pathol 1995; 9: 1040-1045.
7. Erikson A, Astrom M, Mansson JE. Enzyme infusion therapy of the Norrbottnian (type 3) Gaucher disease. Neuropediatrics 1995; 26: 203-207.
8. McKinney CE, Sidransky E, LaMarca ME, Riviere I, Holleran WM. Gaucher Disease: A tale of two species. MRDD Research Reviews 1995; 1: 79- 86.

Crecimiento y desarrollo del niño con enfermedad de Gaucher

S. RITE , A. BALDELLOU

INTRODUCCIÓN

Los avances experimentados en el conocimiento de la Enfermedad de Gaucher (EG) durante el transcurso de los últimos años han puesto de manifiesto que, prácticamente la totalidad de las formas con afectación neurológica y las dos terceras partes de las formas clínicas sin afectación neurológica debutan durante la infancia (1); y que el diagnóstico cada vez más precoz de la enfermedad y el tratamiento enzimático sustitutivo ha cambiado de un modo extraordinariamente favorable el curso clínico y el pronóstico a largo plazo de los niños afectos. Muchas de las manifestaciones clásicas de la enfermedad (visceromegalia, alteraciones hematológicas, crisis óseas, etc.) han sido prácticamente eliminadas o se mantienen controladas de un modo muy efectivo y se ha conseguido además, que los pacientes afectos de formas sin afectación neurológica tengan una supervivencia prácticamente normal.

Desde esta perspectiva, una vez asegurada la supervivencia vital de los pacientes, otros problemas relacionados con la nueva patomorfosis de la enfermedad han ido adquiriendo progresivamente protagonismo en el tratamiento de los niños afectos de una EG. Asegurar el adecuado crecimiento y desarrollo de los pacientes; prevenir la osteoporosis y conseguir la adecuada masa ósea puberal; identificar y tratar precozmente los problemas emergentes puestos en evidencia por la evolución actual de la enfermedad (fibrosis viscerales, hipertensión pulmonar, parkinsonismo, etc.) y ofrecer la máxima calidad de vida relacionada con la salud a los niños afectos, son los principales desafíos asistenciales en este terreno.

CRECIMIENTO Y DESARROLLO

El retraso de crecimiento está presente en la mitad de los niños afectos de EG sin afectación neurológica, siendo un síntoma de gran valor a la hora de determinar la gravedad y el grado de progresión de la enfermedad e incluso es un hecho frecuente que constituya inicialmente su única manifestación clínica (2,3). En 1996, Kaplan (4) observó tres patrones de crecimiento entre los niños afectos de EG: en un 28% de ellos el patrón de crecimiento era normal en relación a la población general y a la talla de los padres, en un 22% el patrón de crecimiento era normal en relación a la población general pero disminuido en relación a la

familia y en un 50% el patrón de crecimiento era anormal en relación con la población general y con la familia del niño. Posteriormente Kauli (5) comprobó que dicho retraso de crecimiento acontece fundamentalmente entre los 3 y 7 años y que asociado a él, más del 50 % de los niños con EG presentaban un desarrollo puberal retrasado. En población española se ha constatado que un 42% de los niños afectos de EG se sitúan en el momento del diagnóstico por debajo del percentil 3 de talla para los estándares de normalidad (6).

La existencia de una asociación entre la presencia de la mutación L444P y el retraso de talla de los pacientes; la demostración de una correlación significativa entre el tamaño hepático y el retraso de crecimiento y el hecho de que éste sea, así mismo, paralelo a la gravedad de la enfermedad medida por otros indicadores como la actividad de quitotriosidasa, sugiere que el grado de desarrollo de la enfermedad y más en concreto de la disfunción hepática (tal como ocurre con otras metabolopatías), tenga relación con el pobre crecimiento que presentan los niños con EG (4, 6, 7); pero es importante conocer las causas exactas de este retraso de crecimiento, con el fin de establecer las medidas preventivas y terapéuticas más oportunas.

Recientemente hemos tenido ocasión de demostrar que el retraso de crecimiento de la enfermedad de Gaucher está relacionado con la alteración de determinadas proteínas del sistema IGF (factores de crecimiento similares a la insulina) que son importantes determinantes del crecimiento somático (8).

De todos los componentes de este sistema, el IGF-I es el más relevante en cuanto al crecimiento lineal como se ha demostrado en el déficit de hormona de crecimiento. El IGF-I es un peptido de 70 aminoácidos homólogo a la proinsulina humana, de origen fundamentalmente hepático y para el cual existen receptores en casi todos los tejidos del organismo (9). En general IGF-I ejerce dos tipos de acciones: unas a corto plazo, de tipo anabólico, sobre el metabolismo proteico y de los carbohidratos, y otras a largo plazo, sobre el crecimiento y la diferenciación celular (10). IGF-I estimula la proliferación celular al mediar en la síntesis de DNA, RNA y proteínas. Las células en fase de reposo G_0, requieren la estimulación de otros factores de crecimiento, llamados factores de competencia, que hacen que la célula entre en fase G_1 de síntesis proteica. Al aumentar entonces los receptores para IGF-I las células son capaces de responder a éste y otros factores de progresión celular entrando en fase S de replicación del DNA y posteriormente en la fase M de mitosis (8-10). La acción más relevante del IGF-I es la estimulación del crecimiento postnatal y sus acciones se han detectado en la mayoría de los tejidos, especialmente a nivel esquelético. Se ha demostrado también la capacidad de IGF-I en la regulación de la diferenciación celular en mioblastos, osteoblastos, osteoclastos, condroblastos, adipocitos y células neurales. Así en los condrocitos, inicialmente y durante la fase de crecimiento logarítmico, estimula la síntesis de DNA, y en una segunda fase aumentan la síntesis de proteoglicanos

y de otros componentes de la matriz cartilaginosa. Además como su propio nombre indica favorece el transporte de glucosa, su oxidación y la lipogénesis (10,11). La GH es el mayor regulador de la síntesis de IGF-I tanto en sus niveles circulantes como tisulares (12,13), aunque otros factores reguladores deben ser tenidos en cuenta. Los niveles de IGF-1 son edad dependientes; bajos al nacimiento, alcanzan valores máximos al final de la pubertad y posteriormente descienden de forma progresiva (11). El estado nutricional es un importante regulador del sistema IGF y concretamente de la IGF-I. La malnutrición proteico-calórica se acompaña de una disminución significativa de los niveles de IGF-I como tiene lugar en los síndromes de insensibilidad a la GH. De hecho la disminución de los niveles de IGF-I parece explicarse por la existencia de una resistencia a la acción de la GH (11). Como consecuencia de que la principal fuente de IGF-I es el hígado, los niveles de IGF-I guardan correlación alta con los marcadores de función hepática y se encuentran alterados en diversas enfermedades hepáticas (14-15).

Una característica diferencial de los IGFs en relación a otros factores polipeptídicos es su capacidad de unión a los IGFBPs, de tal modo que únicamente el 1% de los IGFs circula en forma libre. Hasta la fecha se han descrito 6 proteínas de unión a los IGFs siendo la IGFBP-3 (la más abundante en el suero humano) la mejor conocida. Sintetizada fundamentalmente en el hígado tiene una afinidad por IGF-I, mayor que la de otras IGFBPs y los receptores. Tras acoplarse a la IGF-I ó al IGF-II es capaz de unirse con la subunidad ácido lábil (ALS) formando un complejo ternario de 150 kDa, por ello los niveles de IGF-I e IGF-II dependen en gran medida de la IGFBP-3 ya que la vida media de sus formas libres es de 4 – 15 minutos y unidos a IGFBP-3 permanecen en la circulación. Su regulación es semejante a la IGF-I y la GH, el estado nutricional, el funcionalismo hepático y la edad ejercen una influencia similar aunque de una manera algo más atenuada (16-18).

La ALS, uno de los tres componentes del complejo ternario de 150 kDa, no es en sentido estricto una proteína transportadora propiamente ya que ella sola no es capaz de unirse con los IGFs a no ser que el IGF este unido previamente a la IGFBP-3 formando un complejo binario. Parece incrementar la capacidad de unión de la IGFBP-3 por el IGF-I. Su síntesis es casi exclusivamente hepática e igualmente a IGF-I e IGFBP-3 su factor regulador principal es la GH y su relación con la edad y el estado nutricional es semejante al de IGF-I e IGFBP-3 (19-21).

El complejo ternario de 150 kDa, de alta afinidad transporta la mayor parte de IGF-I, y prolonga la vida media de los IGFs que en su forma libre es de varios minutos y en este complejo es de casi 15-17 horas. Es pues la forma principal en la que los IGFs van vehiculizados en sangre constituyendo un reservorio circulante que evita el paso de IGFs hacia sus tejidos impidiendo que las concentraciones tan elevadas que existen en plasma tengan efectos metabólicos tipo insulina y puedan causar hipoglucemias. La existencia de este reservorio de IGFs a

nivel vascular en su unión con las IGFBPs es importante fisiológicamente ya que no existe ningún almacén tisular ni intracelular de IGFs sino que se secretan conforme se van sintetizando (11).

Mandel (22) analizando los cambios de IGF-I, IGFBP-3, la proteína de unión a la GH (GHBP) y la tasa de crecimiento durante la prepubertad en niños con déficit de GH (GHD) durante el tratamiento con GH, demostró que los factores que más se correlacionan con el crecimiento son las concentraciones de IGF-I e IGFBP-3. La IGFBP-3 actúa de forma sinérgica con la IGF-I en la estimulación del crecimiento en pacientes con GHD, de igual manera que en niños normales.

A partir del estudio de un grupo de pacientes españoles que iniciaron la sintomatología clínica de la enfermedad durante la infancia, hemos comprobado que en la EG tipo I el crecimiento lineal guarda una correlación negativa con la presencia de la mutación L444P , que tanto IGF-I como IGFBP-3 se asocian de forma negativa con la presencia de esta mutación, existiendo un descenso significativo de los niveles de IGF-I e IGFBP-3 en los niños con EG y que éstos son los parámetros que mejor se correlacionan negativamente con la talla del niño antes de iniciarse el tratamiento enzimático sustitutivo (TES). Además el IGF-I total muestra una correlación negativa con el índice de gravedad de Zimran (SSIA) (23). Esta alteración del sistema IGF, seguramente responsable principal del retraso de talla de los pacientes afectos de EG, parece ser consecuencia de la deficiente síntesis proteica y por tanto de IGF-I e IGFBP-3 causada por la hepatopatía característica de la enfermedad tal como parece confirmarlo la existencia de una correlación negativa entre los niveles de IGF-I libre y los niveles de AST antes de iniciarse el tratamiento enzimático sustitutivo (4). Los niveles disminuidos de IGFs, son pues, expresión de un estado de insensibilidad a la GH tal como se ha observado en otras enfermedades crónicas con afectación hepática (24).

Consecuencia de la heterogeneidad clínica de la enfermedad, otros factores génicos (además de las mutaciones responsables de la enfermedad) pueden intervenir en el desarrollo del pobre crecimiento que experimentan un porcentaje elevado de niños con EG. El estudio mediante biopsia hepática y examen de la expresión del ARN de un grupo numeroso de genes implicados en el crecimiento y diferenciación celular ha puesto en evidencia en dos pacientes de Gaucher adultos, una disminución de la expresión de los genes responsables de codificar la IGF-2 y de los de las proteínas transportadoras IGFBP-2 e IGFBP-4 (cuadro I) (4).

Aunque la principal consecuencia del déficit de IGFs en la infancia es el retraso de crecimiento, estas proteínas estimulan la síntesis proteica a nivel de todo el organismo y por tanto su deficiencia puede estar relacionada con otras manifestaciones clínicas de la enfermedad (alteraciones del perfil lipídico, osteoporosis, etc.), similares a las que presentan los pacientes con déficit de hormona de crecimiento. Los niveles reducidos de IGF-I se han asociado con disminución de la

CUADRO I
EXPRESIÓN DE IGFS E IGFBPS

	Cambios en relación a los controles	
Gen	*Paciente N370S/T134P*	*Paciente N370S/N370S*
IGF-II	– 6,7	– 2,3
IGFBP-2	– 2,0	– 3,0
IGFBP-3	+ 2,0	NC
IGFBP-4	– 2,5	– 3,0
IGFBP-5	– 2,1	NC

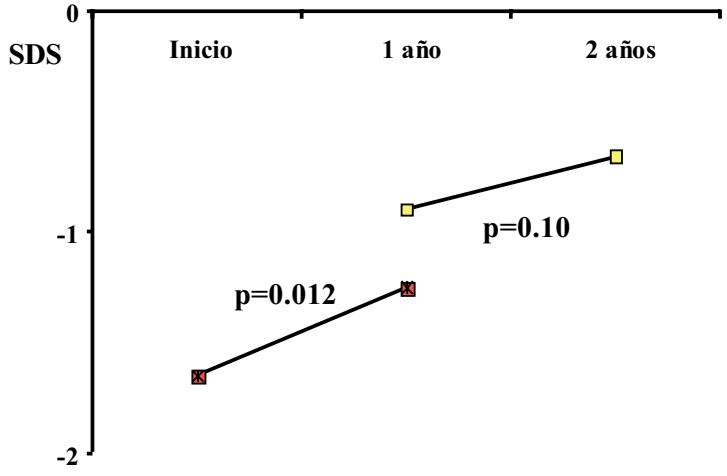
IGF: Factor de crecimiento parecido a la insulina; NC: No cambia; IGFBP: Proteína de unión al IGF.

masa muscular y en adultos con GHD se ha demostrado que los incrementos en IGF-I se relacionan con cambios en la composición corporal y con cambios en el perfil lipídico, similares a los que hemos constatado en los pacientes con EG (25). Se conoce también, que niveles disminuidos de IGFs (fundamentalmente IGF-I) se relacionan con la osteoporosis, trastorno prácticamente constante entre los individuos con EG (26).

El hecho de que el déficit de crecimiento de la EG infantil es consecuencia de los mecanismos fisiopatológicos de la propia enfermedad, es conocido desde que Kaplan demostró la existencia de un crecimiento recuperador durante el primer año de tratamiento enzimático sustitutivo de los pacientes (4). Posteriormente, tras analizar la respuesta de 15 pacientes españoles al tratamiento, pudimos comprobar dicho crecimiento recuperador (figura 1).

Recientemente nuestro grupo ha comprobado como el tratamiento enzimático sustitutivo provocó un incremento significativo de los niveles de IGF-I libre, IGFBP-3 y ALS total durante el primer año de tratamiento (figura 2) y de IGF-I total durante los dos primero años en los pacientes estudiados, de tal modo que todos los componentes del complejo ternario vieron incrementados de forma significativa sus niveles plasmáticos (23). Simultáneamente a esta mejoría en los niveles de los factores de crecimiento, tuvo lugar durante el primer año un incremento significativo del Z-score de talla y persistió un crecimiento recuperador durante el segundo año de tratamiento, aunque no tan marcado como el anterior (figura 1) (3).

Parece ponerse en evidencia que la normalización de la función hepática, consecuencia del tratamiento enzimático, corrigió el estado de insensibilidad del hepatocito a la GH y permitió una adecuada secreción de IGFs que provocó a su vez el crecimiento recuperador de los pacientes. Por tanto en el momento actual, el tratamiento específico del retraso de talla en la EG es la administración del enzima deficitario.



1er año: -1.65 ± 1.3 → -1.25 ± 0.96 (n=15)
2º año: -0.9 ± 0.68 → -0.66 ± 0.83 (n=8)

Figura 1.— Crecimiento recuperado durante el TES.

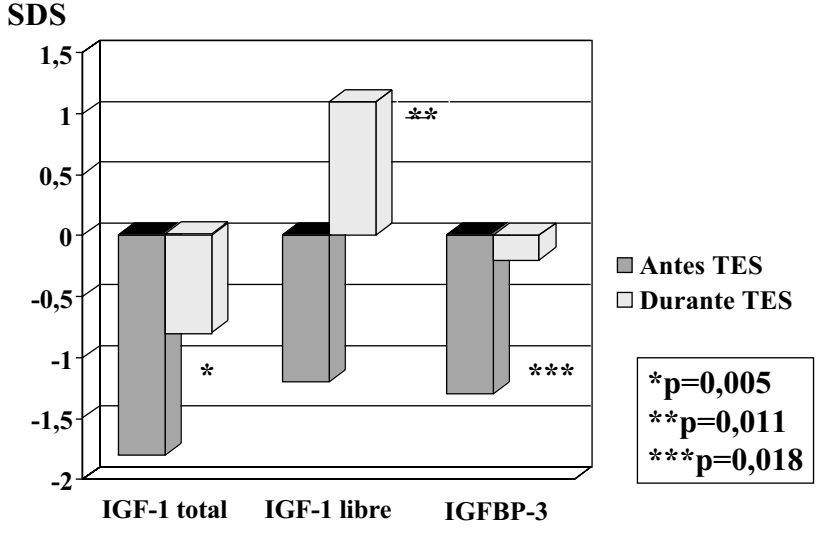


Figura 2.— Respuesta del sistema IGF al TES durante el primer año.

OSTEOPOROSIS

Prácticamente la totalidad de los pacientes con EG desarrollan a lo largo de su vida una osteoporosis / osteopenia que puede condicionar fuertemente el desarrollo de algunas de las manifestaciones óseas de la enfermedad y que repercute de un modo muy importante en su calidad de vida (27, 28). En este sentido los niños con EG no son una excepción y el examen cuidadoso de su densidad ósea pone de manifiesto en todos los casos una disminución más o menos importante de la mineralización ósea de mayor trascendencia si cabe, que en el adulto por incidir en una época de la vida en la que tiene lugar el normal crecimiento y maduración del esqueleto (29).

Durante la infancia tiene lugar el proceso de mineralización ósea de un modo paralelo al crecimiento lineal, de tal modo que al llegar a la pubertad se alcanza el pico máximo de masa ósea, y a partir de este momento se inicia su declive más o menos acentuado en función de las circunstancias personales de cada individuo. La mineralización ósea es un proceso dinámico que tiene lugar mediante el adecuado equilibrio de los procesos de aposición ósea y de reabsorción ósea, y por ello la masa ósea depende en cada caso de una serie de factores personales y ambientales, cada vez mejor conocidos. Los primeros (hormonas, vitaminas, receptores celulares, etc.) están condicionados por la dotación génica y entre los segundos destaca el ejercicio físico, la dieta y las enfermedades.

Por el momento no ha podido ser definitivamente aclarado el motivo de la osteoporosis de la EG ya que los estudios sobre el “turnover” óseo de los pacientes son todavía contradictorios (30, 31, 32), aunque tiene que tener relación con la patogenia de la enfermedad, como lo demuestra el hecho de que el tratamiento enzimático sustitutivo (TES) mejora la densidad ósea de los pacientes (33). Tal como se ha comentado con anterioridad hemos comprobado la disminución de los factores de crecimiento IGFs en los niños afectos de EG y es conocido el hecho de que la IGF-I es uno de los factores hormonales cuya presencia es indispensable para que tenga lugar una adecuada mineralización ósea. Puesto que el TES mejora los niveles de IGF-I de los pacientes, parece razonable suponer que la prevención y el tratamiento de la osteoporosis de la EG se basa en la administración de la enzima glucocerebrosidasa a las dosis y tiempo adecuados en cada caso, en la monitorización regular de la densidad ósea de los pacientes, y en la utilización de las medidas terapéuticas complementarias. En los pacientes en los que se demuestre un déficit de aposición de calcio habrá que valorar el uso de suplementos de calcio, la administración de vitamina D y el ejercicio físico reglado. En los casos en los que se demuestre un exceso de reabsorción ósea deberá considerarse el uso de bifosfonatos, con las adecuadas medidas de control.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS A LARGO PLAZO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER SOMETIDA A TES DESDE LA INFANCIA.

Establecido de una modo sistemático el TES, la EG se ha convertido en una enfermedad crónica de inicio habitualmente durante la infancia, pero cuyo curso clínico transcurre a lo largo de una vida de duración prácticamente normal. Como consecuencia de ello, van emergiendo regularmente una serie de problemas médicos que en un primer momento de TES no se habían puesto de manifiesto, probablemente por falta de una perspectiva adecuada, pero que plantean problemas asistenciales y conceptuales para los que todavía no se posee una respuesta adecuada en la mayoría de las ocasiones.

Algunos pacientes desarrollan una fibrosis pulmonar o hepática a pesar del TES y parece existir una gran variabilidad en su presentación y en la respuesta al tratamiento con glucocerebrosidasa, aunque los niños parecen constituir una población de riesgo debido a sus características biológicas y a la larga evolución en ellos de la enfermedad (34, 35, 36). Las primeras manifestaciones de estas patologías pueden pasar prácticamente desapercibidas en un examen clínico general, y por ello es importante proceder a una monitorización sistemática utilizando la metodología más adecuada, de la función pulmonar y hepática de los niños afectos de EG. Probablemente el aumento de la dosis de glucocerebrosidasa es en todos los casos la medida más efectiva para controlar en lo posible la evolución anatomopatológica y funcional de los órganos afectos (37).

Se ha detectado una presencia elevada de colelitiasis en los pacientes con EG cuya fisiopatología no ha sido aclarada con exactitud, pero que debe estar relacionada con los trastornos del funcionalismo hepático y biliar propios de la enfermedad (38); así como infiltraciones de células de Gaucher en forma atípica en el hígado (39), o de localización poco frecuente en el mesenterio (40), y en estos casos es importante establecer el diagnóstico diferencial con procesos tumorales asociados.

Algunos pacientes afectos de formas neuronopáticas de la enfermedad, y sometidos a tratamiento enzimático sustitutivo, presentan manifestaciones clínicas no neurológicas severas a largo plazo tales como derrame pericárdico o alteraciones dermatológicas y cuya presencia puede condicionar gravemente la vida del paciente. Su aparición debe ser detectada precozmente con el fin de ajustar la dosis terapéutica de enzima en cada caso (41).

Finalmente en algunos pacientes con EG tipo I se está poniendo en evidencia la presencia de manifestaciones clínicas parkinsonianas. Se trata de unos enfermos en los que los síntomas de la EG no son muy intensos, pero que desarrollan de un modo precoz síntomas de Parkinson que son muy refractarios al tratamiento. En los individuos afectos no se han encontrado mutaciones en los genes para proteínas implicadas en la enfermedad de Parkinson y no comparten un genotipo

común de Gaucher, aunque muchos de ellos son portadores de un alelo N370S. Los exámenes neuropatológicos han puesto en evidencia una infiltración difusa de cuerpos de Lewy en el hipocampo, sustancia nigra, neuronas piramidales y estructuras de cerebro medio, pero no en el cortex cerebral. Por otro lado el examen del gen de la glucocerebrosidasa en pacientes con Parkinson, pero sin EG, ha detectado en dos casos las alteraciones E326K y T369M. Un mejor conocimiento de estas asociaciones ayudará a comprender la patogenia de las alteraciones neurológicas de estas enfermedades, pero en el momento actual es preciso conocer su existencia para planificar lo más precoz y adecuadamente posible el tratamiento de estos pacientes (42)

CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN LOS NIÑOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER.

La infancia es una época de la vida especialmente vulnerable a cualquier agresión externa que pueda poner en peligro el desarrollo emocional del niño. El objetivo último del tratamiento de la EG en la edad infantil es lograr que los niños afectos desarrollen una vida normal y que por tanto los problemas derivados del tratamiento y de la propia sintomatología de la enfermedad no condicionen, o lo hagan lo menos posible su calidad de vida.

Desde esta perspectiva hoy en día es obligado que todo paciente crónico (como los niños afectos de EG) pueda ser evaluado regularmente mediante un cuestionario que permita monitorizar la evolución de su “calidad de vida relacionada con la salud”. Para que pueda cumplir su función, este cuestionario debe ser diseñado para la edad infantil, validado por los organismos competentes y deberá contener apartados de aplicación general y apartados específicos para la EG. Ello tiene además, especial trascendencia porque los estudios de este tipo permiten detectar disfunciones precoces y sutiles en la evolución de la enfermedad que es posible que no sean identificadas mediante los marcadores clínicos y biológicos al uso. De esta manera se convierten en una herramienta excelente para valorar la respuesta al tratamiento y para decidir la necesidad o no de practicar modificaciones en este (43, 44).

CONCLUSIONES

En el momento actual, el tratamiento enzimático sustitutivo sigue siendo la base del tratamiento de la EG durante la infancia. Pero este tratamiento, debe ser completado en todos los casos mediante un seguimiento continuado de los niños que permita la prevención, diagnóstico precoz y tratamiento de los problemas puestos en evidencia por los avances experimentados en el conocimiento de la enfermedad; con el fin de asegurar en todos los casos, la mejor calidad de vida relacionada con la salud de los niños afectos.

REFERENCIAS

1. Charrow L, Anderson HC, Kaplan P, et al The Gaucher Registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. Arch Inter Med 2000; 160: 2835-2843.
2. Charrow J, Esplin JA, Gribble J, Kaplan P, Kolodny H, Pastores GM, et al. Gaucher disease. Recommendations on diagnosis, evaluation and monitoring. Arch Intern Med 1998; 158: 1754-1760.
3. Mistry PK, Abrahamov A. A practical approach to diagnosis and management of Gaucher´s disease. Ballière Clin Haematol 1997; 10: 817-838.
4. Kaplan P, Mazur A, Manor O, Charrow J, Esplin J, Gribble J, et al. Acceleration of retarded growth in children with Gaucher disease after treatment with alglucerase. J Pediatr 1996; 129: 149-153.
5. Kauli R, Zaizov R, Lazar L, Pertzelan A, Laron Z, Galatzer A, 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: 158-163.
6. Rite S. Enfermedad de Gaucher de inicio en la edad pediátrica. Estudio de la correlación genotipo-fenotipo, del crecimiento de los pacientes y de la respuesta al tratamiento enzimático sustitutivo. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza. Zaragoza, 2002.
7. Pozo J, Gracia R, Argente J. Hipocrecimiento: Concepto y clasificación. En: Tratado de Endocrinología pediátrica y del Adolescente. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodriguez F (eds). EDIMSA. Madrid, 1995. Pag 95-110.
8. Gluckman PD, Douglas RG, Ambler GR, Breier BH, Hodgkinson SC, Koena JB, Shaw JHF. The endocrine role of insulin-like growth factor I. Acta Paediatr Scand 1991; 372 (suppl):97-105.
9. Le Roith DL. Insulin-like growth factors. N Engl J Med 1997; 336: 633-640.
10. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. Endocr Rev 1995; 16: 3-34.
11. Labarta JI, Mayayo E, Ferrandez A. Factores de crecimiento similares a la insulina y sus proteínas transportadoras: ¿Qué son y para qué sirven?. Bol Pediatr Arag Rioj Sor 1998; 28: 53-61.
12. Blum WF, Albertsson Wilkand K, Rosberg S, Ranke MB. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 1610-1616.
13. Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Gaugel E, Zeisel HJ, Bierich JR. A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 1292-1298.
14. Blum WF. Factores de crecimiento similares a la insulina y sus proteínas fijadoras. En: Ranke MB. Diagnóstico endocrinológico funcional en niños y adolescentes. Ed: Díaz de Santos, Madrid. 1993; 117-133.
15. Holt RI, Jones JS, Stone NM, Baker AJ, Miell JP. Sequential changes in insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children with end-stage liver disease before and after succesful orthotopic liver transplantation. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 160-168.
16. Argente J, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Hervas F, Stene M, et al. Normative data for insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and growth hormone-binding protein in a healthy spanish pediatric population: age- and sex- related changes. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 1522-1528.
17. Juul A, Dalgaard P, Blum WF, Bang P, Hall K, Michaelsen KF, et al. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healty infants, children and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and puberal maturation. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2534-2542.
18. Ooi GT. Insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs): more than just 1, 2, 3. Mol Cel Endocrinol 1990; 71: C39-C41.
19. Baxter RC. The binding protein´s binding protein-clinical applications of the acid labile subunit (ALS) measurements. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3941-3943.

20. Khosravi MJ, Diamandi A, Mistry J, Krishna RG, Khare A. Acid-labile subunit of human insulin-like growth factor binding protein complex: measurement, molecular and clinical evaluation. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3944-3951.
21. Labarta JI, Gargosky SE, Simpson DM, Lee PDK, Argente J, Guevera J, Rosenfeld RG. Immunoblot studies of the acid labile subunit (ALS) in biological fluids, normal human serum and in children with GH deficiency and GH receptor deficiency before and after long term therapy with GH or IGF-1 respectively. Clin Endocrinol 1997; 47: 657-666.
22. Mandel SH, Moreland E, Rosenfeld RG, Gargosky SE. The effect of GH therapy on the immunoreactive forms and distribution of IGFBP-3, IGF-I, the acid-labile subunit, and growth rate in GH-deficient children. Endocrine 1997; 7: 351-60.
23. Rite S, Baldellou A, Giraldo P, Labarta JI, Giralt M, Rubio-Félix D, et al. Insulin-like growth factors in childhood-onset Gaucher disease. Pediatr Res 2002; 52: 109-112.
24. Ormarsdottir S, Ljunggren O, Mallmin H, Olofsson H, Blum WF, Loof L. Circulating levels of insulin-like growth factors and their binding proteins in patients with chronic liver disease: lack of correlation with bone mineral density. Liver 2001; 21: 123-128.
25. Bengtsson BA, Abs R, Bennmarker H, Monson JP, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Stahl E, Westberg B, Wilton P, Wuster C. The effects of treatment and the individual responsiveness to growth hormone (GH) replacement therapy in 665 GH-deficient adults. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3929-35.
26. Seck T, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G, Ziegler R, Pfeilschifter J. Low serum concentrations of insulin-like growth factor I are associated with femoral bone loss in a population-based sample of postmenopausal women. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 55: 101-106.
27. Pastores G, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM, Bone density in type I Gaucher disease. J. Bone Min Res 1997; 11: 1801-1807.
28. Wenstrup RJ. Antiresorptive bone therapy in Gaucher Disease. Gaucher Clinical Perspectives 1998; 6 (2) ; 1-6.
29. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. Br J Radiol 2002; 75 (suppl 1): A1-A12
30. Fiore CE, Barone R, Pennisi P, Pavone R, Riccobene S. Bone ultrasonometry, bone density and turnover markers in type I Gaucher disease. J Bone Miner Metab 2002, 20(1): 34-38
31. Drugan C, Jebeleanu G, Grigorescu-Sido P, Caillaud C, Cracium AM. Biochemical markers of bone turnover as tools in the evaluation of skeletal involvement in patients with type I Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 2002; 28(1): 13-20
32. Schiffmann R, Mankin H, Dambrosia JM, Xavier RJ, Kreps C, Hill SC, Barton NW, Rosenthal DH. Decreased bone density in splenectomized Gaucher patients receiving enzyma replacement therapy. Blood Cells Mol Dis 2002, 28: 288-296.
33. Bembi B, Ciana G, Mengel E, Terk MR, Martini C, Wenstrup RJ. Bone complications in children with Gaucher disease. Br J Radiol 2002, 75 (suppl 1): A37-A44.
34. Lee SY, Mak AW, Huen KF, Lam ST, Chow CB. Gaucher disease with pulmonary involvement in a 6-year-old girl: report of resolution of radigraphic abnormalities on increasing dose of imiglucerase. J Pediatr 2001; 139(6): 862-864.
35. Goitein O, Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Melzer E, Kerem E, Zimran A. Lung involvement and enzyme repalcement therapy in Gaucher disease. QJM 201; 94: 407-415.
36. Perel Y, Bioulac-Sage P, Chateil JF, Trillaud H, Carles J, Lamireau Th, Guillard JM. Gaucher´s disease and fatal hepatic fibrosis despite prolonged enzyme replacement theraphy. Pediatrics 2002; 109: 1170-1173.
37. Sirrs S, Irving J, McCauley G, Gin K, Munt B, Pastores G, Mistry P. Failure of resting echocardiography and cardiac catheterization to identify pulmonary hypertension in two patients with type I Gaucher disease. J Inher Metab Dis 2002; 25: 131-132.
38. Rosenbaum H, Sidransky E. Cholelithiasis in patients with Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 2002; 28: 21-27.

39. Patlas M, Hadas-Halpern I, Renius C, Zimran A, Elstein D. Multiple hypoechoic hepatic lesions in a patient with Gaucher disease. J Ultrasound Med 2002; 21: 1053-1055.
40. Lim AK, Vellodi A, McHugh K. Mesenteric mass in a young girl – an unusual site for Gaucher´s disease. Pediatr Radiol 2002; 32: 674-676.
41. Ono H, Fujiwara M, Ito K, Ueda H, Mizoguchi N, Sakura N. Neurological features in Gaucher disease during enzyme replacement therapy. Acta Paediatr 2001; 90: 229-231.
42. Walter JM, Tayebi N, Hanson M, Stubblefield BK, Sidransky E. The association of Gaucher disease and parkinsonism Annual Meetin of the ASHG, 2002, poster 1441.
43. Cruz Hernandez M. Calidad de vida en pediatría. Med Clin (Barc) 2001; 116: 575-576
44. Higginson IJ, Carr AJ. Measuring quality of life: using quality of life measures in the clinical setting. BMJ 2001; 322: 1297-1300.

Comorbilidad en la enfermedad de Gaucher

J.I. PÉREZ CALVO, A.M. FORTUNA,
M.A. TORRALBA

Tal y como se infiere de los apartados anteriores existe en la EG, especialmente en el tipo 1, un patrón de afectación de órganos y sistemas que configuran un cuadro clínico característico. La presencia de citopenias hematológicas, visceromegalias y los distintos trastornos óseos definen el patrón expresivo de la enfermedad. Adicionalmente existe una constelación de manifestaciones menos frecuentes derivadas de la expresión sintomática que la presencia de células de Gaucher (CG) ocasiona en otros órganos. Así se han descrito infiltración por éstas de los ganglios linfáticos, pericardio, miocardio y endocardio valvular, alvéolos pulmonares, etc.

En la EG el evento inicial que desencadena el resto de las manifestaciones es la existencia de una mutación en el gen de la glucocerebrosidasa ácida (GBA), que codifica la síntesis de una proteína funcional o estructuralmente anormal que no es capaz de degradar su substrato a la tasa adecuada lo que, a su vez, induce su depósito en los lisosomas del macrófago (MFG) y esto produce la disfunción de esta célula lo que finalmente conlleva a las anomalías sintomáticas. Ahora bien, es atractivo especular que la secreción de citoquinas por un MFG anormalmente cargado de lípidos puede tener repercusiones importantes en otros sistemas orgánicos induciendo su disfunción, independientemente de que en él se alojen o no CG.

Si lo anterior es cierto y considerando las enfermedades monogénicas desde una perspectiva global es plausible pensar que los portadores heterocigotos de un determinado trastorno pueden sufrir anomalías clínicas no esperadas. Por ejemplo, en la hemocromatosis, o en la EG propiamente, los portadores nunca desarrollan la enfermedad como tal, pero manifiestan algunos rasgos bioquímicos a caballo entre los sujetos no portadores y los enfermos. En la hemocromatosis, por ejemplo, los valores de sideremia y ferritina están elevados en los portadores con respecto a los no portadores y son más bajos que los correspondientes a los enfermos. Algo similar ocurre en la EG; los portadores muestran un perfil lipídico intermedio del de los no portadores y los sujetos afectos e igualmente ocurre con los valores de actividad de la glucerebrosidasa en muestras de leucocitos.

En un estudio realizado en España comparando un grupo de sujetos afectos de EG, con sus familiares portadores y no portadores y analizando la frecuencia con que comunican otras enfermedades asociadas, encontramos que el tener una

EG multiplicaba por 10 el riesgo de padecer otras enfermedades y que este exceso de riesgo era especialmente manifiesto entre las mujeres (1). No se encontraron diferencias entre los sujetos portadores y no portadores. Este estudio, aunque con evidentes limitaciones, por el tamaño muestral y la posibilidad de incluir algún sesgo de selección apunta claramente en la dirección de otros estudios que afirman que la EG supone un riesgo real de asociar otras enfermedades.

El propósito de este capítulo es revisar aquellas líneas de evidencia que sugieren una posible asociación no casual de la EG con otras enfermedades no directamente relacionadas con la mutación causal y para las cuales existen hipotéticos mecanismos fisiopatológicos que pueden vincularlas.

En las páginas siguientes intentaremos ordenar los datos sobre la relación entre la EG y:

- El cáncer de órganos sólidos o hematológico.
- La hipertensión pulmonar.
- Trastornos neurológicos de tipo extrapiramidal
- La valvulopatía mitroaórtica.

EL CÁNCER DE ÓRGANOS SÓLIDOS O HEMATOLÓGICO

La frecuencia deneoplasias malignas entre los pacientes con EG es superior a la de la población general (2). Shiran et al. en 1993 establecieron que estos pacientes tenían una incidencia de cáncer, especialmente de estirpe hematológica como mielomas, leucemias y linfomas, superior a la media. Su estudio se consideró la primera prueba de un hecho al que observaciones aisladas previas ya apuntaban.

El estímulo sostenido que el acúmulo de glucocerebrósido produce sobre el sistema inmune se ha considerado como responsable, al menos parcialmente, de la alta tasa de linfomas y mielomas entre los pacientes con EG. El incremento de los valores de inmunoglobulinas séricas sería un reflejo de este estímulo crónico.

Hay comunicaciones ocasionales de enfermedades lifoproliferativas que se desarrollan como primera manifestación de la EG (2). Del mismo modo que se ha descrito la presencia concomitante de linfoma no Hodgkin (4), o leucemia mieloide crónica (5) y EG.

Otos factores recientemente implicados en la génesis de trastornos linfoproliferativos en la EG son un perfil de secreción anormal de citoquinas, particularmente interleuquina 6, y otros productos macrofágicos, capaces de inducir respuestas de fase aguda y crecimiento de linfocitos B (3).

Hay numerosos casos de mieloma múltiple (MM) asociado a EG (6), pero solo unos pocos lo son del tipo IgG, lo que contrasta con el patrón del componente monoclonal de los pacientes con MM aislado.

También se han comunicado casos de tumores sólidos asociados a la EG. Entre ellos con el cáncer de colon, páncreas, mama, piel y laringe (7), pulmón y próstata (2).

En conjunto, el riesgo relativo (RR) de sufrir una neoplasia maligna entre los sujetos con EG con respecto a la población general, se ha estimado en 3,6 para los cánceres de órgano sólido, y en 14,7 para los de estirpe hematológica (2).

En una revisión efectuada por Bohm et al. se estimó que el 33% de los cánceres encontrados en pacientes con EG afectaban al hueso (MM, sarcomas primaries y linfoma óseo), lo cual es muy superior a lo hallado en la población general (8).

En consecuencia, el cáncer óseo, primario o metastásico, debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las lesiones óseas líticas dolorosas en los pacientes con EG.

Petrides et al. (5) sugieren que el agravamiento de las manifestaciones óseas que se producen en algunos pacientes con EG con linfomas concomitantes, podría deberse al incremento en la produción de glucocerebrósido no degradado procedente de los leucocitos en exceso.

Estos resultados apoyan firmemente la creencia largamente sostenida de que existe un incremento en el riesgo de sufrir cáncer por parte de los pacientes con EG y, en consecuencia, debe animar al clínico para su detección precoz.

HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA EG

Las primeras referencias sobre la afectación del pulmón en la EG se remontan a la década de los 60 (9, 10). En estudios necrópsicos posteriores se halló afectación pulmonar hasta en un tercio de los casos (11), más frecuentemente en las formas graves de la enfermedad, tipos 2 y 3. En el tipo 1, aunque es frecuente encontrar diferentes anomalías en los test de función pulmonar (12), las formas sintomáticas son extraordinariamente infrecuentes, 3 casos de 250 pacientes en un centro de referencia (13).

Los mecanismos fisiopatológicos, síndromes clínico-funcionales y sus manifestaciones son variadas (14, 15) (cuadro I). La presencia de alteraciones funcionales pulmonares parece depender de la infiltración subyacente por células de Gaucher (CG), como lo demuestra su correlación con los índices de gravedad aceptados en esta enfermedad (15), excepto en el caso de la hipertensión pulmonar que puede desarrollarse por mecanismos distintos.

Para el diagnóstico de la afectación pulmonar se recomienda la práctica de tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) pulmonar (16, 17) puesto que la radiología simple es muy poco sensible. De modo anecdótico se ha comunicado la presencia de macrófagos cargados de lípidos en los productos del lavado broncoalveolar en un paciente con una lipidosis, sugiriendo que dicha técnica puede resultar útil en algunos casos (18).

Por sus peculiaridades, en lo sucesivo nos referiremos en este capítulo a la hipertensión pulmonar (HP).

CUADRO I
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA AFECTACIÓN PULMONAR
EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Mecanismo	*Variante de EG **	*Presencia de CG ***	*Patrón clínico*	*Anatomía patológica*	*Radiología*
Extratorácico (cifosis dorsal, visceromegalias síndrome hepatopulmonar)	1,3	No	Insuficiencia respiratoria por restricción pulmonar		
Infiltración intersticial	3	Peribronquial Perivascular Septal	Insuficiencia respiratoria	Fibrosis	Normalidad o Patrón intersticial
Oclusión capilar	2,3	Intracapilar	Hipertensión pulmonar cor pulmonale	Cambios arteriales de hipertensión pulmonar	Normalidad o hipertensión pulmonar
Ocupación alveolar	2,3	Espacios alveolares	Insuficiencia respiratoria	Ocupación alveolar	Consolidación espacio a
Desconocido (¿vasoconstrictores? ¿Angiotensina 2?)	1	No	Hipertensión pulmonar Cor pulmonale	Cambios arteriales de hipertensión pulmonar	Normalidad o hipertensión pulmonar

* EG: enfermedad de Gaucher. Hace referencia a la forma predominante, ya que todos estos trastornos pueden aparecer en las tres variantes de la EG. ** CG: células de Gaucher.

Por razones aún desconocidas la HP es un trastorno más frecuente entre los pacientes afectos de EG tipo 1 que en la población general. Así la forma esporádica de HP primaria (HPP) tiene una frecuencia de 1 caso por millón de habitantes; la forma familiar, de herencia autosómica dominante y penetrancia incompleta, alcanza el 6% de las personas en riesgo (19), mientras que en la EG oscila entre un 7% de pacientes en tratamiento (20) y un 30 % de los pacientes que no lo reciben (21). La mayoría de los pacientes presentan formas leves o moderadas con presiones sistólicas en el ventrículo derecho (PSVD) entre 35 y 50 mm Hg. Aunque su curso clínico es asintomático, también hay casos de HP grave susceptibles de tratamiento vasodilatador o transplante pulmonar y desenlace mortal en algunos casos.

Se han identificado varios factores predisponentes de HP. En el único estudio prospectivo realizado sobre la HP en un grupo de 134 pacientes con EG tipo 1, Mistry et al. encontraron que el sexo femenino, la esplenectomía previa, la presencia de mutaciones distintas de la N370S, la historia familiar de HP y el polimorfismo I en el gen de la ECA son factores que predisponen a la presencia y gravedad de HP entre los pacientes con EG (14). La presencia de estos factores genéticos o epigenéticos, deben alertar al clínico en la búsqueda exhaustiva y un tratamiento más enérgico de la HP y la EG respectivamente. Otros factores genéticos intensamente investigados, pero cuya relación con la HP de la EG es todavía obscura, son los polimorfismos en el gen del Bone Morphogenetic Receptor Protein 2 (BMRP) (22).

La técnica de elección para la detección de HP es la ecocardiografía *doppler* y en aquellos casos en que exista una sospecha clínica firme que no se confirme con ecocardiografía en reposo, su realización bajo estrés con dobutamina puede desenmascararla (23). Aunque en las recomendaciones para la evaluación y seguimiento del grupo cooperativo internacional (ICGGD) del año 98 no se cita la ecocardiografía en la rutina de evaluación inicial y seguimiento (17), otros autores en base al mejor conocimiento posterior del problema abogan por su realización (25, 26). Creemos que es razonable practicar un ecocardiograma, al menos en la evaluación inicial del paciente, y así se recoge en las guías que la FEETEG ha editado (27).

La HP conlleva en sí importantes connotaciones pronósticas y terapéuticas. Algunos autores han comunicado casos de HP que se desarrollan durante el tratamiento enzimático substitutivo (TES) y, en consecuencia advierten de su posible papel patogénico en el desarrollo de HP (20, 28) y abogan por su supresión. Otros, por el contrario, han comunicado buenos resultados con el TES tanto de las manifestaciones viscerales y hematológicas de la EG como de la HP que, en algunos pacientes ha evitado incluso el transplante pulmonar (21, 29). Junto con la TES se emplean en los casos graves anticoagulantes y epoprostenol con buen resultado (21, 30). La opinión más aceptada es que la HP constituye una indicación de TES, incluso a dosis más altas que las habituales; si la HP es grave deben

asociarse anticoagulantes y epoprostenol. En cualquier caso es importante una estrecha monitorización de la evolución de la HP ya que no puede descartarse un aumento de la PSVD bajo tratamiento enzimático, en cuyo caso su supresión debería tenerse en consideración.

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS DE TIPO EXTRAPIRAMIDAL

El espectro de manifestaciones clínicas asociadas a la EG, continúa expandiéndose. Clásicamente la EG se divide en tres formas en función de la presencia o no, y la progresión, de trastornos neurológicos (31).

Existe un pequeño subgrupo de pacientes adultos de difícil clasificación porque junto a una EG tipo 1 desarrollan síntomas de tipo parkinsoniano. Se han publicado casos aislados o pequeñas series de pacientes mencionando dicha asociación, pero la primera publicación que claramente analiza la coexistencia de estos dos fenotipos en seis casos de pacientes con EG y síntomas parkinsonianos fue la de Neudorfer et al., en 1996 (32). En ella se apreciaba que el hallazgo más llamativo de este síndrome parkinsoniano atípico era la gravedad de su curso clínico. Las manifestaciones neurológicas se presentaban entre la cuarta y sexta décadas de vida y eran refractarias al tratamiento convencional de la enfermedad de Parkinson. La resistencia al tratamiento convencional de los síntomas extrapiramidales ha sido comunicado también por otros autores en un paciente en el que el diagnóstico de EG se realizó 12 años después del de enfermedad de Parkinson, con motivo del estudio de una trombocitopenia (33).

A pesar de que el tratamiento enzimático sustitutivo (TES) de la EG mejora las mayoría de las manifestaciones sistémicas de la enfemedad, no existen muchos datos de su efecto sobre los síntomas extrapiramidales. Recientemente Tayebi et al (4) describieron un paciente con una forma leve de EG y afectación de los movimientos horizontales del ojo, hallazgo característico de la EG tipo 3, que desarrolló un cuadro de temblor con un curso clínico grave. A pesar de la TES el deterioro motor y cognitivo continuaron empeorando. Esta paciente fue, además, la primera en ser tratada con TES y levo-dopa combinadas. El análisis molecular detallado puso de manifiesto la presencia de dos mutaciones puntuales frecuentes en la EG, junto con un reordenamiento, por duplicación, en el gen GBA (34). La importancia de esta combinación de anomalías en el gen GBA en cuanto a la producción del fenotipo final es por ahora desconocida.

Recientemente se ha descrito la asociación de parkinsonismo precoz en otro grupo de cuatro adultos con EG de tipo 1 (35). Cada uno de estos pacientes tenía un genotipo distinto, aunque 4 alelos portaban la mutación N370S. La coincidencia de estos dos fenotipos sugieren una patogenia compartida o bien la existencia de factores modificadores o genéticos comunes.

ALTERACIONES CARDÍACAS EN LA EG

La afectación cardíaca no es frecuente en las enfermedades por depósito, aunque tampoco es excepcional. El hallazgo más frecuente es el engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo, que traduce la infiltración por células de depósito. Otro hallazgo, menos común es el engrosamiento del aparato valvular. La función sistólica suele estar conservada, mientras que el análisis ecocardiográfico de los patrones de flujo diastólico mitral demuestra cambios de tipo obstructivo (36). Todos estos cambios acostumbran a ser sutiles, de modo que no suelen tener traducción clínica.

En la EG, en concreto, el espectro de trastornos cardiovasculares es amplio, aunque en general conserva este mismo patrón oligosistomático. En el cuadro II se recogen las manifestaciones cardíacas descritas hasta la fecha.

CUADRO II
TRASTORNOS CARDIACOS RELACIONADOS CON LA EG

Doble lesión aórtica, estenosis mitral aneurisma disecante de aorta.
Hipertrofia o infiltración ventricular.
Pericarditis.

La infiltración miocárdica puede cursar de modo asintomático, o producir una disminución de la distensibilidad ventricular y el gasto cardíaco. Los trastornos valvulares, como se comenta más adelante, tienen un curso fatal, incluso a pesar del tratamiento quirúrgico. Los cuadros de pericarditis y aneurisma aórtico son excepcionales y probablemente traducen asociaciones casuales, más que una relación causa-efecto real.

Por extraño que pueda parecer la mayoría de estos trastornos ocurren en los tipos menos graves de EG (1 y 10), mientras que en el tipo 2, letal antes de los dos años no se ha encontrado infiltración por células de Gaucher en la autopsia (37).

La forma de afectación cardiaca más interesante es la descrita por Zimran en la aldea palestina de Jenin en dos familias con 12 miembros afectos de EG que presentaban un patrón clínico característico, no conocido hasta entonces, consistente en apraxia oculomotora, depósitos corneales, esclerosis valvular aórtica o mitral y ausencia o mínima organomegalia o afectación ósea (38). El estudio ecocardiográfico de estos sujetos reveló que el grado de estenosis se correlaciona con el tiempo de evolución de la enfermedad y el estudio histológico de las válvulas sustituídas demostró la ausencia de infiltración por células de Gaucher, por lo que el mecanismo de afectación valvular se desconoce por el momento. En todos los sujetos se encontró en homocigosis la mutación designada como D409H, lo que constituye una de las correlaciones fenotipo/genotipo más notables en la EG. Este patrón tan característico de enfermedad se ha descrito con posterioridad en tres hermanos de una misma familia en España por el grupo de

Chabás (39). Los tres pacientes murieron, dos de ellos a pesar de sustituirse las válvulas afectas.

El interés, desde el punto de vista de la co-morbilidad, radica en que se trata de un trastorno presente en la EG sin vinculación con la presencia de CG en el órgano involucrado. Además el hecho de que este fenotipo se asocie indefectiblemente con una mutación concreta en homocigosis lo hace especialmente interesante como modelo para desentrañar los mecanismos que regulan la correlación del fenotipo y el genotipo.

REFERENCIAS

1. Pérez-Calvo JI, Bernal M, Giraldo P, Torralba MA, Civeira F, Giralt M, Pocoví M. Co-morbidity in Gaucher's disease. Results of a Nationwide inquiry in Spain. Eur J Med Res 2000; 5:231-235.
2. Shiran A, Brenner B, Laor A, Tatarsky I. Increasesd Risk of Cancer in Patients with Gaucher Disease Cancer, 72: 1993; 219-224.
3. Cox TM, Schofield JP. Gaucher´s Disease: Clinical Features and Natural History. Baillieres Clin Haematol 1997; 10 : 657-689.
4. Perales M, Cervantes F, Cobo F, Montserrat E. Non-Hodgkin´s Lymphoma associated with Gaucher´s Disease. Leuk Lymphoma 1998; 31: 609-612, .
5. Petrides PE, leCoutre P, Muller-Hocker J, Magin E, Harzer K, Demina A et al. Coincidence of Gaucher´s disease due to a private mutation and Ph´positive Chronic Myeloid Leukemia. Am J Hematol 1998; 59: 87-90.
6. Harder H, Encker J, Zang C, Possinger K, Muller- Hocker J, Beutle E, et al. Coincidence of Gaucher Disease due to a 1226G/ 1448C Mutation and of an Immunoglobulin G lambda Multiple Myeloma with Bence –Jones Proteinuria. Ann Hemat 2000; 79: 640-643.
7. Lee. RE. The Natural History and Pathology of Gaucher´s disease. Technology Assessment Conference, February 27-March 1st, National Institutes of Health, Bethesda Maryland USA1995; 23-25.
8. Bohm P, Kunz W, Horny HP, Einsele H. Adult Gaucher Disease in Association with Primary Malignant Bone Tumours. Cancer 2001; 91: 457-462.
9. Chang-Lo M, Yam LT, Rubenstone AI. Gaucher's disease: review of literature and report od twelve new cases. Am J Med Sci 1967; 254: 303-315.
10. Roberts WC, Frederickson DS. Gaucher's disease of the lungs causing severe pulmonary hypertension with associated recurrent pericarditis. Circulation 1967; 35:783-789.
11. Lee RE, Yousem SA. The frequency and type of lung involvement in patients with Gaucher's disease (Abstract). Lab Invest 1988; 58:54A.
12. Kerem E, Elstein D, Abrahamov A, Bar Ziv Y, Hadas-Halpern I, Melzer E, et al. Pulmonary function abnormalities in type I Gaucher disease. Eur Respir J 1996 Feb;9:340-345.
13. Harats D, Pauzner R, Elstein D, Many A, Klutstein MW, Kramer MR, Farfel Z, Zimran A. Pulmonary hypertension in two patients with type I Gaucher disease while on alglucerase therapy. Acta Haematol 1997; 98:47-50.
14. Pelini M, Boice D, O'Neil K, LaRocque J. Glucocerebrosidase treatment of type I Gaucher disease with severe pulmonary involvement. Ann Intern Med 1994;121: 196-197.
15. Meeker DP. Pulmonary manifestations of Gaucher's disease. Gaucher Clin Perspect 1996; 4:1-5.
16. Aydin K, Karabulut N, Demirkazik F, Arat A. Pulmonary involvement in adult Gaucher's disease: high resolution CT appearance. Br J Radiol 1997;70:93-95.
17. Yassa NA, Wilcox AG. High-resolution CT pulmonary findings in adults with Gaucher's disease. Clin Imaging 1998;22:339-342.
18. Tabak L, Yilmazbayhan D, Kilicaslan Z, Tascioglu C, Agan M. Value of bronchoalveolar lavage in lipidoses with pulmonary involvement. Eur Respir J 1994 Feb;7(2):409-11.

19. Morse JH. Bone morphogenetic protein receptor 2 mutations in pulmonary hypertension. Chest 2002; 121(3 Suppl):50S-53S.
20. Elstein D, Klutstein MW, Lahad A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease. Lancet 1998;351:1544-1546.
21. Mistry P, Sirrs S, Chan A, Pritzker M, Duffy T, Grace M, Meeker D, Goldman M. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. Mol Genet Metab 2002 ;77:91-98.
22. Morse JH. Bone morphogenetic protein receptor 2 mutations in pulmonary hypertension. Chest 2002; 121(3 Suppl): 50S-53S.
23. Sirrs S, Irving J, McCauley G, Gin K, Munt B, Pastores G, Mistry P. Failure of resting echocardiography and cardiac catheterization to identify pulmonary hypertension in two patients with type I Gaucher disease. J Inherit Metab Dis 2002;25:131-132.
24. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, Kaplan P, Kolodny EH, Pastores GM, et al. Gaucher disease. Recommendations on diagnosis, evaluation and monitoring. Arch Intern Med 1998; 158: 1754-1760.
25. Belmatoug N, Launay O, Carbon C. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease. Comite d'Evaluation du Traitement de la Maladie de Gaucher. Lancet 1998 Jul 18;352:240.
26. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Recommendations for diagnosis, evaluation, and monitoring of patients with Gaucher disease. Arch Intern Med 1999;159:1254-1255.
27. Guías de actuación en pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1. Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher 2002. Zaragoza.
28. Dawson A, Elias DJ, Rubenson D, Bartz SH, Garver PR, Kay AC, Bloor CM, Beutler E. Pulmonary hypertension developing after alglucerase therapy in two patients with type 1 Gaucher disease complicated by the hepatopulmonary syndrome. Ann Intern Med 1996; 125: 901-904.
29. Martinez Odrizola P, Ferrero O, Jauregui I, Miguel F. Alglucerase treatment of type 1 Gaucher disease with pulmonary involvement. Respir Med 1998;92:1370-1372.
30. Bakst AE, Gaine SP, Rubin LJ. Continuous intravenous epoprostenol therapy for pulmonary hypertension in Gaucher's disease. Chest 1999;116:1127-1129.
31. Beutler E., Grabowski GA. Glucosylceramide hipidoses. In the metabolic bases of Inherted Disease (Seriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., Eds.). New York: McGraw-Hill, 1995; 2641-2670.
32. Neudorfer O, Giladi N, Elstein D, Abrahamov A, Tuezkite T, Aghai et al. Ocurrence of Parkinson's syndrome in type I Gaucher disease. QJ Med 1996, 89: 691-694.
33. Machaczka M, Rucinska M, Skotnicki AB, Jurczak W. Parkinson's syndrome preceding clinical manifestation of Gaucher's disease. Am J Hematol 1999; 61: 216-217.
34. Tayebi N, Callahan M, Madike V, Stubblefield BK, Orvisky E, Krasnewick D et al. Gaucher Disease and Parkinsonism: a phenotypia and genotypic Characterization. Mol Geu Metab 2001; 73: 313-321.
35. Varconyi J, Rosenbaum H, Baumann N, MacKenzie JJ, Simon Z, Aharon-Peretz J, et al. Gaucher Disease aseociated with Parkinsonism: four further case reports. Am J Med Genet 2003, 116A(4): 348-351.
36. Senocak F; Sarclar M; Ozkutlu S. Echocardiographic findings in some metabolic storage diseases. Jpn Heart J 1994 ; 35: 635-643.
37. Bove KE; Daugherty C; Grabowski GA. Pathological findings in Gaucher disease type 2 patients following enzyme therapy. Hum Pathol 1995; 26: 1040-1050.
38. Abrahamov A, Elstein D, Gross Tsur V, Farber B, Glaser Y, Hadas Halpern I, et al. Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. Lancet 1995; 346: 1000-1003.
39. Chabas A, Cormand B, Grinberg D, Bruguera JM, Balcells S, Merino JL, et al. Unusual expression of Gaucher´s disease: cardiovascular calcification in three sibs homozygous for the D409H mutation. J Med Genet 1995; 32: 740-742.

Diagnóstico

Aspectos morfológicos

M. GIRALT, R. ALVAREZ

INTRODUCCION

En el diagnóstico de la Enfermedad de Gaucher EG cabe considerar dos épocas: la morfológica y la bioquímica. Esta última es relativamente reciente, iniciándose en el año 1980, fecha en la que se describe un método fácil y reproducible para la determinación de beta-glucosidasa, la enzima deficitaria en los sujetos afectos de EG (ver Alteraciones bioquímicas y enzimáticas.

A lo largo de un siglo han sido los hallazgos morfológicos las claves diagnósticas de la EG. En efecto, tanto desde el punto de vista citológico como histológico se observan unas células espumosas características, conocidas prácticamente desde el descubrimiento de la enfermedad como células de Gaucher (CG). Se trata de monocitos transformados cuya característica macrofágica se expresa a través del acúmulo en el interior de los mismos de glucocerebrósidos, cuyo exceso en sangre y tejidos se produce como consecuencia del déficit enzimático.

Por todo lo indicado previamente no ha de sorprendernos que en nuestro medio hayan sido los hematólogos citólogos con mayor frecuencia que los patólogos el elemento clave en el diagnóstico de una enfermedad de acúmulo como la EG. El diagnóstico enzimático ha relegado a un segundo plano la utilidad del diagnóstico morfológico, habiéndose incluso llegado a decir en los países con alta prevalencia de EG que la punción medular, biopsia ósea u otras técnicas invasivas estaban contraindicadas.

En los familiares de sujetos afectos de EG los estudios morfológicos deben proscribirse formalmente, al margen de las connotaciones clínicas de un caso en particular *.

CITOLOGIA DE LA CELULA DE GAUCHER

Las CG son células gigantes, variando su tamaño entre 20 y 100 micras (figuras 1 y 2). De forma redondeada u ovalada, el núcleo, generalmente es único y se sitúa en posición excéntrica. La cromatina nuclear es la propia de un elemento maduro y a menudo presenta rasgos de degeneración picnótica. Aunque pueden observarse nucléolos, estos elementos no son con mucho abundantes. El citoplas-

* Aunque conceptualmente la punción medular sigue teniendo gran interés en las esplenomegalias asintomáticas del niño y adulto joven, ya que permite una orientación diagnóstica inmediata, desde el punto de vista práctico ha caído en desuso. A título de ejemplo, entre nosotros, no se ha diagnosticado por punción medular ningún caso de enfermedad de Gaucher en los últimos diez años (DM Navarro, comunicación personal).

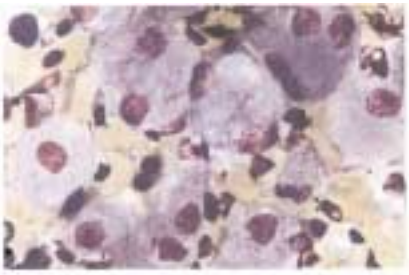


Figura 1.— Acúmulo de células de Gaucher en el bazo. MGG 100X.

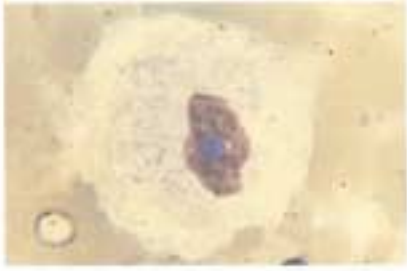


Figura 2.— Célula de Gaucher a gran aumento. MGG 1000X.

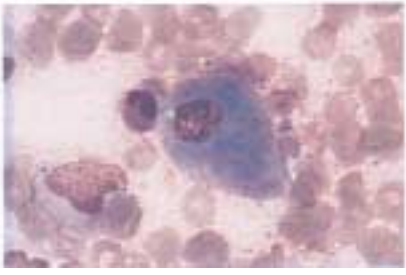


Figura 3.— LMC. Célula pseudogaucheriana. MGG 630X.

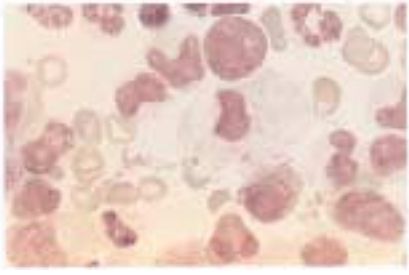


Figura 4.— LMC. Histiocito espumoso. MGG. 630X.

ma es amplio, de contornos poco definidos, y presenta un aspecto como de papel de pergamino o seda arrugado en las células más maduras. En las células con depósito más incipiente el citoplasma es más basófilo (1, 2). No se aprecian estructuras subcelulares a excepción de fibrillas de distintas longitudes (ver más abajo).

Estos elementos se encuentran fundamentalmente en bazo, medula ósea e hígado. Su acúmulo puede ser tan importante que bazo e hígado lleguen a ser francamente tumorales; en medula ósea su infiltración es el factor determinante de las crisis óseas. Es raro encontrarlas en sangre periférica; pueden aparecer ocasionalmente cuando se emplean técnicas de leucoconcentración.

CITOQUIMICA DE LAS CÉLULAS DE GAUCHER

No existen técnicas citoquímicas capaces de teñir específicamente los lípidos de acúmulo en las CG. Estos elementos son fuertemente positivos con las técnicas del PAS (resistente a la acción de la diastasa), fosfatasa ácida (tartrato resistente) y alfa-naftil-butirato-esterasa (inhibida parcialmente por fluoruro sódico). La positividad es menos intensa para las técnicas de fosfatasa alcalina, hierro y

naftil-AS-D-cloroacetato-esterasa. Presentan metacromasia con el azul-naftil-butirato-esterasa (inhibida parcialmente por fluoruro sódico). La positividad es menos intensa para las técnicas de fosfatasa alcalina, hierro y naftil-AS-D-cloroacetato-esterasa. Presentan metacromasia con el azul de toluidina. Son débilmente positivas o negativas a la peroxidasa y sudán. Asimismo son positivas para la tinción de grasas no específica el *oil red O* (1, 2).

El análisis de las isoenzimas de la fosfatasa ácida muestra una banda 0 característica de la EG. Mediante marcadores de superficie (lisozima y CD68) se confirma la filiación de la CG al sistema mononuclear fagocítico.

LAS "OTRAS" CÉLULAS DE GAUCHER

Las CG deben diferenciarse de los macrófagos gigantes que se observan en otros muchos procesos como la leucemia mieloide crónica (generlmente detectándose en los casos con fase crónica prolongada) (figuras 3 y 4) (3, 4), talasemias (5), anemias diseritropoyéticas congénitas (6), algunas leucemias aguda (7) y otros.

Estas células son menos numerosas, más pequeñas y no forman acúmulos. Así como en la EG las CG aparecen en grandes cantidades, en estos casos constituyen por lo general un hallazgo accidental. Para el citólogo experimentado no debieran suponer un problema de identificación.

HISTOLOGIA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Como se ha indicado previamente el diagnóstico histológico de la EG se basa en la identificación en los diversos tejidos del organismo afectados (bazo, hígado, hueso, ganglio...) de la CG descrita previamente (9). Estos elementos se disponen en acúmulos, infiltrando llamativamente los tejidos afectados sin observarse atipias nucleares o necrosis. En las tinciones de hematoxilina-eosina se aprecian elementos con relación núcleo-citoplasmática muy baja, núcleo picnótico, citoplasma pálido con un patrón estriado o fibrilar que se ha descrito clásicamente como en papel arrugado. Esta estriación se pone mejor de manifiesto con las tinciones de PAS, tricrómico de Masson u orceína.

Con las tinciones histoquímicas para demostración de pigmento férrico (técnica de Perls, azul de Prusia) puede observarse una positividad granular citoplasmática, que corresponde tanto a ferritina como a hemosiderina. El hallazgo de hierro tisular en la enfermedad de Gaucher ya fue referido en 1904 por Brill (10), y nueve años más tarde por él mismo en las células de Gaucher (11).

Dado que la mínima eritrofagocitosis no justifica este hecho, cabe presumir una anormalidad metabólica como etiopatogenia del depósito de hierro (presumiblemente ferritina) en estas células tesaurismóticas de presumible origen histiocitario (12).

Figura 5.— Estudio ultraestrucutral de la célula de Gaucher: Citoplasma repleto de estructuras tubulares de 120-750 A, en el seno de vesículas dilatadas del retículo endoplásmico. 12.000X.

Figura 6.— Bazo: Desestructuración del parénquima por infiltracion difusa a cargo de acúmulos de células de Gaucher, que se aprecian en tono más pálido. Se aprecia pulpa residual, roja (superior derecha, en color rojizo), y blanca (centro, color azul), Hematoxilina-Eosina 100X.

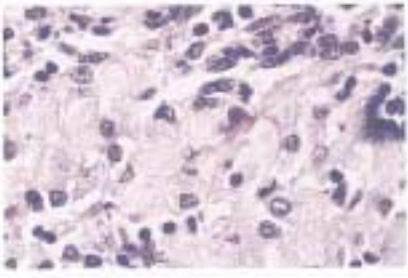


Figura 7.— Bazo: Detalle de la célula de Gaucher, de amplio citoplasma pálido, con aspecto de "papel arrugado". Hematoxilina-eosina 400X.

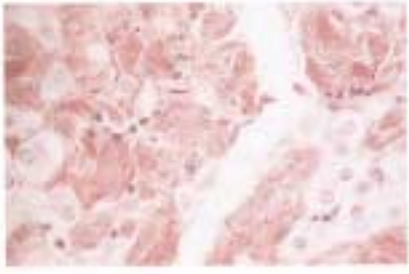


Figura 8.— Hígado: El citoplasma fibrilar de las células de Gaucher es intensamente positivo con la tinción para glucógeno/glucoproteínas. PAS 200X.

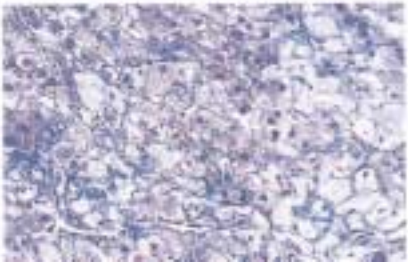


Figura 9.— Hígado: Detalles de la infiltración del acino hepático por las células de Gaucher. Tricromico de Masson 100X.

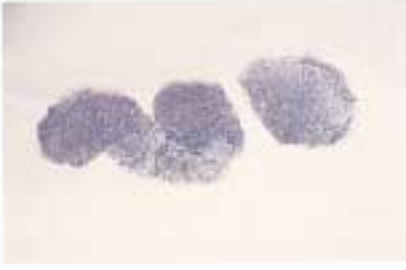


Figura 10.— Hígado: Patrón cirrótico micromodular evidente en la panorámica de la biopsia hepática. A este aumento llama a atención la infiltración del tejido fibroso que delimita los nódulos de regeneración. Tricrómico de Masson 25X.

ULTRAESTRUCTURA DE LA CELULA DE GAUCHER

La microscopía electrónica es de gran utilidad en el diagnóstico y diagnóstico diferencial de las enfermedades de depósito, pues no es infrecuente que los histiocitos tesaurismóticos muestren similitudes morfológicas en el estudio convencional con microscopía óptica. Así la ultraestructura de la CG revela un citoplasma repleto de vesículas dilatadas, rodeadas de membrana, que contienen estructuras características de aspecto tubular (13, 14), postuladas como la polimerización del glucocerebrósido y donde se localiza la actividad enzimática de la fosfatasa ácida (figura 5). Estas estructuras tubulares tienen un diámetro que oscila entre 120 y 750 A. La longitud de los túbulos puede llegar a 5 micras. Cada túbulo contiene 10-12 fibrillas retorcidas a lo largo del eje del túbulo como una hélice de rotación diestra.

Estos aspectos ultraestructurales permiten diferenciar la CG propia de la EG de “las otras” CG (14).

PATRONES MACROSCÓPICOS Y MICROSCÓPICOS DE AFECTACIÓN TISULAR

Bazo

La esplenomegalia progresiva, con frecuente hiperesplenismo, es un hallazgo común en la EG. Macroscópicmente, el bazo conserva su estructura, pero suele mostrar una consistencia aumentada, firme. A la sección, la superficie suele ser nodular, de color purpúrico o pardo-rojizo, que habitualmente se corresponde con acúmulos de CG (15, 16) (figuras 6 y 7), focos de hematopoyesis extramedular, o bien a áreas de infarto y de fibrosis. La eritrofagocitosis activa a cargo de histiocitos tesaurismóticos se observa con frecuencia en los estudios ultraestructurales de estos pacientes. También puede apreciarse fibrosis capsular y periesplenitis.

Hígado

El hígado es el órgano diana por excelencia en la EG, hecho que puede explicarse por el notorio porcentaje de células del sistema retículo-endotelial, o macrofágicas (células de Kupffer de los sinusoides hepáticos), que contiene esta víscera (figura 8). Macroscópicmente, suele presentar una superficie de corte de consistencia aumentada, con áreas pardo-amarillentas o rojo-púrpúricas, debido al acúmulo de CG, o bien, como en el bazo (15), a focos de hematopoyesis extramedular.

Histológicamente, el acúmulo de estos histiocitos tesaurismóticos suele distribuirse de forma focal o zonal (17), de localización preferentemente perivenular o acino 3 de Rappaport (figura 9). Su acúmulo progresivo puede llegar a distender de tal forma el espacio sinusoidal que llega a bloquearlo, así como com-

primir las láminas hepatocitarias hasta la consecuente atrofia. Suele haber incremento variable de las fibras de reticulina y colágena en el espacio de Disse. Es precisamente esta fibrosis pericelular o perisinusoidal la que condiciona el cuadro de hipertensión portal que presentan estos pacientes. La fibrosis periportal progresiva, con puentes fibrosos y regeneración hepatocelular, puede desembocar en algunos en un cuadro de cirrosis (figura 10), aunque ello no es frecuente (18).

La patogenia del daño tisular es, sin embargo, compleja. Se baraja la posibilidad de un efecto tóxico debido al depósito de glucosilceramida, o bien a la incapacidad de la célula de Kupffer, convertida en CG, para metabolizar toxinas circulantes.

Ganglio linfático

Es frecuente hallar CG en ganglios linfático, timo y tonsilas. Los ganglios superficiales no suelen aumentar de tamaño, pero sí los internos torácicos y/o abdominales, que muestran a la sección pardo-rojiza o purpúrica característica. El patrón histológico de infiltración tesaurismótica suele ser medular, con fibrosis capsular y trabecular, y mínima reacción celular.

Medula ósea

La afectación medular puede ser focal, en forma de agregados de CG, o bien difusa, siempre acompañada de fibrosis reticulínica, de grado variable (19, 20). En ocasiones se asocia a una gammapatía monoclonal, en cuyo caso suele apreciarse plasmocitosis. La infiltración progresiva hepatoesplénica y medular conlleva a un cuadro periférico de trombocitopenia, anemia, y, en menor medida, leucopenia (9, 19).

REFERENCIAS

1. Woessner S, Lafuente R, Florensa L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. Barcelona: Medicin 1991.
2. Sloan HR, Breslow JL. Foam cells. En: Nathan DG, Oski FA Eds. Hematology of Infancy and Childhood. Filadelfia Saunders 1974, 760-773.
3. Fernández Cavada JL, Figueras MJ. Células de Gaucher en la leucemia granulocítica crónica. Sangre 1972, 17: 211-215.
4. Kelsez PR, Geany CG. Sea-blue histiocyte and Gaucher cells in bone marrow of patients with chronic myeloid leukemia. J Clin Pathol 1988, 41: 960-962.
5. Taino EC, Rossi MB, Pham TD, Azar HA. Gaucher's cells in thalassemia. Blood 1971, 38. 457-462.
6. Van Dorpe A, Boveckaert-Van Orshoven A, Desmet V, Verwilghen RL. Gaucher-like cells and dyserythropoietic anemia tipe II (HEMPAS9. Br J Haematol 1973; 25: 165-170.
7. Witzleben LL, Drake WC, Sammon J, Mohabbath VM. Gaucher's cells in acute leukemia of childhood. J Pediat 1970, 76: 129-131.
8. Rozman C, Woessner S, Feliu E, Lafuente R, Berga U. Ultraestructura celular en hematología. Salvat. Barcelona 1990; 237-241.
9. Beaudet AL. Gaucher's disase. N Engl J Med 1987, 316: 619-621.

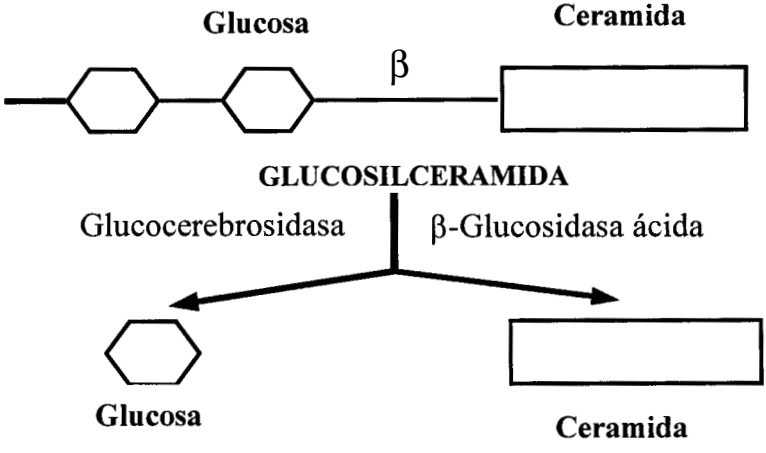
10. Brill NE, Mandelbaum FS, Libman E. A case of “splenomegalie primitif” with involvement of the hematopoietic organs. Proc New York Path Soc 1904; 4: 243.
11. Brill NE, Mandelbaum FS. Large-cell splenomegaly (Gaucher’s disease): clinical and pathological study. Am J Med Sci 1913; 146: 863.
12. Lorber M. The occurrence of intracellular iron in Gaucher’s disease. Ann Intern Med 1960; 53: 293-305.
13. Djaldelti M, Fishman P, Bessler H. The surface ultrastructure of Gaucher cells. Am J Clin Pathol 1979; 71: 146-150.
14. Hibbs RG, Ferrans VJ, Cipriano PR, Tardiff KJ. A histochemical and electron microscopic study of Gaucher cells. Arch Pathol 1970; 89: 137-153.
15. Rappaport H. The pathologic anatomy of the splenic red pulp. En Lennert K, Harms D, eds: Die Milz. Berlin, 1970, Springer-Verlag.
16. Rosai J. Ackerman’s Surgical Pathology. San Louis Mosby, 8ª Edición, 1996.
17. Ishak KG, Sharp HL. Metabolic errors and liver disease. En MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt AD, and Portmann BC eds. Pathology of the Liver. Edinburgo: Churchill Livingstone, 1992.
18. Cadaval RL, González-Cámpora R, Davidson HG, Vicente AM. Cirrosis hepática en la enfermedad de Gaucher. Gastroenterol Hepatol 1983; 6: 299-301.
19. Henry K, Symmers WStC eds: Thymus, Lymph nodes, spleen and lymphatics. Systemic Pathology. Edinburgo: Churchill-Livingstone, 1992.
20. Bain BJ, Clark DM, Lampert IA. Miscellaneous Disorders. En Bone Marrow Pathology. Blackwell. Oxford, 1992.

Diagnóstico prenatal de la enfermedad de Gaucher

C. DOMÍNGUEZ LUENGO

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Gaucher (EG) es un error congénito del metabolismo causado por un defecto en la biogénesis de la hidrolasa lisosomal glucocerebrosidasa (β-glucosidasa ácida, D-glucosil-acil-esfingosina-glucohidrolasa; EC 3.2.1.45) (1). La ausencia o muy baja actividad de este enzima que cataliza la hidrólisis de los enlaces β-glucosídicos de los glucolípidos provoca la acumulación progresiva del sustrato no degradado glucocerebrósido (o glucosilceramida), lípido extremadamente insoluble, componente esencial de las membranas celulares, con funciones en el crecimiento y diferenciación celular y que es normalmente catabolizado por el enzima glucocerebrosidasa en la siguiente reacción:



La glucosilceramida es el penúltimo producto de la vía degradativa secuencial de los glucoesfingolípidos más complejos (globósidos y gangliósidos) y la incapacidad enzimática para hidrolizar estos lípidos que contienen azúcares unidos por un enlace covalente a la ceramida, provoca que el glucocerebrósido y otros glucoesfingolípidos se acumulen primariamente en los lisosomas de los macrófagos del sistema retículoendotelial. Como consecuencia, en tejidos viscerales, en médula ósea o en el sistema nervioso central (SNC) de estos pacientes se encuentran las denominadas células de Gaucher, que son macrófagos grandes, espumo-

sos y cargados de lípidos (2). Las manifestaciones clínicas de la EG reflejan el acúmulo del sustrato glucosilceramida en los macrófagos –las células donde se produce fundamentalmente el catabolismo de los glucolípidos provenientes de la degradación incompleta de las membranas celulares de las células sanguíneas envejecidas, o de los glucocerebrósidos del SNC– cuando hay una actividad deficitaria de la glucocerebrosidasa (3,4).

La EG tiene una herencia autosómica recesiva y en la inmensa mayoría de los casos está producida por mutaciones en el gen que codifica la glucocerobrosidasa, localizado en la región q21 del cromosoma 1 (5). Aunque muy raramente, la inactividad del enzima puede producirse por la ausencia de una molécula denominada SAP (*sphingolipid activator protein*) (6), o saposina, un cofactor requerido para la función catalítica normal de la glucocerebrosidasa (7). La ausencia de esta proteína que activa la degradación enzimática de la esfingomielina y de la glucosilceramida también produce un fenotipo similar al de la EG debido a la acumulación del glucocerebrósido no degradado (8). La EG fue la primera enfermedad lisosomal descrita (5), la segunda con el defecto enzimático identificado (9) y ha sido la primera lipidosis tratada con éxito mediante terapia enzimática sustitutiva (10,11).

DIAGNÓSTICO

Tradicionalmente la EG se diagnosticaba desde un punto de vista estrictamente morfológico, detectando la presencia de células de Gaucher en la médula ósea, hígado o bazo. Este método diagnóstico es preciso, pero presenta algunas limitaciones ya que las células de Gaucher al microscopio óptico son indistinguibles de otras denominadas células seudo-Gaucher que aparecen en la médula de pacientes con varios trastornos hematológicos, es decir que son características pero no patognomónicas de la enfermedad (12-16). Actualmente, el diagnóstico de la EG se inicia con la observación de los síntomas clínicos característicos, la realización de exámenes complementarios orientativos y se realiza con certeza a través del análisis de la actividad del enzima β-glucosidasa y de las mutaciones del ADN en células del paciente.

Diagnóstico enzimático

Para un análisis correcto de la glucocerebrosidasa debemos tener en cuenta que se trata de una glucoproteína estrechamente ligada a la membrana celular, activa en forma de monómero y que sus propiedades catalíticas fisiológicas dependen de la presencia de activadores (como la saposina C) y del pH intralisosomal; estas características podrían explicar las diferencias de sensibilidad de los diferentes tejidos a la deficiencia enzimática. Su naturaleza hidrofóbica requiere que en el ensayo, para la hidrólisis óptima de los sustratos naturales o sintéticos, el uso de

detergentes, de lípidos cargados negativamente y de la proteína activadora saposina C. Las variantes de la EG se ha demostrado que están relacionadas con defectos que afectan la función catalítica, la estabilidad de la proteína enzimática, o con modificaciones en el proceso post-traslacional de la β-glucosidasa (5).

La identificación de un déficit significativo en la actividad del enzima glucocerebrosidasa en células o tejidos permite establecer el diagnóstico de la EG. Aunque el fenotipo de esta patología se expresa en el tipo 1 sólo en macrófagos y en los tipos 2 y 3 también en células del SNC, el enzima se encuentra en la mayoría de los tejidos del organismo; por ello, la determinación de los niveles de β-glucosidasa ácida en leucocitos de sangre periférica, en fibroblastos dérmicos cultivados, en células de líquido amniótico o en vellosidades coriales permite la detección de los pacientes con la EG, de los heterocigotos portadores o el diagnóstico prenatal en los tres primeros meses de gestación.

La deficiencia del enzima en leucocitos de pacientes con la EG fue demostrada por Kampine et al. (17) utilizando el glucocerebrósido marcado radiactivamente. Sin embargo, la utilización del sustrato natural marcado con C14 o H3 para valorar la actividad de la glucocerebrosidasa ha estado y está limitada por la falta de disponibilidad comercial del sustrato radioactivos. Las condiciones de los métodos de ensayo de la glucocerebrosidasa se han optimizado, e independientemente del sustrato utilizado, es necesario añadir detergentes y/o sales biliares a los lisados celulares para activar el enzima estrechamente ligado a la membrana lisosomal (18) y realizar el ensayo al pH ácido óptimo (19-21). En condiciones fisiológicas, la saposina C activa la hidrólisis de la glucosilceramida en presencia de bajas concentraciones de fosfolípidos ácidos. Para la determinación de la actividad β-glucosidasa lisosomal se ha generalizado el uso de β-glucósidos artificiales hidrosolubles, cromogénicos o fluorogénicos. Dentro de ellos, el sustrato más utilizado por su mayor sensibilidad es el 4-metil-umbeliferil-β-D-glucósido. En 1970 se demostró que la EG puede diagnosticarse con seguridad utilizando este sustrato (22); posteriormente se han mejorado algunos aspectos técnicos del ensayo para simular al máximo el ambiente fisiológico del enzima en las células (23,24) y niveles significativamente disminuidos (< 10% de la actividad normal media) de la β-glucosidasa lisosomal leucocitaria se consideran patognomónicos de la EG.

Las células más comúnmente utilizadas son los leucocitos aunque es útil la separación de monocitos, linfocitos y granulocitos ya que la actividad es mayor en los primeros. Incluso dentro de un mismo tipo celular y optimizando las condiciones del ensayo, de extracción y procesamiento de los leucocitos, la actividad enzimática de los individuos normales presenta una notable variabilidad. La glucocerebrosidasa también puede valorarse en muestras de tejidos (bazo, cerebro, hígado, riñón) obtenidos por biopsia o necropsia; sin embargo con estas muestras debe utilizarse el sustrato natural en lugar del fluorogénico debido a la presencia en algu-

nos tejidos humanos de un isoenzima de la β-glucosidasa cuyo déficit no es específico de la EG pero que también cataliza la hidrólisis de los enlaces β-glucosídicos de los sustratos artificiales produciendo glucosa (21,25). La presencia de este isoenzima en leucocitos podría explicar actividades enzimáticas residuales en los leucocitos de algunos pacientes que no tienen relación con la gravedad de la expresión clínica. Sin embargo, en bazo y fibroblastos cultivados predomina la glucocerebrosidasa lisosomal, por lo que los análisis enzimáticos resultan más específicos y pueden realizarse indistintamente con sustratos naturales o artificiales.

La principal ventaja de la determinación de la actividad de la β-glucosidasa lisosomal leucocitaria es que nos permite establecer el diagnóstico de forma rápida e independientemente de qué mutación conocida o desconocida sea la causante. Sin embargo, el diagnóstico enzimático no es válido para diferenciar las tres formas clínicas de esta patología, ni la actividad enzimática residual permite establecer el pronóstico, la gravedad o los órganos que van a estar implicados.

Detección de heterocigotos portadores

El método ideal para la detección de heterocigosidad es la demostración directa del gen mutante o del producto del gen pero a través de métodos suficientemente sensibles y específicos. Esto es posible cuando se analizan las proteínas por electroforesis directamente o a través de las técnicas de análisis de las mutaciones conocidas en el ADN. Si la mutación no ha sido descubierta, el método para la detección de heterocigotos es a través del análisis de la actividad enzimática que en heterocigotos debería presentar niveles intermedios entre los de la población con gen normal y los del gen mutante; los ensayos enzimáticos se realizan de igual forma que para el diagnóstico de la enfermedad. En la mayor parte de los estudios de detección de heterocigotos de EG se utilizan leucocitos como fuente del enzima, pero existe un solapamiento de un 20% entre el intervalo de valores de la población normal y el de los heterocigotos obligados lo que provoca un buen número de falsos positivos y falsos negativos que limitan considerablemente la efectividad de los estudios enzimáticos. Varios autores han intentado mejorar la identificación de los heterocigotos a través de métodos más precisos y discriminatorios del análisis enzimático (21,24) o utilizando un único tipo de células (monocitos o linfocitos), pero aunque se pueda mejorar un análisis determinado, permanece un solapamiento sustancial. Se ha calculado que si se establece el intervalo de confianza del 95% incluyendo a todos los heterocigotos obligados, entre el 25-30% de los controles normales entrarían dentro del intervalo de los heterocigotos. Svennerholm et al., (26) demostraron que la utilización del sustrato natural glucosilceramida-C14 les permitía identificar con mayor claridad los heterocigotos portadores de la EG. Sin embargo, la síntesis de este compuesto y el marcaje radioactivo en la molécula de glucosa es complejo y caro por lo que solo está disponible en algunos laboratorios.

La demostración directa o indirecta de las mutaciones genéticas ha ofrecido nuevas perspectivas para la detección de heterocigotos portadores entre las familias afectadas o incluso en las poblaciones en donde la incidencia de una enfermedad genética es alta. Los programas de estudio de detección de heterocigotos en poblaciones normales son impracticables para la mayoría de los errores congénitos de metabolismo porque su incidencia es demasiado baja. Sin embargo, se han realizado con éxito estos estudios en poblaciones concretas con alta prevalencia de una determinada metabolopatía. También está indicado realizar la búsqueda de heterocigotos entre los miembros de familias en las que ya se ha demostrado el déficit enzimático o se ha identificado la mutación causante en al menos un miembro de la familia.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

La necesidad de realizar un diagnóstico prenatal (DP) de la EG surge realmente después del nacimiento del primer hijo afectado. Los padres deben de ser informados por medio del consejo genético sobre la probabilidad de trasmitir a sus hijos la enfermedad de la que los dos progenitores son portadores. El consejo genético tiene por objeto ponderar, de la manera más exacta posible, el riesgo de un individuo para trasmitir o desarrollar una enfermedad o una malformación y se basa en el diagnóstico preciso y en el tipo de herencia. El consejo genético permite una mayor comprensión de la enfermedad y minimizar la ansiedad ante un futuro embarazo. En el caso de las enfermedades con herencia autosómica recesiva y conociendo el defecto enzimático y molecular de la patología, como es el caso de la EG, el consejo genético puede ser muy preciso ya que después del diagnóstico de un primer caso (caso índice) y establecido que los padres son portadores, se puede conocer el riesgo de recurrencia para los casos siguientes que en la EG como en otros trastornos autosómicos recesivos es del 25%. Un prerrequisito fundamental para la realización del DP es el conocimiento exacto y previo de la anomalía bioquímica o molecular de la familia, de ahí la importancia del estudio del árbol familiar para la identificación de los posibles heterocigotos portadores. Asimismo, se debe señalar que para que una enfermedad fetal sea susceptible de DP, el defecto ha de expresarse en tejidos fetales fácilmente asequibles: amniocitos, vellosidades coriales o células cultivadas procedentes de ambas.

El diagnóstico prenatal es un término que define una actividad multidisciplinaria, desarrollada dentro del concepto actual de las unidades de medicina materno-fetal, dirigida a estudiar el estado de salud del feto y cuyo objetivo central es identificar la presencia de anomalías fetales con la mayor precocidad y precisión posibles, permitiendo en su caso la intervención terapéutica adecuada (27). Su desarrollo depende de la integración armónica de distintas actuaciones profesionales especializadas entre los que están: obstetras, perinatólogos, bioquímicos

genéticos, genetistas (citogenetistas y moleculares) y microbiólogos. La función de las unidades de DP no puede concebirse como una serie de actuaciones aisladas o inconexas sino como una actividad global y deben disponer de la infraestructura adecuada para los estudios ecográficos precisos, de laboratorios especializados además de un soporte estructural de microbiología y embriopatología. Las indicaciones que aconsejan realizar el DP aparecen ante la existencia de un riesgo comprobado o sospecha ecográfica de que el feto pueda padecer alguna anomalía grave.

El DP de la EG es posible una vez que se ha confirmado el diagnóstico del caso índice por medio del ensayo enzimático y / o el análisis del ADN. El diagnóstico clínico sólo, es insuficiente. En líneas generales, en todos aquellas enfermedades congénitas del metabolismo en las que el defecto enzimático se exprese en tejidos periféricos (leucocitos o fibroblastos cutáneos cultivados), se puede asumir que va a ser posible medir la actividad enzimática en células de tejido coriónico o en células de líquido amniótico cultivadas. Para la realización del DP de la EG se utilizan diferentes procedimientos que permiten la obtención de distintas muestras fetales. Los tejidos más frecuentemente utilizados son el líquido amniótico, las vellosidades coriales y la sangre fetal y los procedimientos respectivos para obtener estas muestras son:

- Amniocentesis
- Biopsia corial
- Cordocentesis

Amniocentesis

Es la obtención de una muestra de líquido amniótico de la cavidad amniótica que contiene células de origen fetal (amniocitos) y productos derivados del metabolismo fetal. La amniocentesis fue la primera técnica descrita de acceso al entorno intrauterino, es la más clásica, se realiza desde los años cincuenta y fue el procedimiento utilizado en el primer diagnóstico citogenético prenatal del síndrome de Down (28). A través de la amniocentesis se pueden identificar cromosomopatías, enfermedades metabólicas congénitas, defectos del tubo neural o infecciones intrauterinas. Los amniocitos representan una población de células fetales provenientes principalmente de piel, tráquea y riñón.

La técnica está completamente estandarizada y con los pasos a seguir perfectamente definidos por el European Study Group on Prenatal Diagnosis. Normalmente se practica entre la semana 12 y 17 de gestación y previamente se realiza una exploración ecográfica completa para establecer las características del útero, el número de embriones, la edad gestacional del feto, la posición exacta de la placenta, el volumen de líquido amniótico, la actividad cardiaca fetal y otros factores de naturaleza uterina. La punción se realiza a través de la pared abdominal y guiada por ecografía y se aspira el líquido preciso, generalmente 1 ml por

semana de gestación y no más de 20 ml en total. Se realiza una ecografía posterior para confirmar la normalidad del feto.

Variaciones técnicas

- Amniocentesis clásica
- Amniocentesis precoz
- Amniofiltración
- Amniocentesis en la gestación gemelar

Amniocentesis clásica.— Se realiza entre las 15 y las 17 semanas de gestación. El líquido amniótico extraído contiene amniocitos que son células de origen fetal provenientes principalmente de piel, tráquea y riñón; un porcentaje son viables y aptas para ser cultivadas. Se realizan al menos dos cultivos independientes: uno para citogenética y el resto para el estudio del defecto enzimático y el análisis de las mutaciones del ADN. Una vez iniciados los cultivos, cada laboratorio tiene optimizadas las técnicas de cultivo para conseguir un crecimiento celular rápido y disminuir el período de espera, éste no suele ser inferior a 3 semanas y constituye el principal inconveniente de la amniocentesis clásica. Las ventajas principales son la combinación de la facilidad de obtención de la muestra y de cultivo con la elevada fiabilidad y sensibilidad que la convierten en la técnica de diagnóstico citogenético más utilizada.

Amniocentesis precoz.— Se realiza como alternativa a la amniocentesis clásica antes de las 15 semanas de gestación (12 s - 15 s), es decir 2-3 semanas antes que la amniocentesis clásica. La principal ventaja que ofrece es que permite realizar el diagnóstico más precozmente, disminuyendo la angustia de la espera (29). Las desventajas son debidas a que la muestra de líquido amniótico que se puede extraer es menor, más pobre en células fetales lo que comporta un tiempo de cultivo más largo y un mayor índice de fallos de cultivo que el descrito para la amniocentesis realizada entre las 15 y las 17 semanas. Técnicamente es más compleja. Está más indicada para el estudio de las cromosomopatías que para el diagnóstico de enfermedades metabólicas en las que se necesita una mayor población de amniocitos.

Amniofiltración.— Para incrementar el número de células obtenido por amniocentesis, en 1991 Sundberg et al. (30) describieron esta nueva técnica que es una amniocentesis modificada en la que el líquido amniótico que se aspira pasa a través de un filtro que retiene los amniocitos y el líquido aspirado se reinstala inmediatamente en la cavidad amniótica. Mediante este procedimiento se acorta el tiempo de cultivo ya que se consigue una mayor riqueza inicial de células fetales incluso a las 11 semanas, lo que constituye su principal ventaja. Las desventajas serían que es una técnica más compleja (el procedimiento requiere dos especialistas expertos), más larga y que produce mayor disconfort.

Amniocentesis en la gestación gemelar.— Mediante ecografía se realiza una correcta y cuidadosa identificación de cada gemelo, de su localización en el útero y se procede a la extracción de las muestras respectivas asegurándose de la bolsa que provienen.

Biopsia corial

Este procedimiento y la amniocentesis precoz son las dos técnicas que se realizan en el primer trimestre del embarazo. La posibilidad detección prenatal de los defectos genéticos en el primer trimestre del embarazo reduce enormemente el estrés de los padres, por lo que se ha convertido en la opción más frecuentemente elegida para el DP de un gran número de enfermedades metabólicas congénitas (31). Las vellosidades coriales derivan del trofoectodermo, poseen la misma constitución genética que el feto y por tanto reflejan el estado cromosómico, genético y bioquímico del feto. Las indicaciones para realizarla son superponibles a las de la amniocentesis.

La biopsia corial es indudablemente el procedimiento más utilizado para realizar el DP de las enfermedades metabólicas congénitas debido a que la técnica se puede realizar más precozmente: entre las 9 y las 12 semanas de gestación, en este momento las vellosidades coriales están histológicamente bien definidas. La obtención de la muestra se realiza por dos técnicas: transcervical (9-10 semanas) o transabdominal (10-12 semanas). La elección está basada en la localización de la placenta y en la experiencia y preferencia de profesional. En algunos casos las pruebas diagnósticas pueden iniciarse en el mismo día, realizando el ensayo enzimático o el análisis de las mutaciones del ADN en la biopsia de corion directamente (32). Sin embargo, es conveniente y útil iniciar cultivos celulares que permiten confirmar los resultados del análisis directo y obtener el cariotipo fetal, para lo cual es necesario cultivar células provenientes de algún tejido fetal. Inmediatamente después de obtener la biopsia, el tejido se disecciona y limpia cuidadosamente bajo el microscopio para evitar la contaminación de tejidos maternos, y las muestras se procesan para cultivo. Mediante la técnica de cultivo semidirecto, se aprovecha la capacidad de división activa de la capa externa de células trofoblásticas para poder obtener en 48 horas un número suficiente de metafases para estudiar el cariotipo fetal. Utilizando el mesodermo, la parte interna del corion, y mediante técnicas mecánicas o de digestión enzimática para liberar estas células, se pueden obtener cultivos a largo plazo en los que se va a poder analizar plenamente tanto los cromosomas como realizar los estudio pertinentes para el DP de enfermedades congénitas del metabolismo tales como la EG.

La seguridad y fiabilidad de este procedimiento son cada vez mayores y están relacionadas con la capacidad y experiencia del equipo en la obtención y procesamiento de las biopsias coriales, especialmente en lo que se refiere a la contaminación con células maternas, o la aparición en el cultivo de una línea de célu-

las provenientes de la madre que podrían alterar los resultados de los estudios enzimáticos. El mosaicismo, esto es la aparición de más de una línea celular con diferente cariotipo en un mismo individuo, representa un riesgo mínimo (<1%) pero que puede presentarse y constituye un dilema para los citogenetistas que estudian el cariotipo en los cultivos de células fetales para excluir posibles anomalías cromosómicas. Cuando se presentan estos infrecuentes casos, se realiza una amniocentesis posterior cuyos resultados van a resolver las posibles dudas y reflejar el estado citogenético del feto.

CORDOCENTESIS

Es un procedimiento utilizado para el acceso a la sangre fetal durante la vida intrauterina (a partir de las 18 semanas) que ha abierto la posibilidad de detectar trastornos fetales graves que no se ponen de manifiesto ni en amniocitos ni en vellosidades coriales; fue desarrollado para el diagnóstico de la toxoplasmosis (33). Para la obtención de la muestra de sangre de cordón se efectúa una punción transcutánea bajo visualización ecográfica. Las indicaciones para realizar el DP con este procedimiento son: sospecha de enfermedades hematológicas, corioamnionitis, posibles infecciones fetales con potencial teratógeno, retraso del crecimiento intrauterino grave o la aparición de *hydrops fetalis*. Algunas enfermedades lisosomales, entre las que se encuentra la EG, provocan la aparición de *hydrops fetalis* no inmune, que aunque puede ser detectado mediante la ecografía obstétrica de alta resolución cada vez más precozmente, no en la edad gestacional adecuada para practicar amniocentesis o biopsia corial. La obtención de sangre fetal se puede realizar a partir de las 19 semanas. Uno de los casos tributarios de cordocentesis serían las pacientes embarazadas en cuya familia no hubiera sido diagnosticado el caso índice de la EG y en las que se detecta *hydrops fetalis* no inmune durante la gestación.

El *hydrops fetalis* no inmune es una condición en la que se produce una excesiva acumulación de líquido en compartimentos y cavidades extravasculares del feto y que no está ocasionado por aloinmunización eritrocitaria feto-materna. El mecanismo por el que se desarrolla el *hydrops* en el caso de fetos afectos por la EG, o por otras enfermedades de depósito, no está claro pero parece estar relacionado con la obstrucción del retorno venoso provocada por la hepatoesplenomegalia, fallo cardíaco, anemia e hipoproteinemia ya en edad fetal (34). La actividad de los enzimas lisosomales, cuya deficiencia está relacionada con la aparición de *hydrops fetalis*, puede ser valorada en leucocitos y plasma procedentes de una pequeña muestra de sangre fetal obtenida mediante cordocentesis; ello nos va a permitir establecer o excluir la causa de esta grave anomalía fetal, en un período de 3 días.

DIAGNÓSTICO DE LA EG EN CÉLULAS FETALES

El DP de los tres tipos de EG se puede realizar en todos los laboratorios en los que se diagnostica y estudia esta lipidosis (35, 36). Al igual que para el diagnóstico postnatal de la EG la demostración de la deficiencia en la actividad de la β-glucosidasa en linfocitos o fibroblastos es definitiva para realizar el DP de la EG, también se debe demostrar el déficit enzimático en células fetales y se produce cuando se encuentran niveles claramente disminuidos (< 10% de la actividad normal media) de la β-glucosidasa lisosomal en vellosidades coriales, amniociotos o leucocitos provenientes de tejidos fetales. Los laboratorios que realicen los análisis prenatales deben tener suficiente experiencia en el diagnóstico de esta enfermedad, en la determinación de actividades enzimáticas en células cultivadas y tejidos fetales y en la interpretación de los resultados. Se favorece el crecimiento celular para alcanzar lo más rápidamente posible un buen número de células necesario para obtener resultados fiables. Asimismo es aconsejable que el laboratorio que realiza el estudio enzimático para el DP sea el mismo que haya diagnosticado el caso índice y a los padres portadores del alelo variante; si no es posible, debe disponer de los resultados analíticos. La actividad del enzima glucocerobrosidasa en células fetales se valora por los métodos estándar adaptados a condiciones de microensayo especiales para poder trabajar con una muestra mínima de vellosidad corial o con una población celular limitada. Se utiliza el sustrato sintético 4-Metil-Umbeliferil-β-glucósido que se incuba con el extracto celular y la fluorescencia generada es directamente proporcional a la actividad β-glucosidasa intracelular. Cada laboratorio tiene establecidos sus valores de referencia propios de células control y el ensayo enzimático se realiza paralelamente con

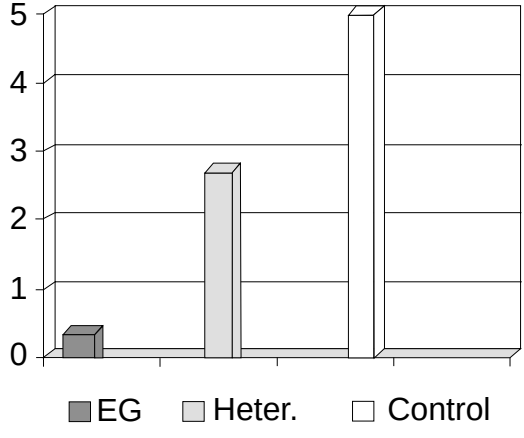


Figura 1.— Actividad intracelular del enzima glucocerebrosidasa (nmol/min/mg prot.)

otras líneas de células fetales control. La demostración del déficit enzimático en células fetales se considera definitivo para el diagnóstico de la EG; tal como puede verse en la figura 1 las células provenientes de fetos afectos de la EG poseen niveles residuales de actividad glucocerebrosidasa de un 7 % de la de los controles; las células portadoras de un alelo mutado (heterocigotos) tienen una actividad de un 56% de los valores del grupo control.

En los casos en los que el diagnóstico enzimático indica que existe un feto afecto, es importante confirmar el diagnóstico no solo repitiendo el análisis bioquímico, sino utilizando otros medios de estudio independientes, y que en el caso del DP de algunas enfermedades lisosomales sería a través de las observaciones ultraestructurales de las vellosidades coriales (37) y sobre todo, de los estudios de genética molecular. En la EG no se producen cambios morfológicos detectables en las vellosidades coriales, ni se evidencia el acúmulo de glucocerebrósidos.

Para el diagnóstico genético de la EG en células fetales se puede utilizar una alícuota de la biopsia corial y hacer el análisis directo, o bien una parte de las células fetales en cultivo para el estudio de las mutaciones, con lo que se confirma y completa el diagnóstico. De nuevo, un laboratorio con experiencia y si es posible el mismo que realizó el estudio de las mutaciones del caso índice y de los padres, es quien debe realizar el análisis genético prenatal. El conocimiento del genotipo es útil para distinguir con seguridad entre portadores y no portadores, aunque no es imprescindible conocerlo en el momento del DP. Cuando las mutaciones causantes son conocidas, el análisis del ADN permite la identificación del genotipo del feto y en algunos casos pronosticar la gravedad de la enfermedad.

REFERENCIAS

1 Brady RO, Kanfer J, Shapiro D. The metabolism of glucocerebrosidases.I. Purification and properties of a glucocerebrosidase-cleaving enzyme from spleen tissue. J Biol Chem 1965a; 240:39-43.

2. Gaucher PCE. Del épithelioma primitif de la rate hypertrophie idiopatique de la rate sans leucémie. Paris: Thesis. Faculté de Medicine, 1882.

3. Hibbs RG, Ferrans VJ, Cipriano PR, Tardiff KJ. A histochemical and electron microscopic study of Gaucher cells. Arch Pathol 1970; 89: 137-153.

4. Merril AH, Schmelz EM, Dillehay D. Sphingolipids: the enigmatic lipid class: biochemistry, physiology and pathophysiology. Toxicol Appl Pharmacol 1997; 142:208-225.

5. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. En The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th, ed. McGraw-Hill Inc. New York. 1995; 2641-2670.

6. Christomanou H, Aignesberger A, Linke RP. Inmunochemical characterization of two activator proteins stimulating enzymic sphingomyelin degradation in vitro. Absence of one of them in a human Gaucher disease variant. Biol Chem Hoppe-Seyler 1986; 367:879-890.

7. O'Brien JS, Kishimoto Y. Saposin proteins: structure, function, and role in human lysosomal storage disorders. FASEB J 1991; 5: 301-308.

8. Christomanou H, Chabás A, Pámpols T, Guardiola A. Activator protein deficient Gaucher's disease. A second patient with the newly identified lipid storage disorder. Klin Wochenschr 1989; 67:999-1003.

9. Brady RO, Kamfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosidases.II Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. Biochem Biophys Res Commun 1965b; 18:221-225.
10. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, Mankin HJ, Murray GJ, Parker RI, Argoff CE. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-Macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. N Engl J Med 1991; 324: 1464-1470.
11. Beutler E, Kay A, Saven A, Garver P, Thurston D, Dawson A, Rosenbloom B. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. Blood 1991; 78:1183-1189.
12. Zaino EC, Rossi MB, Pham TD, Azar HA. Gaucher cells in thalasemia. Blood 1971; 38: 457-462.
13. Scullin DC Jr., Sherburne JE, Cohen HJ. Pseudo-Gaucher cells in multiple myeloma. Am J Med 1979; 67: 347-352.
14. Zidar BL, Hartsock RJ, Lee RE, Glew RH, LaMarco KL, Pugh RP, Raju RN, Shackney SE. Peseudo-Gaucher cells in the bone marrow os a patient with Hodgkin's disease. Am J Clin Pathol 1987; 87:533-536.
15. Papadimitriou JC, Chakravarthy A, Heyman MR. Pseudo-Gaucher cells preceding the appearance of immunoblastic lymphoma. Am J Clin Pathol 1988; 90: 454-458.
16. Beutler E, Saven A. Misuse of marrow examination in the diagnosis of Gaucher disease. Blood 1990; 76:646-648.
17. Kampine JP, Brady RO, Kanfer JN, Feld M, Shapiro D. Diagnosis of Gaucher's disease and Niemann-Pick disease with small samples of venous blood. Science 1967;155: 86-88.
18. Dale GL, Villacorte DG, Beutler E. Solubilization og glucocerobrosidase from human placenta and demonstration of a phospholipid requirement for its catalytic activity. Biochem Biophys Res Commun 1976; 71: 1048-1053.
19. Beutler E, Kuhl W. The diagnosis of the adult type of Gaucher's disease and its carrier state by demonstration of deficiency of beta-glucosidase activity in peripheral blood leukocytes. J Lab Clin Med 1970; 76: 747-755.
20. Wenger DA, Clark C, Sattler M, Wharton C. Synthetic substrate beta-glucosidase activity in leukocytes: a reproducible method for the identification of patients and carriers of Gaucher's disease. Clin Genet 1978;13:145-153.
21. Raghavan SS, Topol J, Kolodny EH. Leukocyte β-Glucosidase in homozygotes and heterozygotes for Gaucher disease. Am J Hum Genet 1980; 32: 158-173.
22. Beutler E, Kuhl W. Detection of the defect of Gaucher's disease and its carrier state in peripheral-blood leukocytes. Lancet 1970; 1: 612-613.
23. Daniels LB, Glew RH, Diven WF, Lee RE, Radin NS. An improved fluorometric leukocyte beta-glucosidase assay for Gaucher's disease. Clin Chim Acta 1981;115(3):369-375.
24. Grabowski GA, Gatt S, Horowitz M. Acid β-glucosidase: Enzymology and molecular biology of Gaucher disease. Crit Rev Biochem Mol Biol 1990; 25: 385-414.
25. Choy FYM, Davidson RG. Gaucher's disease II. Studies on the kinetics of β-glucosidase and the effects of sodium taurocholate in normal and Gaucher tissues. Pediatr Res 1980;14:54-59.
26. Svennerholm L, Hakansson G, Dreborg S. Assay of the β-Glucosidase activity with natural labelled and artificial substrates in leukocytes from homozygotes and heterozygotes with the norrbottnian type (type 3) of Gaucher disease.Clin Chim Acta 1980; 106: 183-193.
27. D'Alton ME, DeCherney AH. Prenatal diagnosis. N Engl J Med 1993; 328:114-120.
28. Valenti C, Schutta EJ, Kehaty T. Prenatal diagnosis of Down's syndrome. Lancet 1968; 2 (7561):220.
29. McGowan KD, Blakemore KJ. Amniocentesis and chorionic villus sampling. Curr Opinin Obstetr Gynecol 1991; 3:221-229.
30. Sundberg K, Smidt-Jensen S, Philip J. Amniocentesis with increased cell yield, obtained by filtration and reinjection of the amniotic fluid. Ultrasound Obstet Gynecol 1991;1: 91-94.
31. Kleijer WJ. First-trimester diagnosis of genetic metabolic disorders. Contrib Gynecol Obstet 1986;15:80-89.

32. Winchester B, Young E. Prenatal diagnosis of enzyme defects—an update. Arch Dis in Child 1991; 66:451-454.
33. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases.Am J Obstet Gynecol 1985;153:655.
34. Groener JE, de Graaf FL, Poorthuis BJ, Kanhai HH. Prenatal diagnosis of lysosomal storage diseases using fetal blood. Prenat Diagn 1999;19:930-933.
35. Kitagawa T, Owada M, Sakiyama T, Aoki K, Kamoshita S, Amenomori Y, Tobayashi T. In utero diagnosis of Gaucher disease. Am J Hum Genet 1978; 30:322-327.
36. Svennerholm L, Hakansson G, Lindsten J, Wahlström, Dreborg S. Prenatal diagnosis of Gaucher disease. Assay of the β-Glucosidase activity in amniotic fluid cells cultivated in two laboratories with different cultivation conditions. Clin Genet 1981; 19:16-22.
37. Lake BD, Young EP, Winchester BG. Prenatal diagnosis of lysosomal storage diseases. Brain Pathol 1998; 8:133-149.

Genética de la enfermedad de Gaucher. Correlación genotipo-fenotipo

P. ALFONSO, M. POCOVÍ

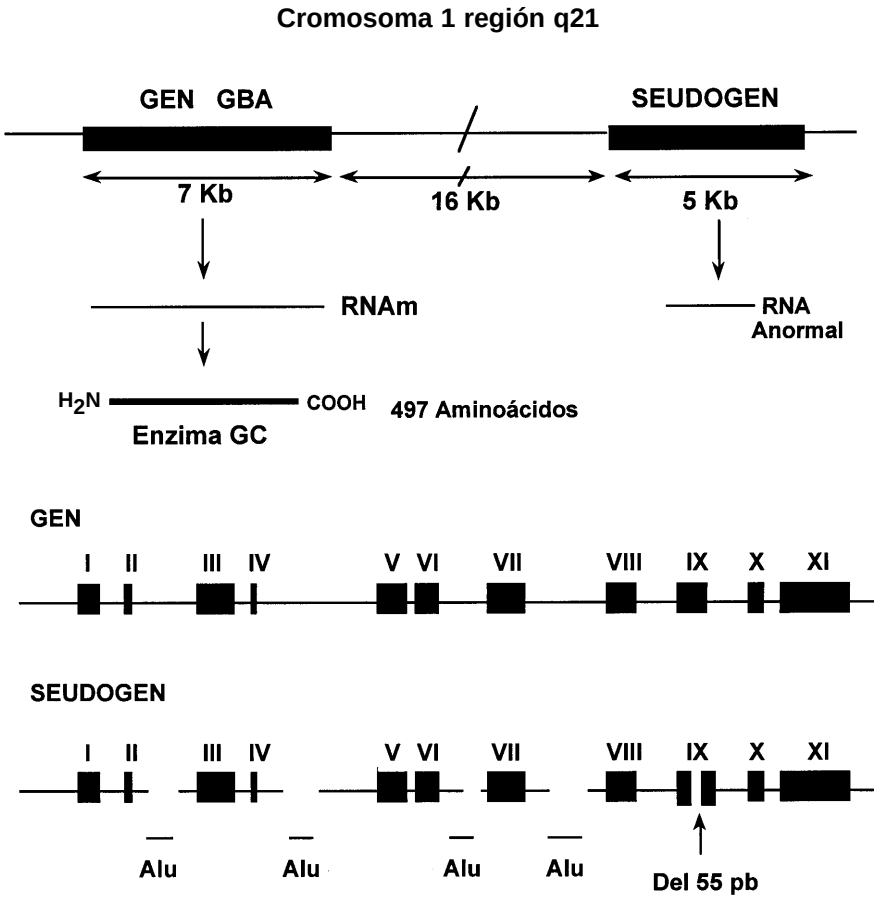
El defecto molecular responsable de las principales formas de la enfermedad de Gaucher (EG) se debe a una deficiencia en la actividad de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa (GC) (1). En casos extremadamente raros y poco frecuentes, la enfermedad se produce por un déficit del activador fisiológico de la GC, la saposina C (Sap C) (2).

El desarrollo de las técnicas de biología y genética molecular que han tenido lugar en las tres últimas décadas ha permitido avanzar en el diagnóstico y tratamiento de una gran variedad de enfermedades hereditarias, entre las cuales ocupa un lugar destacado la EG.

GEN DE LA GLUCOCEREBROSIDASA (GBA) Y SEUDOGÉN DE GBA. ORGANIZACIÓN

El gen de GBA está situado en el cromosoma 1 (q21-31). En el año 1989, Horowitz y colaboradores describieron la secuencia completa del gen y del seudogén de GBA (3). El gen de GBA tiene una longitud de 7 kilobases (kb) distribuida en 11 exones y 10 intrones. A 16 kb del extremo 3’ se encuentra una estructura de 5,8 kb que se corresponde con el seudogén, el cual tiene una homología del 96% con el gen estructural. En cuanto a tamaño, el seudogén difiere del gen estructural debido a que posee varias deleciones en los intrones 2 (313 pb), 4 (626 pb), 6 (320 pb) y 7 (277 pb), deleciones que corresponden a secuencias de elementos Alu del gen estructural. El seudogén también posee dos deleciones más pequeñas situadas en los exones 9 (55 pb) y 4 (5 pb). Además, el seudogén contiene múltiples mutaciones puntuales (sustituciones y deleciones), localizadas tanto en los exones como en los intrones correspondientes del gen estructural (3) (figura 1).

La existencia de este seudogén complica la identificación y caracterización de mutaciones en el gen estructural, que son las causantes de la deficiencia de la enzima GC. Por tanto, la identificación de diferencias y homologías entre el gen y el seudogén debe tenerse en cuenta para poder llevar a cabo un diagnóstico genético preciso. Por otra parte, la presencia de este seudogén favorece el intercambio de fragmentos de DNA entre el gen estructural y el seudogén durante el proceso de recombinación, dando lugar alelos no funcionales denominados alelos de recombinación (Rec) (4-13).

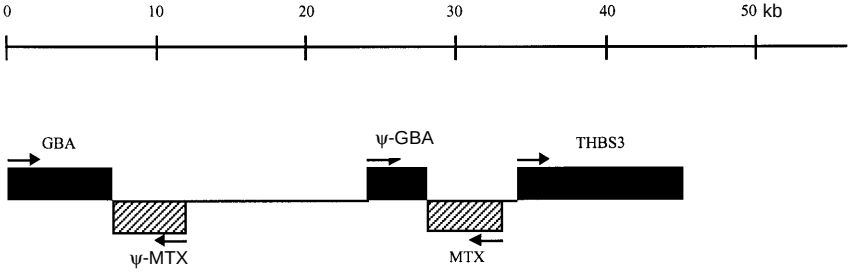


GBA: Gen de la glucocerebrosidasa; GC: Glucocerebrosidasa.

Figura 1.— Localización y distribución en exones e intrones del gen de la glucocerebrosidasa y de su seudogén.

La presencia de elementos Alu en el gen estructural facilita también la generación de grandes deleciones e inserciones en el gen funcional de GBA, ya que se piensa que las secuencias Alu se comportan como elementos móviles que pueden insertarse dentro de las secuencias preexistentes de DNA (14). Teniendo en cuenta esta suposición, el seudogén sería más semejante al gen ancestral que el actual gen estructural. Sin embargo, no todas las especies poseen un seudogén de GBA, como por ejemplo el ratón, que sólo tiene un gen estructural de GBA en el cromosoma 3.

Inmediatamente después del gen de GBA se encuentra el seudogén de la metaxina (MTX), que no se transcribe. El gen de MTX codifica a una proteína de la membrana externa de la mitocondria implicada seguramente en el importe de sustratos (15, 16). Este gen está en una zona intermedia entre el gen de la trombospondina 3 (THBS3) y el seudogén de GBA. Los genes de MTX y de THBS3 comparten una región promotora común, aunque se transcriben en direcciones opuestas (17) (figura 2). Se ha especulado que la proximidad de estos genes con el gen de GBA podría tener importantes implicaciones patológicas, ya que es posible que puedan producirse grandes deleciones o reordenamientos afectando a varios de estos genes, lo que daría lugar a expresiones fenotípicas complejas (18).



GBA: Gen de la glucocerebrosidasa; ψ-MTX: Seudogén de la metaxina;
ψ-GBA: Seudogén de la glucocerebrosidasa; MTX: Metaxina; THBS3: Trombospodina 3.

Figura 2.— Organización genómica de la región q21 del cromosoma 1.

Por otra parte, se ha descrito que a una distancia de unas 100 kb se encuentra situado el gen de la piruvato kinasa de las células rojas hepáticas (*liver red cell*) (PKLR) (19), y que los sitios polimórficos de este gen están en fuerte desequilibrio de unión con los del gen de GBA. Este hecho, junto con la localización reciente de seis sitios polimórficos cercanos al gen de GBA (20), permite disponer de marcadores de gran utilidad para estudios de ligamiento genético.

TRANSCRIPCIÓN DEL GEN DE GBA

El promotor del gen estructural de GBA tiene dos posibles secuencias consenso TATA, aunque se ha demostrado que solamente una de ellas desempeña la función de caja TATA. No se ha identificado ningún sitio de unión del factor de transcripción Sp1 (cajas GC, cuya secuencia consenso es GGCGGG o su complementaria). Los promotores que contienen cajas TATA y CAAT se encuentran, por regla general, en genes altamente regulados (3). Estudios *in vitro* en los que se ha evaluado la potencia del promotor del gen estructural y del hipotético promotor del seudogén indican que la secuencia del promotor del gen estructural es 8 veces más potente que la del seudogén (21).

El RNA mensajero (RNAm) del gen de GBA tiene una longitud de 2 kb y comprende unas 250 pb de la zona 5' del gen y 550 pb de la región 3' no traducida, así como una cola de poli A de 100 pb. El gen de GBA se expresa de forma constitutiva en todos los tejidos y los factores nucleares que se unen a secuencias consenso OCTA, AP-1, PEA3 y CAAT participan en la regulación de la expresión del gen de GBA (22). El nivel de expresión del RNAm puede estar aumentado 2 ó 3 veces en fibroblastos en cultivo y líneas linfoides procedentes de pacientes con la EG. Los estudios llevados a cabo con el promotor del gen de GBA demuestran que el nivel de expresión celular del gen de GBA depende de la concentración intracelular de la proteína, lo que implica, además, una regulación retrospectiva "feed back" de la expresión del gen de GBA (23).

Existen dos codones ATG de iniciación. Análisis de trasnferencia de cDNA mutados de GBA a células de ratón han permitido conocer que los dos sitios de iniciación se emplean y producen *in vivo* enzima funcional.

GEN DE LA PROSAPOSINA (PSAP)

Las saposinas A y C, en concentración milimolar, activan *in vitro* a la β-glucosidasa ácida, en presencia de fosfolípidos (24). La saposina C (Sap C o Sap 2) es una pequeña molécula de 80 aminoácidos que interacciona directamente con la enzima GC aumentando su actividad. La activación de la GC por la Sap C requiere la presencia de fosfolípidos o de glucoesfingolípidos cargados negativamente. Mediante la utilización de anticuerpos monoclonales que inhiben el efecto de la Sap C, se ha demostrado que la activación de la GC por la Sap C se produce como consecuencia de un cambio conformacional de la enzima que intensifica su actividad catalítica (25).

Mediante el clonaje de los cDNAs de estos activadores se ha observado que es un único gen el que codifica los 4 activadores de hidrolasas de esfingolípidos, Sap A, B, C y D. Este gen dirige la síntesis de una proteína de 70 kDaltons denominada prosaposina, la cual es procesada post-traduccionalmente en los 4 activadores de las diferentes enzimas lisosomales (26).

Las mutaciones en el dominio de la Sap C de la prosaposina dan lugar a una forma grave de la EG, ya que la ausencia de Sap C elimina completamente la actividad de la GC (2).

El número de mutaciones que pueden afectar a la funcionalidad de la Sap C es muy reducido debido al pequeño tamaño de la secuencia necesaria para codificarla. Probablemente, por ello, el número de pacientes con enfermedad de Gaucher debida al déficit de Sap C es menor que el de enfermos por déficit de GC (27-29).

MUTACIONES Y POLIMORFISMOS EN EL GEN DE GBA

En la actualidad se conocen cerca de 200 mutaciones en el gen de GBA en sujetos con la EG, y este número está aumentando rápidamente (1, 30-32, www.tau.ac.il/~racheli/genedis/gaucher/gaucher.html).

Desde el punto de vista genético, las mutaciones se pueden clasificar en dos tipos: las que son consecuencia de un evento de recombinación entre el gen y el seudogén (cuadro I) y, las que clara o aparentemente, son consecuencia de otras causas (cuadro II). La mayoría de las mutaciones son consecuencia de cambios mínimos: transiciones, transversiones, deleciones o inserciones de un solo nucleótido.

Cuando la mutación es una deleción, una inserción, un cambio de un codón de aminoácido por un codón de parada, o en algunos casos, una mutación que afecta al ayuste (*splicing*), no dará lugar al producto génico que es la enzima GC. A los alelos que contienen ese tipo de mutaciones se les denominan “alelos nulos”. En otros casos, sólo se produce una sustitución de un aminoácido por otro, siendo la proteína mutada más inestable que la silvestre. Este es el caso de mutaciones como la L444P, P289L o F216Y. Por otro lado, la mutación puede ser causante de una sustitución de un aminoácido por otro, produciéndose una activación anormal por parte de la Sap C o por los fosfolípidos, como en el caso de la mutación N370S. La actividad de todas las proteínas mutadas se encuentra reducida, aunque en algunas está más disminuida que en otras (33,34). Por ejemplo, la mutación P415R produce una proteína de menor actividad que la mutación V394L (33).

Desde un punto de vista estrictamente molecular, las mutaciones puntuales que se han encontrado en el gen de GBA se pueden clasificar en: mutaciones de codón de parada, *nonsense* (por ejemplo, Q414X); mutaciones de sustitución de un aminoácido por otro, *missense* (por ejemplo, L444P); mutaciones que afectan al proceso de ayuste del RNA, *splicing* (por ejemplo, IVS2^{+1}g>a); mutaciones que cambian la pauta de lectura como consecuencia de pequeñas deleciones o inserciones en la secuencia codificante, *frameshift* (por ejemplo, 84GG) y, deleciones o inserciones que afectan a un fragmento largo del gen.

Además de estas mutaciones, existen otras que son frecuentes en la población, denominadas polimorfismos, que se producen en los intrones o zonas flanqueantes del gen de GBA y que no afectan a la funcionalidad del gen (35). La combinación de la presencia o ausencia de estos 11 sitios polimórficos conocidos, si fuese totalmente al azar, daría lugar a 6.144 haplotipos diferentes. Sin embargo, sólo se han observado 4 haplotipos diferentes, y 2 de ellos son los que aparecen con mayor frecuencia (35). A este desequilibrio existente de combinación al azar de estos sitios polimórficos se le denomina “desequilibrio de unión”.

CUADRO I
REORGANIZACIONES GENÉTICAS CAUSANTES
DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Nombre de los alelos	*Primer entrecru-zamiento*	*Segundo entrecru-zamiento*	*Exones afectados*	*Cambios del seudogén pre-sentes en el gen*
Rec (int-2)	1022-1039 (int 2-ex 3)	-	3-11	33 mutaciones, 11 polimorfismos
Rec A	intrón 3	-	4-11	19 mutaciones, 8 polimorfismos
Complex C	2456-2476 (int 4-ex 5)	2965-3578 (ex 6-int 6)	5-6	R120W, W184R, N188K, V191G S196P, G202R, F213I
Complex I	intrón 6	-	7-11	7 mutaciones, 5 polimorfismos
Rec B	intrón 8 – exón 9	-	9-11	del 55, D409H, L444P, A456P, V460V
Rec (g4889-6506)	intrón 8 – exón 9	-	9-11	del 55, D409H, L444P, A456P, V460V
Rec[1263d el55, 1342 G>C]	5005-5294 (int 8-ex 9)	5690-5722 (int 9)	9	del 55, D409H, L444P, A456P, V460V
c1263del+	5005-5294	5900-6731	9-10/11	del 55, D409H,
RecTL	(int 8-ex 9)	(ex 10-ex 11)		L444P, A456P, V460V
RecTL	5349-5373	-	9-11	D409H, L444P,
Complex B	exón 9			A456P, V460V
Rec C	exón 9	-	9-11	D409H, L444P, A456P, V460V
RecA456P	5374-5689 (ex 9-int 9)	5886-5898 (ex 10)	9-10	D409H, L444P, A456P
RecNciI Complex A	5374-5689 (ex 9-int 9)	- -	10-11	L444P, A456P, V460V
Rec D	intrón 9	-	10-11	L444P, A456P, V460V
Alelo rec del paciente 1043	5689-5723 intrón 9	-	10-11	L444P, A456P, V460V
Rec E	intrón 9	-	10-11	L444P, A456P, V460V
Rec F	intrón 9-exón 10	-	10-11	L444P, A456P, V460V

Int: intrón; ex: exón; - indica que no existe entrecruzamiento o que no se ha descrito.

CUADRO II
MUTACIONES DESCRITAS EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Alelo	*cDNA*	*Exón*	*Sustitución nucleótido*	*Cambio aminoácido*
A: Mutaciones que dan lugar a cambio de aminoácido				
V15L	160	3	G-T	Val-Leu
V15M	160	3	G-A	Val-Met
F37V	226	3	T-G	Phe-Val
E41K	238	3	G-A	Glu-Lys
T43I	245	3	C-T	Thr-Ile
G46E	254	3	G-A	Gly-Glu
R48W	259	3	C-T	Arg-Trp
K79N	354	4	G-C	Lys-Asn
L105R	431	4	T-C	Leu-Arg
S107L	437	4	C-T	Ser-Leu
G113E	455	5	G-A	Gly-Glu
I119T	473	5	T-C	Ile-Thr
R120W	475	5	C-T	Arg-Trp
R120Q	476	5	G-A	Arg-Gln
P122S	481	5	C-T	Pro-Ser
M123T	485	5	T-C	Met-Thr
R131C	507	5	C-T	Arg-Cys
R131L	508	5	G-T	Arg-Leu
T134P	517	5	A-C	Thr-Pro
A136E	524	5	C-A	Ala-Glu
D140H	535	5	G-C	Asp-His
K157Q	586	5	A-C	Lys-Gln
P159L	593	6	C-T	Pro-Leu
I161S	599	6	T-G	Ile-Ser
H162P	602	6	A-C	His-Pro
R170P	626	6	G-C	Arg-Pro
A176D	644	6	C-A	Ala-Asp
P178S	649	6	C-T	Pro-Ser
P182T	661	6	C-A	Pro-Thr
W184R	667	6	T-C	Trp-Arg
N188S	680	6	A-G	Asn-Ser
N188K	681	6	T-G	Asn-Lys
G189V	683	6	G-T	Gly-Val
A190E	687	6	C-A	Ala-Glu
V191G	689	6	T-G	Val-Gly
G195W	700	6	G-T	Gly-Trp
G195E	701	6	G-A	Gly-Glu

S196P	703	6	T-C	Ser-Pro
K198E	709	6	A-G	Lys-Glu
G202R	721	6	G-A	Gly-Arg
G202E	722	6	G-A	Gly-Glu
Y205C	732	6	A-G	Tyr-Cys
Y212H	751	6	T-C	Tyr-His
F213I	754	6	T-A	Phe-Ile
F216V	763	7	T-G	Phe-Val
F216Y	764	7	T-A	Phe-Tyr
S237P	826	7	T-C	Ser-Pro
F251L	870	7	C-A	Phe-Leu
H255Q	882	7	T-G	His-Gln
R257Q	887	7	G-A	Arg-Gln
G265D	911	7	G-A	Gly-Asp
P266L	914	7	C-T	Pro-Leu
P266R	914	7	C-G	Pro-Arg
S271N	929	7	G-A	Ser-Asn
R285C	970	7	C-T	Arg-Cys
R285H	971	7	G-A	Arg-His
P289L	983	7	C-T	Pro-Leu
K303I	1025	8	A-T	Lys-Ile
Y304C	1028	8	A-G	Tyr-Cys
A309V	1043	8	C-T	Ala-Val
H311R	1049	8	A-G	His-Arg
W312C	1053	8	G-T	Trp-Cys
Y313H	1054	8	T-C	Tyr-His
D315H	1060	8	G-C	Asp-His
A318D	1070	8	C-A	Ala-Asp
T323I	1085	8	C-T	Thr-Ile
L324P	1088	8	T-C	Leu-Pro
G325R	1090	8	G-A	Gly-Arg
G325W	1090	8	G-T	Gly-Trp
E326K	1093	8	G-A	Glu-Lys
L336P	1124	8	T-C	Leu-Pro
A341T	1138	8	G-A	Ala-Thr
C342G	1141	8	T-G	Cys-Gly
C342R	1141	8	T-C	Cys-Arg
V352L	1171	8	G-C	Val-Leu
R353G	1174	8	C-G	Arg-Gly
R359Q	1193	8	G-A	Arg-Gln
S364R	1207	8	A-C	Ser-Arg
S364N	1208	8	G-A	Ser-Asn
S364T	1208	8	G-C	Ser-Thr
S366G	1213	8	A-G	Ser-Gly
S366N	1214	8	G-A	Ser-Asn

T369M	1223	8	C-T	Thr-Met
N370S	1226	9	A-G	Asn-Ser
V375L	1240	9	G-T	Val-Leu
G377S	1246	9	G-A	Gly-Ser
W378G	1249	9	T-G	Trp-Gly
D380N	1255	9	G-A	Asp-Asn
D380A	1256	9	A-C	Asp-Ala
P387L	1277	9	C-T	Pro-Leu
G389E	1283	9	G-A	Gly-Glu
P391L	1289	9	C-T	Pro-Leu
N392I	1292	9	A-T	Asn-Ile
W393R	1294	9	T-A	Trp-Arg
V394L	1297	9	G-T	Val-Leu
N396T	1304	9	A-C	Asn-Thr
V398L	1309	9	G-C	Val-Leu
V398F	1309	9	G-T	Val-Phe
D399N	1312	9	G-A	Asp-Asn
P401L	1319	9	C-T	Pro-Leu
I402F	1321	9	A-T	Ile-Phe
I402T	1322	9	T-C	Ile-Thr
D409H	1342	9	G-C	Asp-His
D409V	1343	9	A-T	Asp-Val
F411I	1348	9	T-A	Phe-Ile
Y412H	1351	9	T-C	Tyr-His
K413Q	1354	9	A-C	Lys-Gln
P415R	1361	9	C-G	Pro-Arg
F417V	1366	9	T-G	Phe-Val
Y418C	1370	9	A-G	Tyr-Cys
K425E	1390	10	A-G	Lys-Glu
R433G	1413	10	A-G	Arg-Gly
L444P	1448	10	T-C	Leu-Pro
L444R	1448	10	T-G	Leu-Arg
A446P	1453	10	G-C	Ala-Pro
A456P	1483	10	G-C	Ala-Pro
N462K	1503	10	C-G	Asn-Lys
R463C	1504	10	C-T	Arg-Cys
R463H	1505	10	G-A	Arg-His
D474Y	1537	11	G-T	Asp-Tyr
G478S	1549	11	G-A	Gly-Ser
T491I	1589	11	C-T	Thr-Ile
R496C	1603	11	C-T	Arg-Cys
R496H	1604	11	G-A	Arg-His

B: Mutaciones que producen un codón de parada.

W(-4)X	108	2	G-A	Trp-Term
R47X	256	3	C-T	Arg-Term
K74X	337	4	A-T	Lys-Term
R163X	604	6	C-T	Arg-Term
Q169X	622	6	C-T	Gln-Term
S173X	635	6	C-G	Ser-Term
W179X	653	6	G-A	Trp-Term
E233X	814	7	G-T	Glu-Term
R257X	886	7	C-T	Arg-Term
Q350X	1165	8	C-T	Gln-Term
R359X	1192	8	C-T	Arg-Term
Q414X	1357	9	C-T	Gln-Term

C: Mutaciones que dan lugar a un cambio en la pauta de lectura, afectan al ayuste, deleciones o inserciones.

72delC	72	2	deleción C	Cambio pauta
84insG	84	2	G-GG	Cambio pauta
IVS2	IVS2^{+1}	intrón 2	g-a	Ayuste
IVS2	IVS2^{+1}	intrón 2	g-t	Ayuste
121insC	121	3	C-CC	Cambio pauta
203delC	203	3	del C	Cambio pauta
IVS4	IVS4^{-2}	intrón 4	a-g	Ayuste
500insT	500	5	inserción T	Cambio pauta
532delC	532	5	deleción C	Cambio pauta
IVS5	IVS5^{+1}	intrón 5	g-t	Ayuste
914delC	914	7	deleción C	Cambio pauta
953delT	953	7	deleción T	Cambio pauta
1098insA	1098	8	inserción C	Cambio pauta
1214delGC	1214	8	deleción G, C	Cambio pauta
1263del55	1263-1317	9	deleción 55	Cambio pauta
1447-1466 delTGins	1447-1466	10	deleción, inserción TG	Cambio pauta
1451delAC	1451-1452	10	deleción A, C	Cambio pauta
IVS10	IVS10^{+2}	intrón 10	t-a	Ayuste
IVS10	IVS10^{+2}	intrón 10	t-g	Ayuste
IVS10	IVS10^{-1}	intrón 10	g-a	Ayuste
1510delTCT	1510-1512	11	deleción T, C, T	Deleción Ser
Del. completa del gen				

PREVALENCIA DE MUTACIONES EN EL GEN DE GBA EN PACIENTES CON LA EG Y FRECUENCIA EN LA POBLACIÓN

De las numerosas mutaciones en el gen de GBA asociadas con la enfermedad de Gaucher (cuadros I y II), sólo 4 se encuentran con una frecuencia elevada en todas las poblaciones de EG estudiadas: N370S, L444P, 84GG y IVS2^{+1}g>a (1). Las mutaciones R463C, D409H y G377S también se han encontrado de forma independiente en varios grupos de pacientes con la EG (36-38). En los pacientes de origen judío, las mutaciones N370S y 84GG representan el 73% y el 11% de los alelos mutados, respectivamente (39, 40). Otras dos mutaciones, IVS2^{+1} g>a y V394L, representan solamente el 2% de los alelos mutados encontrados en estos pacientes.

En población no judía, las mutaciones más frecuentes del gen de GBA son las mutaciones N370S, L444P, R463C, y recombinaciones entre el gen y el seudogén (1). La mutación L444P es la más frecuente (38%) entre la población europea no judía, seguida de la N370S (33%). En los pacientes con la EG tipo 3 de la región sueca de Norrbottnian, se encuentra exclusivamente el alelo L444P.

Los análisis de mutaciones en el gen de la GBA asociadas con la EG llevados a cabo en pacientes españoles indican que en España la mutación N370S es la más frecuente, con una frecuencia aproximada del 45%, siendo ésta intermedia entre la de la población judía y la no judía (10, 37, 41, 43, 44, 49). La segunda mutación más frecuente en España es la L444P (23%). Otras mutaciones encontradas en España con frecuencia considerable son la G377S, la D409H y varios alelos de recombinación (13, 37, 43, 45). Las mutaciones del gen de GBA encontradas en España en pacientes con diagnóstico de EG se encuentran en el cuadro III.

En cuanto a la frecuencia de mutaciones del gen de la glucocerebrosidasa en la población general, no existen muchos datos al respecto. Beutler y colaboradores en 1993 analizaron 1.528 muestras de DNA de la población judía Ashkenazi, determinando las 4 mutaciones más frecuentes encontradas en pacientes con la EG en esta etnia. Los resultados fueron 87 sujetos heterocigotos para la mutación N370S y 4 homocigotos asintomáticos (46). Posteriormente se analizaron de forma conjunta los resultados de Beutler y los procedentes de otro estudio (39) llevado a cabo con 593 judíos Ashkenazi obteniendo una frecuencia alélica de 0,032 para la mutación N370S y de 0,00217 para la mutación 84GG (1). Se calcula que entre las personas de origen Ashkenazi, la EG es una de las enfermedades genéticas más frecuentes, con una frecuencia de 1 cada 13. Matoth y colaboradores en 1987 estimaron que la frecuencia de portadores entre los judíos Ashkenazi de Israel era del 4,6% (47). Esta cifra concuerda con la frecuencia de portadores estimada en un 4%, a partir de los casos de la EG en Israel.

En población portuguesa, Lacerda y colaboradores en 1994 analizaron la frecuencia de la mutación N370S en 2.000 muestras de sangre de cordón umbilical,

CUADRO III
MUTACIONES DEL GEN DE GBA DESCRITAS
EN PACIENTES ESPAÑOLES

Mutación	*Referencia*
W(-4)X	44
Rec(int 2)	13
V15M	44
R47X	44
IVS4^{-2}a>g	44
G113E	44
R120W	44
M123T	44
R131C	44
T134P	10
N188S	41
G195W	44
G195E	44
G202R	41
R257X	44
R257Q	44
P266L	44
953delT	44
Y313H	42
G325W	41
E326K	41
L336P	44
R359Q	42
S364R	44
S364N	41
1098insA	42
1214delGC	44
N370S	37
G377S	10
P391L	41
D409H	37
1263del55	44
L444P	37
1451delAC	10
R463C	41
1510delTCT	44
1263del55 + RecTL	44
Rec[1263del55,1342G>C]	10
RecNciI	37

encontrando 17 heterocigotos y ningún homocigoto (48). Esto implicaría una frecuencia de portadores de 0,0043, y aproximadamente 200 homocigotos, si se estima que la población portuguesa es de 10 millones de habitantes. Los últimos estudios realizados muestran que la frecuencia de la mutación N370S es del 40% de los alelos mutados en pacientes españoles con la EG (37, 43, 49) y del 53,7% en pacientes portugueses (50). Esto sugiere que la mayoría de individuos homocigotos para esta mutación podrían ser asintomáticos para la EG.

MUTACIONES EN EL GEN DE LA PROSAPOSINA CAUSANTES DE LA EG

La glucocerebrosidasa intensifica la hidrólisis de glucocerebrósidos en presencia del activador Sap C, por lo que mutaciones en el gen de la prosaposina que afectan a la zona que codifica la Sap C pueden causar la EG.

Este tipo de mutaciones es poco frecuente. Hasta la fecha sólo se han identificado tres pacientes con un fenotipo grave de la EG debido a una deficiencia de Sap C. Uno de ellos tenía una mutación en la región del gen de la prosaposina que codifica la Sap C que cambia una Cys por Phe (C385F) (28), otro tenía una sustitución de una T por una G, que cambia el aminoácido 382 de Cys por Gly (C382G) (29) y el último, tenía un cambio de una A por una T en el codón de iniciación (51). La ausencia completa de Sap C parece que anula completamente la actividad de la GC.

En nuestro país sólo se ha descrito un caso de EG tipo 3 debida a un déficit de este activador de la GC (27).

CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

La EG puede presentarse en tres formas clínicas bien diferenciadas (cuadro IV). La EG tipo 1, forma adulta o no neuronopática, es la más frecuente y se

CUADRO IV
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Manifestación	*Tipo 1*	*Tipo 2*	*Tipo 3a*	*Tipo 3b*	*Tipo 3c*
Aparición	>1 año	<1 año	>10 años	< 5 años	2-20 años
Hepatoesplenomegalia	++	+/-	+/-	+++	+
Afección ósea	++	-	-	+++	-
Calcif. valvular car.	-	-	-	-	+++
Opacidad corneal	-	?	?	?	+
Apraxia oculomotora	-	+	+	+	+
Edad de defunción	60 años	<3 años	<20 años	<30 años	<20 años

Calcif. valvular car.: calcificación valvular cardíaca.

caracteriza por la presencia de hepatoesplenomegalia, complicaciones óseas y la aparición, en todos los órganos del sistema retículo endotelial, de macrófagos repletos de glucocerebrósido, denominados células de Gaucher. Lo característico de esta forma clínica es que en ningún caso aparece afección neurológica, y la edad de aparición, así como la progresión y gravedad de los síntomas clínicos, varían ampliamente. La EG tipo 2, forma infantil o neuronopática aguda, que es mucho menos frecuente que la tipo 1, presenta las mismas complicaciones clínicas que la tipo 1 y una afección neurológica grave. La edad de aparición suele ser muy temprana; por regla general, se manifiesta durante los primeros meses de vida, donde ya se observan manifestaciones neurológicas, y suele ser letal, produciéndose el fallecimiento antes de los dos primeros años. Por último, la EG tipo 3 (juvenil, neuronopática subaguda) presenta los mismos signos clínicos que la tipo 2, pero con una afección menos acusada, siendo la edad de aparición más tardía y la esperanza de vida mayor. Esta forma es frecuente entre la población sueca Norrbottnian, y a veces, en niños, es difícil diferenciarla del tipo 1, cuando todavía no se han puesto de manifiesto los síntomas neurológicos. En la actualidad la EG tipo 3 se subdivide, a su vez, en tres subtipos. El tipo 3a se trata de una EG con una implicación progresiva neuronal pero con manifestaciones sistémicas leves. El tipo 3b describe implicaciones sistémicas graves e implicaciones neurológicas leves. El tipo 3c, propuesto por Abrahamov y colaboradores (52), es característico de los pacientes homocigotos para la mutación D409H, que produce una fenotipo típico de la EG con opacidad corneal, calcificación valvular cardíaca y apraxia oculomotora, pero con afecciones viscerales y óseas leves.

No es posible predecir el fenotipo de la EG entre los sujetos afectados a partir de la determinación de la actividad residual de la enzima GC (1), el análisis de los niveles de RNAm del GBA (53), la demostración de diferencias en el proceso post-traduccional de la GC (54), ni los niveles de marcadores secundarios, tales como la quitotriosidasa, fosfatasa ácida, enzima convertidora de la angiotensina, etc. (55).

El diagnóstico basado en el conocimiento de las mutaciones en el gen de GBA que causan la EG permite establecer relaciones entre el genotipo y el fenotipo observado. El conocimiento del genotipo es útil para distinguir entre las formas neuronopáticas y no neuronopáticas de la enfermedad. Sin embargo, el conocimiento del genotipo es poco preciso a la hora de predecir la gravedad de la enfermedad, en especial en lo que se refiere a la EG tipo 1 (56), que presenta gran variabilidad fenotípica, englobando desde sujetos gravemente afectados hasta pacientes que permanecen asintomáticos durante toda su vida. Situaciones similares se dan en otras enfermedades; tal es el caso de la porfiria aguda intermitente, causada por un déficit de la porfobilinógeno desaminasa, en la que cerca del 90% de las personas con déficit enzimático no presentan sintomatología a lo largo de su vida (57).

Cuando en una familia hay más de un sujeto con la EG, por regla general, los afectados presentan la misma variante clínica de la EG. Hasta la fecha sólo se conoce una familia en la que un hermano presentó la EG tipo 2 y otro, la EG tipo 3 (58). Sin embargo, lo que se observa con mayor frecuencia es que la gravedad de la EG varía ampliamente entre hermanos afectados; incluso se ha descrito un caso de gemelos monocigotos, en el que uno de ellos era asintomático y el otro presentaba una afección importante (59).

La gravedad de los síntomas y la aparición de complicaciones clínicas entre individuos con el mismo genotipo del gen de GBA varía ampliamente. Esta considerable variabilidad fenotípica entre los pacientes con idéntico genotipo hace suponer que el fenotipo está fuertemente influenciado por otros factores no identificados de origen genético, epigenético y/o, ambiental.

La gran heterogeneidad alélica y el hecho de que se conozcan en la actualidad un gran número de mutaciones en el gen de GBA hace difícil establecer una relación clara entre el genotipo y la sintomatología clínica observada. Sin embargo, la relación entre el tipo de mutación y el tipo de la EG está establecida en un gran número de casos. Beutler ha propuesto un esquema de clasificación que define tres clases de mutaciones (1): mutaciones nulas, mutaciones graves y mutaciones leves. Las combinaciones de estas clases de mutaciones predicen con bastante precisión el tipo de la EG (cuadro V). Este esquema tiene la ventaja de generalizar las mutaciones conocidas, y permite predecir el tipo de enfermedad mediante la combinación de mutaciones conocidas y desconocidas en los heterocigotos en los cuales únicamente se ha conseguido identificar una mutación, es decir con un genotipo conocido/desconocido. Por ejemplo, la presencia de un alelo N370S (considerado leve) implica, independientemente del otro alelo, una EG tipo 1.

Los “alelos nulos” corresponden a mutaciones que impiden sintetizar la proteína. Estos alelos son aquellos que tienen grandes deleciones y/o inserciones que afectan al gen de GBA, alelos mutados que producen un codón de parada prematuro “stop codon” o alelos que afectan al proceso de ayuste “*splicing*” (cuadro VI). Son ejemplos de este tipo la mutación 84GG, que produce la inserción de una G en el nucleótido 84 del cDNA de GBA produciendo un cambio en la pauta

CUADRO V
INTERACCIÓN ENTRE LOS DIFERENTES TIPOS DE LA EG Y MUTACIONES DEL GEN DE GBA CLASIFICADAS COMO NULAS GRAVES Y LEVES

		Alelos		
		Nulo	*Grave*	*Leve*
Alelos	Nulo	No viable	Tipo 2/3	Tipo 1
	Grave	Tipo 2/3	Tipo 2/3	Tipo 1
	Leve	Tipo 1	Tipo 1	Tipo 1

CUADRO VI
MUTACIONES DEL GEN DE GBA. ALELOS NULOS

Mutación en cDNA	*Mutación en aminoácido*	*Exón*
c72_Del	cambio pauta	2
g84_GG	cambio pauta	2
IVS2+1g>a	ayuste	intrón 2
c203_delC	cambio pauta	3
A337T	K74X	4
C635G	S173X	6
G653A	W179X	6
C1192T	R359X	8
1263-1317(del55pb)	cambio pauta	9
C1357T	Q414X	9
1447-1466del,TG ins	cambio pauta	10
1451delAG	cambio pauta	10
G1505A	ayuste	10
IV10^{+2}t>g	ayuste	intrón 10
Deleción todo gen	deleción	1-11

de lectura y un codón de parada en el codón 44 (contado a partir del primer ATG), o la mutación IVS2^{+1}g>a, que causa un ayuste defectuoso del RNA como consecuencia del cambio de una G por una A en la secuencia donora del intrón 2. El resto de mutaciones son las denominadas “no nulas”, definiéndose en estos casos la gravedad en función del fenotipo observado entre los pacientes portadores de la misma. En general, la presencia de mutaciones leves predice la no afección neurológica de los pacientes portadores.

Las mutaciones “no nulas” que cambian un sólo aminoácido, encontradas en sujetos con la EG con fenotipo neuronopático, se denominan “mutaciones graves” (cuadro VII). Las más frecuentes en la población española son la L444P, D409H, R463C, G195W y P266L.

Las mutaciones clasificadas como “leves” son aquellas que se han encontrado en pacientes tipo 1 en homocigosidad, o bien aquellas en que se ha podido deducir su gravedad debido a que están en heterocigosidad con otra mutación que previamente se ha demostrado que es leve (cuadro VIII). La mutación más frecuente de tipo leve, tanto en población judía como no judía, es la mutación N370S. El único paciente con la EG publicado como una excepción por ser portador de la mutación N370S y presentar afección oculomotora en la infancia, se demostró posteriormente que se trataba de un error y que no era portador de la mutación N370S (60). Por lo tanto, podemos concluir que la presencia del alelo N370S produce inequívocamente una EG tipo 1, es decir, protege de la afección neurológica de la enfermedad.

CUADRO VII
MUTACIONES DEL GEN DE GBA QUE CAMBIAN UN SÓLO AMINOÁCIDO
Y QUE CONDUCEN A UN FENOTIPO NEURONOPÁTICO

Mutación en cDNA	*Mutación en aminoácido*	*Fenotipo*
G238A	E41K	?
C437T	S107L	?
T473C	I119T	?
C475T	R120W	?
C508T	R131C	?
A586C	K157Q	2
C649T	P178S	2
G700T	G195W	?
G721A	G202R	?
T754A	F213I	3
T826C	S237P	?
C914T	P266L	2
G1090A	G325R	2
A1049G	H311R	?
G1090A	G325R	?
G1093A	E326K	3
G1138A	A341T	?
T1141G	C342G	2
C1174G	R353G	?
A1213G	S366G	?
G1297T	V394L	3
G1283A	G389E	?
A1292T	N392I	?
G1297T	V394L	?
G1309C	V398L	3
G1309T	V398F	?
G1312A	D399N	2
G1342C	D409H	3
A1343T	D409V	3
C1361G	P415R	2, 3
A1390G	K425E	3
T1448G	L444R	?
T1448C	L444P	2, 3
C1505A	R463C	3
C1589T	T491I	3

CUADRO VIII
MUTACIONES DEL GEN DE GBA QUE CAMBIAN UN SÓLO AMINOÁCIDO Y QUE HAN SIDO CLASIFICADAS COMO LEVES

Mutación en cDNA	*Mutación en aminoácido*	*Exón*
G160T	V15L	2
T226G	F37V	3
G254A	G46E	3
C259T	R48W	3
G354C	K79N	4
C481T	P122S	5
C593T	P159L	6
A680G	N188S	6
G683T	G189V	6
T764A	F216Y	7
C914G	P266R	7
G929A	S271N	7
C983T	P289L	7
G1053T	W312C	8
G1171C	V352L	8
G1193A	R359Q	8
G1208C	S364T	8
A1226G	N370S	9
G1240T	V375L	9
G1246A	G377S	9
A1304C	N396T	9
C1319T	P401L	9
T1322C	I402T	9
A1354C	K413Q	9
A1413G	R433G	10
G1453C	A446P	10
C1603T	R496C	11
G1604A	R496H	11

En comparación con el alelo previamente señalado, los alelos L444P y Rec se encuentran frecuentemente asociados con pacientes que presentan afección neuronopática. La homocigosidad para la mutación L444P se encuentra con frecuencia en sujetos con la EG tipo 2 o 3 (32).

En general, la presencia de una mutación leve predice la ausencia de afección neuronopática. La Conferencia Consenso sobre la enfermedad de Gaucher del Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos, que tuvo lugar en Bethesda en 1995, dio unas recomendaciones para utilizar las correlaciones fenotipo-genotipo en el cuidado y manejo de pacientes con la EG (61), que se pueden resumir en:

a) La homocigosidad para la mutación N370S excluye la implicación neuronopática y da lugar a una EG tipo 1. Sin embargo, este genotipo se encuentra en sujetos con una amplio espectro en cuanto a la expresión de la enfermedad, que va desde individuos sin sintomatología, pasando por enfermos con afección leve o moderada, hasta incluso excepcionalmente, a expresión grave de la EG.

b) Los sujetos heterocigotos compuestos portadores de un alelo N370S presentan una enfermedad de Gaucher no neuronopática. Estos sujetos tienen por regla general una expresión de la enfermedad más grave que los homocigotos N370S.

c) Los sujetos homocigotos para la mutación L444P en la población sueca Norrbottnian, por regla general, presentan una EG tipo 3 con una gravedad variable. Sin embargo, este mismo genotipo en la población japonesa se encuentra asociado con expresión no neuronopática. En España, se han encontrado dos casos de pacientes en edad pediátrica homocigotos para L444P que no han desarrollado enfermedad neurológica. Sin embargo, cabe señalar que ambos pacientes fueron tratados con dosis altas de enzima recombinante al poco tiempo de ser diagnosticados y no sabemos la evolución que hubiesen experimentado de no ser tratados.

Es importante señalar que el sistema utilizado hasta la fecha para evaluar correctamente el fenotipo, basado en el Severity Score Index (SSI) de Zimran (62), ha permitido llevar a cabo correlaciones sencillas entre la expresión de la gravedad y otras variables. Sin embargo, para poder estandarizar estudios futuros de la progresión natural de la enfermedad y realizar una mejor correlación entre genotipo-fenotipo, se necesita una escala clínica que refleje los signos y síntomas de este desorden de una forma más precisa. Este refinamiento se puede conseguir, muy probablemente, mejorando y precisando el SSI de tal forma que aumente en precisión a la hora de evaluar el fenotipo, en especial en lo que se refiere a los aspectos de la afección ósea de la enfermedad, que con el actual SSI son difíciles de expresar de forma cuantitativa.

REFERENCIAS

1. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. The metabolic and molecular basis of inherited disease. (8ª ed.) Nueva York: McGraw-Hill, 2001; 3635-3668.
2. Christomanou H, Aignesberger A, Linke RP. Immunochemical characterization of two activator proteins stimulating enzymic sphingomyelin degradation in vitro. Absence of one of them in a human Gaucher disease variant. Biol Chem Hoppe Seyler 1986; 367: 879-890.
3. Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z, Reiner O, Gelbart T, Beutler E. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: Structure and evolution. Genomics 1989; 4: 87-96.
4. Latham T, Grabowski GA, Theophilus BD, Smith FI. Complex alleles of the acid beta-glucosidase gene in Gaucher disease. Am J Hum Genet 1990; 47: 79-86.
5. Zimran A, Sorge J, Gross E, Kubitz M, West C, Beutler E. A glucocerebrosidase fusion gene in Gaucher disease. Implications for the molecular anatomy, pathogenesis and diagnosis of this disorder. J Clin Invest 1990; 85: 219-222.

6. Eyal N, Wilder S, Horowitz M. Prevalent and rare mutations among Gaucher patients. Gene 1990; 96: 277-283.
7. Hatton CE, Cooper A, Whitehouse C, Wraith JE. Mutation analysis in 46 British and Irish patients with Gaucher´s disease. Arch Dis Child 1997; 77: 17-22.
8. Reissner K, Tayebi N, Stubblefield BK, Koprivica V, Blitzer M, Holleran W, et al. Type 2 Gaucher disease with hydrops fetalis in an Ashkenazi Jewish family resulting from a novel recombinant allele and a rare splice junction mutation in the glucocerebrosidase locus. Mol Genet Metab 1998; 63: 281-288.
9. Sinclair G, Choy FY, Humphries L. A novel complex allele and two new point mutations in type 2 (acute neuronopathic) Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 1998; 24: 420-427.
10. Sarría AJ, Giraldo P, Pérez-Calvo JI, Pocoví M. Detection of three rare (G377S, T134P and 1451delAC), and two new novel mutations (G195W and Rec[1263del55;1342G>C]) in Spanish Gaucher disease patients. Hum Mutat 1999; 14: 88.
11. Hodanova K, Hrebicek M, Cervenková M, Mrázová L, Veprekova L, Zeman J. Analysis of the beta-glucocerebrosidase in Czech and Slovak Gaucher patients: Mutation profile and description of six novel mutant alleles. Blood Cells Mol Dis 1999; 25: 287-298.
12. Stone DL, Tayebi N, Orvisky E, Stubblefield B, Madike V, Sidransky E. Glucocerebrosidase gene mutations in patients with type 2 Gaucher disease. Hum Mutat 2000; 15: 181-188.
13. Cormand B, Díaz A, Grinberg D, Chabás A, Vilageliu L. A new gene-pseudogene fusion allele due to a recombination in intron 2 of the glucocerebrosidase gene causes Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 2000; 26: 409-416.
14. Schmid CW, Jelinek WR. The Alu family of dispersed repetitive sequences. Science 1982; 216: 1065-1070.
15. Long GL, Winfield S, Adolph KW, Ginns EI, Bornstein P. Structure and organization of the human metaxin gene (MTX) and pseudogene. Genomics 1996; 33: 177-184.
16. Armstrong LC, Komiya T, Bergman BE, Mihara K, Bornstein P. Metaxin is a component of a pre-protein import complex in the outer membrane of the mammalian mitochondrion. J Biol Chem 1997; 272: 6510-6518.
17. Adolph KW, Long GL, Winfield S, Ginns EI, Bornstein P. Structure and organization of the human thrombospondin 3 gene (THBS3). Genomics 1995; 27: 329-336.
18. Winfield SL, Tayebi N, Martin BM, Ginns EI, Sidransky E. Identification of three additional genes contiguous to the glucocerebrosidase locus on chromosome 1q21:Implications for Gaucher disease. Genome Res 1997; 7: 1020-1026.
19. Satoh H, Tani K, Yoshida MC, Sasaki M, Miwa S, Fujii H. The human liver-type pyruvate kinase (PKL) gene is on chromosome 1 at band q21. Cytogenet Cell Genet 1988; 47: 132-133.
20. Cormand B, Montfort M, Chabás A, Vilageliu L, Ginberg D. Genetic fine localization of the β-glucocerebrosidase (GBA) and prosaposin (PSAP) genes: Implications for Gaucher disease. Hum Genet 1997; 100: 75-79.
21. Reiner O, Wigderson M, Horowitz M. Structural analysis of the human glucocerebrosidase genes. DNA 1988; 7: 107-116.
22. Moran D, Galperin E, Horowitz M. Identification of factors regulating the expression of human glucocerebrosidase gene. Gene 1997; 194: 201-213.
23. Reiner O, Horowitz M. Differential expression of the human glucocerebrosidase-coding gene. Gene 1988; 73: 469-478.
24. Berent SL, Radin NS. Mechanism of activation of glucocerebrosidase by co-β-glucosidase (glucosidase activator protein). Biochim Biophys Acta 1981; 664: 572-582.
25. Qi X, Grabowski GA. Acid beta-glucosidase: Intrinsic fluorescence and conformational changes induced by phospholipids and saposin C. Biochemistry 1998; 37: 11544-11554.
26. Nakano T, Sandhoff K, Stumper J, Christomanou H, Suzuki K. Structure of full-length cDNA coding of sulfatide activator, a co-β-glucosidase and two other homologous proteins: Two alternate forms of the sulfatide activator. J Biochem 1989; 105: 152-154.

27. Christomanou H, Chabás A, Pampols T, Guardiola A. Activator protein deficient Gaucher´s disease. A second patient with the newly identified lipid storage disorder. Klin Wochenschr 1989; 67: 999-1003.
28. Schnabel D, Schroder M, Sandhoff K. Mutation in the sphingolipid activator protein 2 in a patient with a variant of Gaucher disease. FEBS Lett 1991; 284: 57-59.
29. Rafi MA, de Gala G, Zhang XL, Wenger DA. Mutational analysis in a patient with a variant form of Gaucher disease caused by SAP-2 deficiency. Somat Cell Mol Genet 1993; 19: 1-7.
30. Beutler E, Gelbart T. Hematologically important mutations: Gaucher disease. Blood Cells Mol. Dis. 1998; 24: 2-8.
31. Beutler E, Gelbart T. Glucocerebrosidase (Gaucher Disease). Hum Mutat 1996; 8: 207-213.
32. Grabowski GA, Horowitz M. Gaucher's disease: Molecular, genetic and enzymological aspects. Bailliere's Clin Haematol 1997; 10: 635-656.
33. Grace ME, Newman KM, Scheinker V, Berg-Fussman A, Grabowski GA. Analysis of human acid β-glucosidase by site-directed mutagenesis and heterologous expression. J Biol Chem 1994; 269: 2283-2291.
34. Grace ME, Desnick RJ, Pastores GM. Identification and expression of acid beta-glucosidase mutations causing severe type 1 and neurologic type 2 Gaucher disease in non-Jewish patients. J Clin Invest 1997; 99: 2530-2537.
35. Beutler E, West C, Gelbart T. Polymorphisms in the human glucocerebrosidase gene. Genomics 1992; 12: 795-800.
36. Mistry PK, Smith SJ, Ali M, Hatton CS, McIntyre N, Cox TM. Genetic diagnosis of Gaucher‘s disease. Lancet 1992; 339: 889-892.
37. Cormand B, Vilageliu L, Burguera JM, Balcells S, González-Duarte R, Ginberg D, et al. Gaucher disease in Spanish patients: Analysis of eight mutations. Hum Mutat 1995; 5: 303-309.
38. Amaral O, Lacerda L, Marcao A, Pinto E, Tamagnini G, Sá Miranda MC. Homozygosity for two mild glucocerebrosidase mutations of probable Iberian origin. Clin Genet 1999; 56: 100-102.
39. Zimran A, Gelbart T, Westwood B, Grabowski GA, Beutler E. High frequency of the Gaucher di-sease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. Am J Hum Genet 1991; 49: 855-859.
40. Beutler E, Gelbart T, Kuhl W, Sorge J, West C. Identification of the second common Jewish Gaucher disease mutation makes possible population based screening for the heterozygote state. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 10544-10547.
41. Torralba MA, Pérez-Calvo JI, Pastores GM, Cenarro A, Giraldo P, Pocoví M. Identification and characterization of a novel mutation c.1090G>T (G325W) and nine common mutant alleles leading to Gaucher disease in Spanish patients. Blood Cells Mol Dis 2001; 27: 489-495.
42. Cormand B, Vilageliu L, Balcells S, González-Duarte R, Chabás A, Grinberg D. Two novel (1098insA and Y313H) and one rare (R359Q) mutations detected in exon 8 of the β-glucocerebrosidase gene in Gaucher's disease patients. Hum Mutat 1996; 7: 272-274.
43. Giraldo P, Pocoví M, Pérez-Calvo JI, Rubio-Félix D, Giralt M. Report of the Spanish Gaucher´s Disease Registry: Clinical and genetic characteristics. Haematologica 2001; 85: 792-799.
44. Alfonso P, Cenarro A, Pérez-Calvo JI, Giralt M, Giraldo P, Pocoví M. Mutation prevalence among 51 unrelated Spanish patients with Gaucher disease: Identification of 11 novel mutations. Blood Cells Mol Dis 2001; 27: 882-891.
45. Sarría A, Cenarro A, Torralba MA, Pocoví M. Mutation analysis of 50 apparently unrelated Gaucher´s disease patients from Spain. Second EWGGD Workshop. 1997, Maastrich.
46. Beutler E, Nguyen NJ, Henneberger HW, Smolec JM McPherson RA, West C, et al. Gaucher disease: Gene frequencies in the Ashkenazi Jewish population. Am J Hum Genet 1993; 52: 85-88.
47. Matoth Y, Chazan S, Cnaan A, Gelernter I, Klibansky C. Frequency of carriers of chronic (type I) Gaucher disease in Ashkenazi Jews. Am J Med Genet 1987; 27: 561-565.
48. Lacerda L, Amaral O, Pinto R, Oliveira P, Aerts J, Sá Miranda MC. Gaucher disease: N370S glucocerebrosidase gene frequency in the Portuguese population. Clin Genet 1994; 45: 298-300.

49. Cormand B, Grinberg D, Gort L, Chabás A, Vilageliu L. Molecular analysis and clinical findings in the Spanish Gaucher disease population: Putative haplotype of the N370S ancestral chromosome. Hum Mutat 1998; 11: 295-305.
50. Amaral O, Pinto E, Fortuna M, Lacerda L, Sá Miranda M. Type 1 Gaucher disease: identification of N396T and prevalence of glucocerebrosidase mutations in the Portuguese. Hum Mutat 1996; 8: 280-281.
51. Schnabel D, Schroder M, Furst W, Klein A, Hurwitz R, Zenk T, et al. Simultaneous deficiency of sphingolipid activator protein 1 and 2 is caused by a mutation in the initation codon of their common gene. J Biol Chem 1992; 267: 3312-3315.
52. Abrahamov A, Elstein D, Gross-Tsur V, Farber B, Glaser Y, Hada-Halpern I, et al. Gaucher´s disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. Lancet 1995; 346: 1000-1003.
53. Westphal MR. Molecular analysis of β-glucocerebrosidase. MScThesis, University of Toronto, 1988.
54. Bergmann JE, Grabowski GA. Posttranslational processing of human lysosomal acid β-glucosidase: A continuum of defects in Gaucher disease Type 1 and Type 2 fibroblasts. Am J Hum Genet 1989; 44: 741-750.
55. Aerts JMFG, Hollak CE. Plasma and metabolic abnormalities in Gaucher´s disease. Baillière's Clin Haematol 1997; 10: 691-709.
56. Strasberg PM, Triggs-Raine BL, Warren IB, Skomorowski MA, McInnes B, Becker LE, et al. Genotype-phenotype pitfalls in Gaucher disease. J Clin Lab Analysis 1994; 8: 228-236.
57. Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, Nordman Y. The porphyrias. En: The metabolic basis of inherited disease. Ed: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS y Valle D. 7th ed. Mc Graw-Hill, New York, 1995; 2103-2160.
58. Werger DA, Roth S. Homozygote and heterozygote identification in Gaucher Disease: A century of delineation and research. Desnick RJ, Gatt S, Grabowski GA. ed: Alan L Liss Inc, New York, 1982; 551-572.
59. Mistry PK, Cox TM. Phenotypic diversity of Gaucher disease in a pair of identical twins 1994. Proceedings of First Workshop of European Working Group in Gaucher Disease. Amsterdam. Drukkerij University, 1995; 62.
60. Tayeby N, Herman J, Ginns EI, Sidranski E. Genotype D399N/R463C in a patient with type 3 Gaucher disease previously assigned genotype N370S/R463C. Biochem Mol Med 1996; 57: 149-151.
61. Mc Cabe ERB, Fine BA, Globus MS, et al. Gaucher disease - Current issues in diagnosis and treatment. NIH Technology assessment panel on Gaucher disease. JAMA. 1996; 275: 548-553.
62. Zimran A, Kay A, Gelbart T. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic and genetic features of 53 patients. Medicine (Baltimore) 1992; 71: 337-353.

Alteraciones bioquímicas en la enfermedad de Gaucher

M. POCOVÍ, P. ALFONSO, J.I. PÉREZ CALVO

La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad de depósito de material lipídico producida por una deficiencia de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa (GC). Se asocia con un aumento del tamaño visceral, afección ósea y, en las formas neuronopáticas tipos 2 y 3, con neuronofagia y gliolisis. La ausencia de actividad enzimática da lugar a un acúmulo del sustrato, el glucocerebrósido glucosilceramida, que se elimina principalmente mediante los macrófagos del sistema monocito-macrófago. Estos macrófagos cargados de lípidos se transforman en células de Gaucher, que son las que están implicadas en la patogenia de la enfermedad.

ACTIVIDAD DE LA GLUCOCEREBROSIDASA Y DIAGNÓSTICO DE EG

Hace años, la primera etapa en el diagnóstico de la EG implicaba el examen de aspirados de médula ósea y la identificación de células de Gaucher, las cuales son histiocitos que acumulan cantidades significativas de glucocerebrósido que dan lugar a inclusiones características en el citoplasma. Sin embargo, la identificación inequívoca de células de Gaucher puede ser difícil, debido a que otras enfermedades de depósito muestran inclusiones semejantes en el citoplasma cuando son examinadas con el microscopio óptico. Por otra parte, a veces, resulta complicado encontrar células de Gaucher en aspirados de médula ósea, en especial en sujetos con poca sintomatología.

En la actualidad, el diagnóstico de esta enfermedad descansa en la demostración de una deficiencia en la actividad de la enzima GC. La determinación de esta actividad enzimática se lleva a cabo en leucocitos, fibroblastos cultivados, vellosidades coriales o en células de líquido ammiótico. Un gran número de laboratorios determinan la actividad de la β-glucosidasa ácida en extractos de leucocitos mediante un protocolo similar al descrito por Raghavan y col. (1). En esencia este análisis se basa en la incubación del substrato artificial 4-metilumbeliferil-β-D-glucósido (4-MU-G/C) con extractos sonicados de leucocitos. Esta enzima actúa sobre el sustrato artificial (4-MU-G/C) liberando 4-metilumbeliferona (4-MU) que es un compuesto fluorogénico. La fluorescencia generada es directamente proporcional a la actividad enzimática de la GC presente en los extractos celulares, de tal modo que los individuos portadores de un alelo mutado poseen una acti-

vidad enzimática reducida aproximadamente en un 50% y los individuos afectados por la enfermedad poseen niveles residuales de actividad inferiores al 10% de la actividad presente en sujetos control. Para llevar a cabo la determinación en condiciones reproducibles es necesario añadir sales biliares (taurocolato) o detergentes a los lisados celulares con objeto de activar la enzima y hacer la determinación en un medio tamponado a pH ácido óptimo (2).

El acúmulo patológico de lípidos en el macrófago actúa como un potente estímulo para la activación del mismo, liberando factores séricos que ejercen efectos localizados y sistémicos sobre otras células linfoides.

Las manifestaciones clínicas de la EG se acompañan generalmente de cambios en los niveles plasmáticos de lípidos y proteínas, como se muestra en el cuadro I.

ALTERACIONES LIPÍDICAS EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Glucosilceramida (GluCer)

Diversos autores han analizado la concentración de este glucocerebrósido, que es el sustrato de la glucocerebrosidasa en plasma (3, 4), y en eritrocitos (5) de pacientes con la EG. Por término medio, la concentración de GluCer se duplica en sujetos afectados clínicamente con la EG en relación a sujetos controles, aunque en estos últimos hay una gran variabilidad en las concentraciones plasmáticas de este glucocerebrósido, y en algunos pacientes tipo 1 no se observa una

CUADRO I
ALTERACIONES BIOQUÍMICAS EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Alteraciones lipídicas
- Glucosilceramida.
- Colesterol total plasmático.
- Colesterol en las lipoproteínas de baja densidad (c LDL).
- Colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (c HDL).
- Apolipoproteínas AI, B y E.

Proteínas plasmáticas
- Citoquinas.
- Transcobalamina.
- Ferritina.
- Inmunoglobulinas.

Enzimas plasmáticas
- Fosfatasa ácida.
- Hidrolasas lisosomales (β-hexosaminidasa, α-manosidasa, β-glucuronidasa).
- Quitotriosidasa.

elevación significativa de GluCer. Los pacientes que presentan afección neurológica (EG tipos II y III) tienen una elevación más pronunciada que los pacientes tipo 1.

Son escasos los datos disponibles de niveles de GluCer en plasma o eritrocitos en pacientes sometidos a tratamiento enzimático sustitutivo (TES). En un estudio en el que se sometió a este tipo de tratamiento a 12 pacientes tipo 1, se observó en 9 de ellos un descenso en la concentración plasmática de GluCer al cabo de un año (6). Erickson y col. refieren el caso de un paciente con afección neurológica grave (tipo 2) en el que los niveles de GluCer se normalizaron después de 3 meses de tratamiento con alglucerasa, aunque no se consiguió detener el deterioro neurológico (5). Este mismo grupo ha estudiado a pacientes tipo 3 durante el tratamiento con alglucerasa, y ha comprobado que se produce un marcado descenso de los niveles de glucosilceramida, por lo que proponen que su determinacion en pacientes tipo 3 puede ser útil para monitorizar la dosis requerida de enzima (7).

Lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas. Su relación con el riesgo cardiovascular en la EG

Desde hace cerca de 20 años se sabe que los sujetos con la EG tipo 1 tienen unas concentraciones plasmáticas disminuidas de colesterol total (CT), colesterol en LDL (cLDL), y colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (8). A pesar de que los sujetos con EG tienen disminuido el CT y también el cHDL, su índice aterogénico CT/C-HDL es muy elevado.

También se conoce que la gravedad clínica de la enfermedad se correlaciona de forma inversa con la reducción del colesterol en plasma. La concentración de las apolipoproteínas (apo) AI y B también está disminuida en los enfermos de Gaucher. Sin embargo, la concentración plasmática de la apolipoproteína E (apo E), una proteína de 299 aminoácidos presente en varias lipoproteínas y secretada por distintos tipos de células, incluidos los macrófagos, está aumentada en la EG (9, 10).

Nuestro grupo observó por primera vez que los sujetos portadores de un solo alelo defectuoso del gen de β-glucosidasa ácida GBA, que son asintomáticos en cuanto a manifestaciones clínicas típicas de la EG, presentan cifras disminuidas de cHDL y apo AI, y su índice aterogénico CT/cHDL se encuentra aumentado en comparación con los no portadores (11). Esta observación sugiere que es importante profundizar en el estudio del metabolismo lipídico de sujetos afectos y portadores a fin de evaluar su riesgo aterogénico.

Cuando los macrófagos están en presencia de un exceso de colesterol responden sintetizando apo E (12). Esta apolipoproteína se combina con fosfolípidos y colesterol libre de las membranas y forma una partícula de la clase HDL. Esta

partícula, denominada γ-LpE, es la más efectiva de las HDL en transportar el exceso de colesterol de las células periféricas al hígado, único órgano capaz de metabolizar colesterol.

Este transporte reverso de colesterol depende de la disponibilidad de partículas que puedan llevarlo a cabo: HDL que contengan apo AI, lipoproteína (a) (Lp(a)), y HDL con un alto contenido de apo E, γ-LpE (13). Recientemente se ha demostrado, mediante experimentos con animales transgénicos, que la apo E sintetizada por los macrófagos es capaz de producir la regresión de la placa de ateroma (14). Teniendo en cuenta que los sujetos con la EG presentan unas concentraciones muy reducidas de c-HDL y apo AI, la retirada del material lipídico de los tejidos periféricos es probable que sea realizada, en gran medida, por la fracción de las HDL rica en apo E, γ-LpE.

Nuestro grupo ha demostrado que los pacientes con la EG que son sometidos a TES mejoran su perfil lipoprotéico (15, 16). Por lo tanto, el TES, aparte de disminuir la visceromegalia, las complicaciones hematológicas y óseas, también mejora el perfil antiaterogénico de los pacientes con la EG.

La mayor esperanza de vida de la población general en los países occidentales, y por tanto de la población heterocigota para defectos en el gen de la GBA, así como la de los enfermos con la EG gracias al tratamiento enzimático sustitutivo, plantea la necesidad de estudiar los riesgos potenciales de otras enfermedades degenerativas que puedan potenciarse por la EG. La calcificación valvular descrita en varios casos de la EG homozigotos para la mutación D409H hace pensar en una posible predisposición de algunas formas clínicas de la EG a patologías degenerativas cardiovasculares (17, 18). Si asociamos los trastornos lipídicos que se observan en la EG, vemos que estos sujetos tienen una expresión diferente de la arteriosclerosis, principal enfermedad degenerativa en la población general.

PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Citoquinas en plasma

Las citoquinas son sustancias de acción pleomórfica, de modo que sus efectos netos dependen del estado funcional de las células diana y la interacción con otros elementos reguladores. Los macrófagos activados y los linfocitos T son la principal fuente de citoquinas; sin embargo, otras células del sistema mononuclear fagocítico, como los astrocitos y microglía, no las producen.

La incubación *in vitro* de macrófagos murinos con la enzima GC induce en ellos la síntesis de interleuquina (IL1) (19). *In vivo*, la adición de galactosilceramida a monocitos estimulados desencadena la secreción de citoquinas proinflamatorias, lo que sugiere que estos glucolípidos complejos juegan un papel modulador de importancia en estos trastornos (20). Además, en algunos estudios, se ha encontrado correlación entre los valores plasmáticos de las citoquinas segregadas

y la gravedad de la EG (21), lo que sugiere una relación de causalidad entre ambos. El factor de la necrosis tumoral alfa (TNFα) es una citoquina que ha sido implicada en varios procesos fisiológicos y patológicos, tales como la reabsorción del hueso (22). Los resultados de los estudios en que se ha evaluado el nivel de esta citoquina en el plasma de pacientes con la EG son contradictorios. En un estudio llevado a cabo en 11 pacientes con EG tipo 1 no se observó diferencia en el nivel plasmático de TNFα entre pacientes y controles. Sin embargo, en este estudio se utilizó un método poco sensible para analizar los niveles plasmáticos de TNFα (23). Recientemente se ha publicado otro trabajo en el que tampoco se observaron cambios significativos en la concentración de este factor en 29 pacientes tipo 1 (24). Sin embargo, otro estudio llevado a cabo con 25 pacientes tipo 1, 4 tipo 2 y 1 tipo 3 demostró un aumento de la concentración plasmática de TNFα en pacientes con la EG de una forma aparentemente relacionada con la gravedad de la enfermedad (25). Los niveles más elevados de TNFα se observaron en los pacientes con las formas neuronopáticas. Se ha indicado que el TNFα cambia la expresión de los canales iónicos y los potenciales de membrana de los oligodendrocitos *in vitro*, produce la rotura de la mielina y necrosis de los oligodendrocitos. Según estos autores los niveles de TNFα disminuyen durante el tratamiento enzimático sustitutivo, y este descenso es más acusado en aquellos pacientes que mostraron un valor inicial elevado antes del inicio del tratamiento, lo que apoya la idea de que hay una relación causal entre la enfermedad y la secreción de la esta citoquina. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos todavía no se conoce el origen y mecanismo de la secreción del TNFα en la EG, ni tampoco las posibles implicaciones en la patología de la enfermedad.

En el estudio comentado anteriormente de Allen y col. (23) se demuestra que los niveles plasmáticos de interleuquina 6 (IL6) y de interleuquina 10 (IL10) están elevados en los pacientes con la EG, y que los pacientes tipo 1 con afección ósea tienen la IL6 más elevada que los pacientes sin evidencia radiológica de afección ósea, aunque esta diferencia no llegó a ser significativa. La confirmación de estos hallazgos podría tener implicación fisiopatológica. El desorden neoplásico más frecuente asociado con la EG es el mieloma múltiple. La IL6 actúa como un regulador paracrino de crecimiento de células de mieloma, y las concentraciones de IL6 están elevadas en pacientes con mieloma múltiple. La IL6 induce a la maduración de las células B, crecimiento de los linfocitos T y respuesta hepática de fase aguda, situación típica que se observa en pacientes con la EG (26). Esto sugiere que la IL6 puede desempeñar un papel importante en la expresión de la EG y en su asociación con el mieloma múltiple.

La IL6 también tiene un efecto importante sobre el esqueleto, ya que es un potente estimulador de la reabsorción del hueso. Recientemente se ha demostrado que puede mediar en la osteoporosis producida por la deficiencia de estrógenos (27). El aumento de la concentración plasmática de esta citoquina en el plas-

ma de los pacientes con la EG, en caso de confirmarse este hallazgo, puede tener importantes implicaciones en la persistente respuesta de fase aguda, anormalidades en inmunoglobulinas y remodelado del hueso observado en los pacientes.

La mayoría de pacientes con la EG muestran elevaciones de 2-8 veces de la citoquina de macrófagos denominada factor estimulante de macrófagos (M-CSF), así como elevaciones de 2 a 5 veces del antígeno activador de la diferenciación de los monocitos a macrófagos, (sCD14). No se observó ninguna relación entre la gravedad de la EG, determinada según el índice SSI (Severity Score Index), y los niveles de M-CSF, sCD14 ni interleuquina 8 (IL8) (28). En pacientes con tratamiento con alglucerasa los niveles de M-CSF y sCD14 disminuyeron, pero los de IL8 no se modificaron.

En un estudio realizado en nuestro grupo, analizamos los valores de TGF-β1 plasmático en 11 pacientes con la EG, 12 portadores y 10 sujetos sanos. Los pacientes mostraron unos valores significativamente elevados frente a los portadores o los sujetos sanos. Sin embargo no se encontró correlación entre la concentración de TGF-β1 y el SSI o la afectación esquelética, por lo que podría tratarse de un mero marcador de activación macrofágica (29).

Todavía no existen estudios que demuestren de modo fehaciente la implicación patogénica de las citoquinas en la EG. No obstante, Mizukami y col., han demostrado que la aparición de inflamación multisistémica, incluso con hiperproliferación de linfocitos B, es anterior al acúmulo de cantidades significativas de glucocerebrósido o a la aparición de células de Gaucher, en un modelo experimental de ratón homocigoto para L444P (32). Estos resultados, indudablemente, potencian la hipótesis “inflamatoria” de la EG y la implicación patogénica de las citoquinas en la EG.

A modo de resumen en el cuadro II se relacionan las citoquinas analizadas en la EG.

CUADRO II
CITOQUINAS PLASMÁTICAS Y EG

Citoquina	*Referencia*
TNF-α	25, 30
IL 1, 6, 8, 10	23, 31
IL1- Ra	29
sIL Ra	24
M-CSF	24
sCD14	24
TGF-β	29

TNF: factor de necrosis tumoral; IL: interleuquina; IL1Ra: antagonista del receptor soluble de IL1; sIL Ra: receptor soluble de IL2; M-CSF: factor estimulante de los macrófagos; sCD14: CD14 soluble; TGF-β: factor de crecimiento transformante.

Transcobalamina

Los mamíferos absorben la cobalamina (vitamina B12) utilizando un sistema de transporte especializado. El estómago secreta una glucoproteína llamada factor intrínseco (FI) que se une a la cobalamina en el lumen intestinal, y el complejo cobalamina-FI es captado por un receptor específico en la superficie del ileón. Dentro de las células epiteliales la vitamina B12 es liberada de la FI y transportada hacia el torrente sanguíneo donde se une a la transcobalamina II, facilitándole la entrada en el hígado, sistema hematopoyético y otras células.

Gilbert y Weinreb observaron que casi todos los pacientes con la EG (14 de 15 estudiados) tenían un aumento de la transcobalamina II circulante, que no estaba asociado con elevaciones de la vitamina B12 (33). La esplenectomía no redujo los niveles circulantes de transcobalamina II y no se observó correlación con el tamaño visceral. Aunque la elevación de la transcobalamina es una característica común observada en los pacientes con la EG no se ha utilizado como marcador.

Se ha señalado que los niveles de transcobalamina II se reducen en los pacientes sometidos a tratamiento enzimático, pero el número de pacientes en que se ha llevado a cabo esta determinación en plasma es todavía pequeño para poder hacer esta afirmación (34).

Por el contrario, el grupo de Zimran en Israel, ha publicado que los niveles de vitamina B12, habitualmente bajos en la población general, lo son aun más entre los pacientes con la EG (35). Su importancia y significado, por tanto, están todavía pendientes de aclarar.

Ferritina

El hierro es transportado en plasma por medio de la transferrina, una proteína capaz de enlazar dos iones férricos, y se almacena en los tejidos en las moléculas de ferritina. Cada molécula de ferritina es capaz de alojar en su interior unos 4500 iones férricos. La ferritina es una de las principales fuentes de reserva de hierro en el bazo.

En 1970 Lorber consideraba a la EG como un desorden secundario del metabolismo del hierro, observando presencia de ferritina en cantidades elevadas en las células patognomónicas de la enfermedad en prácticamente todos los pacientes con la EG (36).

Zimran encontró que los niveles de ferritina sérica estaban elevados en 42 pacientes con la EG de un total de 48 estudiados (28). Esta anormalidad en la EG ha recibido poca atención por parte de los investigadores y no se conocen datos de la variación de ferritina, si es que la hay, en los pacientes sometidos a tratamiento enzimático sustitutivo (TES). Probablemente el escaso interés que despierta esta anomalía sea debido a que se interpreta como un reactante de fase aguda sin más. Es probable que así sea, pero sería interesante disponer de estudios prospectivos diseñados para conocer su papel en la EG. Hasta entonces, creemos que la ferriti-

na es un parámetro a monitorizar estrechamente al inicio del TES, especialmente en aquellos pacientes en los que de modo aislado, la anemia no mejore, para detectar y tratar los casos de ferropenia concomitantes con el proceso de recuperación medular.

Inmunoglobulinas

Las concentraciones de inmunoglobulinas en plasma se encuentran a menudo elevadas en los pacientes con la EG tipo 1. En los pacientes más jóvenes se encuentran aumentadas varias especies de inmunoglobulinas, en cambio en los de mayor edad la mayoría de especies suelen ser monoclonales. Debido a que las células de Gaucher están en contacto con las células de la sangre circulante, se piensa que esta asociación puede inducir a la formación de anticuerpos y a la disglobulinemia observada en la EG. Otra posibilidad para explicar la hiperglobulinemia es que ésta sea inducida por la GluCer, sustrato que se acumula en la EG. Se ha visto que este glucocerebrósido es un potente hapteno, pero no se ha podido demostrar la presencia de anticuerpos circulantes anti-glucosilceramida.

Actividades de enzimas plasmáticas en la EG

La determinación de actividad de la GC en leucocitos o fibroblastos es el método de elección para el diagnóstico de la EG, ya que permite distinguir claramente entre sujetos con la EG frente a portadores de un alelo defectuoso del gen de la GC o frente a sujetos no portadores. Sin embargo, la determinación de actividad de la GC no permite distinguir entre portadores y no portadores porque hay solapamiento entre las actividades de ambos grupos. Por otra parte, el análisis enzimático de la GC tampoco permite distinguir entre los distintos tipos de la EG: Tipo 1, tipo 2 o tipo 3, evaluar el grado de afección de los pacientes de Gaucher dentro de cada tipo, ni conocer la respueta al TES (cuadro III).

CUADRO III
ACTIVIDAD DE LA GLUCOCEREBROSIDASA

+	Diagnóstico de la EG Afectados vs no afectados
–	Clasificación portadores vs no portadores Solapamiento
–	Tipos de la EG y grado de afección No distingue
–	Respuesta al tratamiento No cambia

Fosfatasa ácida

Se sabe desde hace más de cuarenta años que la actividad de la fosfatasa ácida está aumentada en el plasma de los pacientes con la EG (37). Hay varias isoenzimas de la fosfatasa ácida, y la isoenzima que está aumentada en la EG es la 5B (o banda 5), que en contraste con la isoenzima de procedencia prostática no se inhibe por L-tartrato. Tampoco es inhibida por iones cobre ni por formaldehído, a diferencia de la enzima procedente de eritrocitos. Por lo tanto, los análisis de rutina utilizados para determinar fosfatasa ácida no son específicos para esta isoenzima 5B. Un análisis más específico puede llevarse a cabo en presencia del agente reductor β-mercaptoetanol. Recientemente se han obtenido anticuerpos monoclonales que reconocen de forma específica la isoforma 5B, lo que permite una determinación específica de los niveles plasmáticos de esta isoenzima (38). La enzima procedente del bazo y la que se encuentra en plasma probablemente son la misma. En los tres tipos de pacientes con la EG se producen aumentos de actividad de la fosfatasa ácida 5B, y por ello la determinación de la actividad de la fosfatasa ácida en plasma puede ser útil para el diagnóstico, aunque no es específica. También se producen aumentos de fosfatasa ácida en plasma en los pacientes con la enfermedad de Niemann-Pick, en la osteopetrosis (osteogénesis imperfecta), mieloma múltiple, enfermedad renal, tromboflebitis, enfermedad embólica e incluso durante el embarazo.

Hidrolasas lisosomales

La actividad de varias enzimas lisosomales se encuentra aumentada en la EG.

La actividad de la β-hexosaminidasa se encuentra aumentada en el plasma de la mayoría de pacientes con la EG, y el aumento promedio es aproximadamente de dos veces. El aumento de la actividad se debe fundamentalmente a la β-hexosaminidasa B, ya que la β-hexosaminidasa A aumenta pero no de forma tan acusada.

La actividad de la β-hexosaminidasa disminuye de forma importante durante el TES, y en algunos casos, llega a normalizarse tras unos meses de tratamiento.

Los niveles plasmáticos de otras hidrolasas lisosomales, α-manosidasa y β-glucuronidasa, también están aumentados en algunos pacientes con la EG.

El origen de este aumento de las hidrolasas lisosomales en el suero de los pacientes con la EG se desconoce. Es posible que estas enzimas sean secretadas por las células de Gaucher o por células activadas que intentan eliminar el material de depósito.

Al igual que ocurre con otras muchas actividades enzimáticas, la actividad de la lisozima se encuentra aumentada en algunos pacientes con la EG, y sin embargo, otros pacientes presentan una actividad normal o casi normal. Lo mismo ocurre con la actividad de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), que puede oscilar entre niveles normales hasta aumentos superiores a 10 veces el normal.

Esta importante variación interindividual en las actividades enzimaticas de los pacientes con la EG es sorprendente. Aunque los pacientes con mayor organomegalia tienden a mostrar niveles enzimáticos mas elevados, no se ha podido demostrar una correlación clara entre actividad de estas hidrolasas y la gravedad clínica de la enfermedad (28).

Quitotriosidasa

Las quitinasas son enzimas que hidrolizan la quitina en bacterias, hongos, plantas, insectos y peces. La quitina es un polisacárido estructural formado por unidades de N-acetil-D-glucosamina que se encuentra en el exoesqueleto de los insectos y crustáceos. Hasta hace poco se creía que el hombre y otros mamíferos no poseían actividad quitinasa. Sin embargo, en 1994 Hollak y col. demostraron que en humanos existe una enzima con actividad quitinolítica, que denominaron quitotriosidasa (QT), la cual se secreta en grandes cantidades por los macrófagos activados (39).

La enzima QT tiene interés por varias razones clínicas. La actividad de la quitotriosidasa está aumentada entre 300-600 veces en el plasma de los pacientes con la EG (39, 40). La actividad de esta enzima se encuentra elevada en otras enfermedades en que está implicado el sistema monocito-macrófago: sarcoidosis, leismaniasis, tuberculosis, etc (41). Sin embargo, este aumento de actividad no es tan elevado como en la EG, y en este caso, a diferencia de otros marcadores, no hay solapamiento entre los niveles de la actividad plasmática de la QT entre los sujetos afectados de la EG y enfermos con otro tipo de patologías. Recientemente se ha demostrado que los pacientes con la EG trasplantados de médula ósea recuperan la actividad normal de la QT. Por lo tanto, esta enzima es un marcador válido para el diagnóstico de la EG, y útil en la monitorización del tratamiento enzimático sustitutivo (43).

Sin embargo, hay varios inconvenientes en la utilidad de esta enzima como marcador. Desde el momento en que se descubrió que el plasma humano tenía actividad de la QT se tenía evidencia genética de que la deficiencia de QT en humanos era bastante frecuente (aproximadamente el 6% de la población), con lo que la utilidad de la QT como marcador de la EG se ve restringida para aquellos sujetos que no presentan deficiencia de QT (39). El gen de QT se encuentra localizado en el cromosoma 1 y consta de 11 exones. En el exón 10 del gen de QT es frecuente que se produzca una duplicación de 24 pares de bases que produce un ayuste *splicing* alternativo que se traduce en la producción de proteína que carece del centro activo y por lo tanto, es incapaz de hidrolizar quitina. Esta variante genética es fácilmente detectable por técnicas de biología molecular (figura 1). Se ha demostrado que esta duplicación en el gen de QT se encuentra presente en todas las poblaciones y que el 35 % de las personas es portadora de la misma. La actividad de la QT depende de la presencia o ausencia de la duplicación en uno o

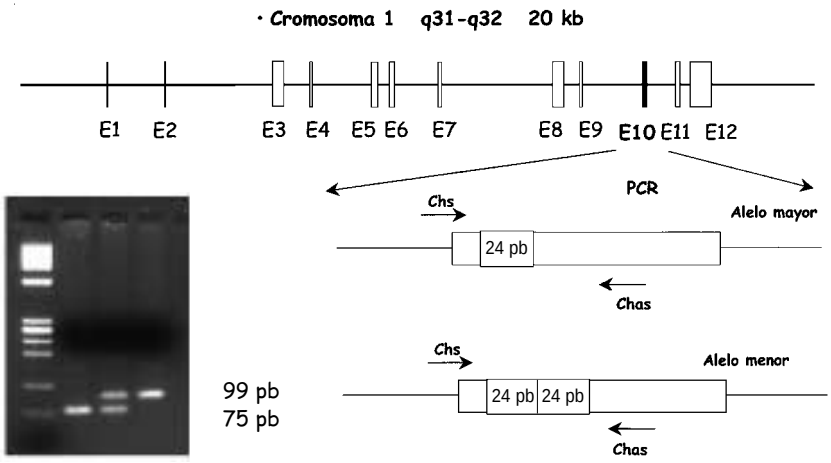


Figura 1.— Esquema de determinación del genotipo de quitotriosidasa por PCR.

ambos alelos. Así los pacientes con la EG que no presentan la duplicación tiene por término medio una actividad de la QT más elevada que los pacientes con un solo alelo activo, y los pacientes con ambos alelos portadores de la duplicación obviamente no presentan actividad apreciable de la QT (39, 40).

Los efectos del tratamiento con alglucerasa sobre la actividad plasmática de la QT ha sido evaluada por distintos grupos incluido el nuestro (39, 40, 44). En todos los estudios, la actividad de la QT disminuyó cuando los pacientes se sometieron a tratamiento, incluso durante las primeras semanas del inicio del mismo. Sin embargo, no se produce una completa normalización de la actividad de la QT durante el tratamiento enzimático prolongado (figura 2).

Las células de Gaucher son la principal fuente de la QT del plasma. Experimentos *in vitro* demuestran que sólo después de que se ha producido la diferenciación de monocitos a macrófagos las células son capaces de secretar cantidades importantes de la QT. Por esta razón se considera esta enzima como un buen marcador de macrófagos activados.

Nuestro grupo ha investigado el efecto de diferentes dosis y frecuencias de administración del TES sobre la actividad de la QT, para determinar utilidad en la valoración de la respuesta individual al TES (40). Nuestros resultados señalan que es muy importante realizar los estudios individualizados: Por una parte, debe hacerse un estudio genético para conocer el número de alelos activos del paciente, y por otra, determinar la actividad de la QT. En base de estos datos, se puede evaluar el grado de afección del paciente, siendo este dato importante a la hora de tomar una decisión de inicio de TES. Una indicación de TES, aparte de la evaluación de los parámetros hematológicos, visceromegalias, afección osea, edad al diagnóstico, etc., es la actividad de la QT en función del genotipo de QT. En este

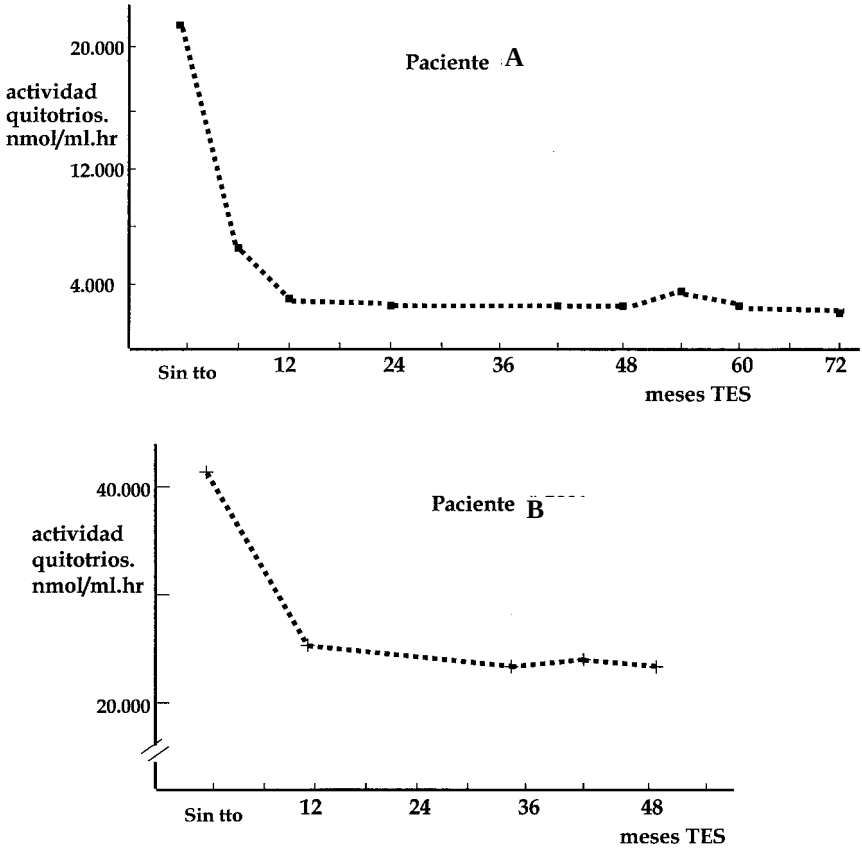


Figura 2.—Actividad quitotriosidasa en dos pacientes con tratamiento enzimático sustitutivo (TES).

sentido cabe señalar que si un paciente con los dos alelos activos tiene una actividad de la QT de 15.000 nmol/mL.h sería comparable a otro que fuese portador de un alelo con la duplicación y tuviese una actividad de la QT de 7.500 nmol/mL.h.

En cuanto a que su utilidad como marcador permita la evaluación de los pacientes de la EG sometidos a TES, es importante valorar esta actividad antes del inicio del tratamiento, analizar si se produce o no un descenso en la actividad enzimática y conocer el porcentaje de descenso en función de la dosis administrada. Se puede considerar que la respuesta al TES es satisfactoria, y que el paciente responde a la dosis y frecuencia administrada, si al cabo de un año del inicio del TES se consigue un descenso superior al 50% de la actividad plasmática de la QT. Por otra parte, es aconsejable que todo cambio en la dosis o fre-

cuencia de administración del TES vaya acompañada con un seguimiento en cuanto a actividad de la QT y que durante estos cambios no se produzcan aumentos de la actividad de esta enzima.

MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL METABOLISMO ÓSEO

El interés y la necesidad de disponer de parámetros bioquímicos que puedan ser utilizados en el diagnóstico y seguimiento de trastornos en el metabolismo del hueso ha llevado a numerosos investigadores a la búsqueda de marcadores, que junto con las técnicas de imagen permitan evaluar el nivel de recambio y formación del hueso. Estos marcadores serían de suma utilidad para identificar individuos con un riesgo elevado de desarrollar osteoporosis, seleccionar tratamientos terapéuticos, predecir y monitorizar respuesta al tratamiento en los pacientes. Teniendo en cuenta la importancia que tiene la afectación ósea en la EG, el conocimiento de marcadores bioquímicos específicos para el hueso sería de gran utilidad clínica para el manejo de estos pacientes.

Un número considerable de marcadores específicos para el hueso se ha desarrollado fundamentalmente a partir de los estudios de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas; sin embargo, no se conocen estudios amplios específicos en la EG que evalúen el estado del recambio óseo en estos pacientes. El desarrollo de nuevos marcadores del metabolismo óseo ha enriquecido el espectro de analitos del suero y orina utilizados en la valoración de las patologías del esqueleto, siendo unos específicos para analizar el estado de formación del hueso, y otros para la reabsorción (cuadro IV).

A) *Marcadores de formación del hueso*

Entre los marcadores que han sido utilizados para evaluar la formación del hueso se encuentran los clásicos de determinación de fosfatasa alcalina total, que resulta poco sensible, hasta los más sensibles, que incluyen:

CUADRO IV
MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL RECAMBIO ÓSEO

Formación	*Especimen*	*Reabsorción*	*Especimen*
Osteocalcina	Suero	Calcio	Orina
Fosfatasa alcalina total	Suero	Hidroxiprolina	Orina
Fosfatasa alcalina específica del hueso	Suero	Piridinolina deoxipiridinolina	Orina/suero
Propéptidos del colágeno	Suero	C y N telopétidos del colágeno I	Orina/suero
		Sialoproteína hueso	Suero

a) La determinación de osteocalcina en suero por inmuno-análisis que reconoce a la proteína intacta y a sus fragmentos proteolíticos (45). Esta proteína es específica del tejido óseo y su concentración en suero depende de la síntesis por los osteoblastos. Su determinación y validez como marcador depende en gran medida del método de toma de muestra ya que su concentracion en suero presenta un ritmo circadiano y su determinación debería hacerse a una hora fija para poder establecer comparaciones.

b) Análisis de la fosfatasa alcalina específica del hueso, una enzima de los osteoblastos que es un marcador más sensible y específico que la determinación de la fosfatasa alcalina total (46).

c) Tras la secreción del procolágeno por los osteoblastos se liberan al torrente circulatorio los péptidos correspondientes a los extremos amino y carboxilo terminales. La determinación de estos propéptidos del colágeno se ha señalado como un buen marcador de la formación del hueso, ya que el colágeno es uno de los principales componenentes de la matriz ósea (47).

B) *Marcadores de reabsorción del hueso*

Entre los marcadores de reabsorción del hueso ampliamente utilizados se encuentran la determinación de calcio e hidroxiprolina en orina. Actualmente la reabsorción del hueso puede analizarse de una forma más precisa, mediante toda una serie de nuevos marcadores presentes en orina y suero:

a) El colágeno, durante el proceso de maduración post-traduccional, es estabilizado en la matriz extracelular mediante la formación de puentes con piridinolina y desoxipiridinolina. Cuando se produce una degradación del tejido óseo, estos "estabilizadores del colágeno" son liberados a la circulación y excretados en orina. Al no ser reutilizados constituyen unos marcadores aparentemente buenos para evaluar la reabsorción ósea (48).

b) La concentración en orina o suero de los productos de la degradación del colágeno, los telopéptidos, se ha demostrado que es un indicador sensible a la reabsorción ósea mediada por osteoclastos. Los N-telopéptidos son generados por la catepsina K. Ya que la catepsina K desempeña un papel esencial en la reabsorción normal de la matriz del hueso mineralizada por los osteoclastos, la presencia de N-telopéptidos puede ser un buen indicador de la resorción osteoclástica del hueso (49).

c) La sialoproteína del hueso es una glicoproteína de 70 kDa componente de la matriz extracelular, que se encuentra íntimamente asociada con el proceso de biomineralización. La expresión del gen de la sialoproteína del hueso es inducida, durante la formación de los osteoblastos y está regulada al alza por hormonas y citoquinas que promueven la formación del hueso, y a la baja por factores que inhiben su formación. Teniendo en cuenta el papel que desempeña la sialoproteí-

na del hueso, se piensa que la determinación del nivel sérico de esta proteína puede servir como marcador de la reabsorción del hueso (50).

d) Finalmente, existen dos sustancias adicionales a las que se les ha conferido un valor predictivo en cuanto a la presencia o desarrollo ulterior de lesiones óseas en la EG. Una disminución en el recuento de linfocitos T CD8+ se ha correlacionado con la afectación ósea de la enfermedad (51). Además, algunos autores, en estudios preliminares encontraron una correlación entre los niveles plasmáticos de catepsina K y el desarrollo ulterior de crisis óseas (52). Al ser estas enzimas proteasas con actividad sobre la matriz extracelular, los autores creen que podrían estar implicadas en las lesiones líticas observadas en la EG (53).

En resumen, los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo representan un potencial clínico importante, que conjuntamente con los métodos de análisis de imagen pueden ayudar a la valoración del hueso. Estos marcadores son muy útiles en investigación y estudios epidemiológicos, pero su utilidad en la práctica clínica rutinaria es todavía controvertida. Dada la variabilidad, solapamiento entre estados normales y patológicos, ritmos circadianos de algunos marcadores, éstos todavía no pueden ser recomendados con certeza para el diagnóstico de osteoporosis, ni como factores pronósticos de fractura o pérdida ósea, ni en el seguimiento de pacientes con la EG sometidos a TES.

REFERENCIAS

1 Raghavan SS, Topol J, Kolodny EH. Leukocyte beta-glucosidase in homozygotes and heterozygotes for Gaucher disease. Am J Hum Genet 1980; 32, 158-173.

2. Beutler E, Kuhl W. Detection of the defect of Gaucher´s disease and its carrier state in peripheral blood leukocytes. Lancet 1970; 1: 612-613

3. Nilsson O, Mansson JE, Hakansson G, Svennerholm L. The occurrence of psychosine and other glycolypids in spleen and liver from the three major types of Gaucher´s disease. Biochim Biophys Acta 1982; 712: 453-463.

4. Strasberg PM, Warren I, Skomorowski MA, Lowden JA. HPLC analysis of neutral glycolipids: an aid in the diagnosis of lysosomal storage disease. Clin Chim Acta 1983; 132:29-41.

5. Erikson A, Johansson K, Mansson JE, Svennerholm L. Enzyme replacement therapy of infantile Gaucher disease. Neuropediatrics 1993; 24: 237-238.

6. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Biscedie AM, Doppetl SU, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage targeted glucocerebrosidase for Gaucher´s disease. N Engl J Med 1991; 324: 1464-1470.

7. Erikson A, Astrom M, Mansson J. Enzyme infusion therapy of Norrbottnian (type 3) Gaucher disease. Neuropediatrics 1995; 26: 203-207.

8. Ginsberg H, Grabowski GA, Gibson JC, Fagerstrom R, Goldblatt J, Gilbert HS et al. Reduced plasma concentrations of total, low density lipoprotein and high density lipoprotein cholesterol in patients with Gaucher type I disease. Clin. Genet. 1984; 26: 109-116.

9. Le NA, Gibson JC, Rubinstein A, Grabowski GA, Ginsberg H. Abnormalities in lipoprotein metabolism in Gaucher type 1 disease. Metabolism 1988; 37: 240-245.

10. Cenarro A, Giraldo P, Pérez-Calvo JI, Pocoví M. El gen de la β-glucocerebrosidasa: Un gen implicado en la enfermedad de Gaucher y en la hipoalfalipoproteinemia. Clin Invest Arteriosclerosis 2001; 13: 28-35

11. Pocoví M, Cenarro A, Civeira F, Torralba MA, Pérez Calvo JI, Mozas P, Giraldo P, Giralt M, Myers RH, Cupples LA, Ordovás JM. β-glucocerebrosidase gene locus as a link for Gaucher's disease and familial hypo-lipoproteinaemia. Lancet 1998; 351: 1919-1923.

12. Basu SK, Ho Y, Brown MS, Bilheinem DW, Anderson RG, Goldstein SL. Biochemical and genetic studies of the apo E secreted by mouse macrophages and human monocytes. J Biol Chem 1982; 257: 9788-95.
13. von Eckardstein A. Cholesterol efflux from macrophages and other cells. Curr Opin Lipido 1996; 7: 308-319.
14. Linton MF, Atkinson JB, Fazio S. Prevention of atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice by bone marrow transplantion. Science 1995; 267:1034-1037.
15. Cenarro A, Pocoví M, Giraldo P, García Otín AL, Ordovas JM. Plasma lipoprotein responses to enzyme-replacement in Gaucher ´s disease. Lancet 1999; 353: 642-643.
16. Alfonso P, Cenarro A, Pérez Calvo JI, Puzo J, Giralt M, Giraldo P, Pocovi M. Efecto del tratamiento enzimático sustitutivo sobre el perfil lipídico en pacientes con la enfermedad de Gaucher. Medicina Clinica 2003; 120: 641-646.
17. Abrahamov A, Elstein D, Gross-Tsur V, Farber B, Glaser Y, Hadas-Halpern, et al. Gaucher´s disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. Lancet 1995; 346:1000-1003.
18. Chabas AJ, Cormand B, Ginberg D, Burguera JM, Balcells S, Merino JL, et al. Unusual expression of Gaucher´s disease: cardiovascular calcifications in three sibs homozygous for the D409H mutation. Med Genet 1995; 32:740-742.
19. Gery I, Zigler JS, Brady RO, Barranger JA. Selective effects of glucocerebroside (Gaucher's storage material) on macrophage cultures. J Clin Invest 1981; 68: 1182-1189.
20. Bovin LF, Fredman P, Mansson JE, Buschard K, Bendtzen K. In vitro production of cytokines is influenced by sulfatide and its precursor galactosylceramide. FEBS Lett 1999; 455: 339-343.
21. Barak V, Acker M, Nisman B, Kalickman I, Abrahamov A, Zimran A, Yatziv S et al. Cytokines in Gaucher's disase. Eur Cytokine Netw 1999; 10: 205-210.
22. Mundy GR. Role of cytokines in bone resorption. J Cell Biochem 1993; 53: 296-300.
23. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM, Rushton N, Cox TM. Proinflammatory cytokines and the patogenesis of Gaucher´s disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. QJM 1997; 90: 19-25.
24. Hollak CEM, Evers L, Aerts JM, van Oers MH. Elevated level of M-CSF, sCD14 and IL8 in type 1 Gaucher patients. Blood Cells Mol Dis 1997; 23:201-212.
25. Mickelakakis H, Spanou C, Kondyli A, Dimitriou E, Van Weely S, Hollek CE et al. Plasma tumor necrosis factor (TNF-α) levels in Gaucher disease. Biochim. Biophys. Acta 1996; 1317:219-222.
26. Lowik CW, van der Pluijm, Bloys H, Hackman K, Buget OL, Aarden LA et al. Parathiroid hormone (PTH) and PTH-like protein (PLP) stimulate interleukin-6 production by osteogenic cells: A possible role of interleukin-6 in osteoclastogenesis. Biochim Biophys Res Comm 1989; 162: 1546-1552.
27. Poli V, Balena R, Faltori E, Markatos A, Yamamoto M, Tanka M, et al. Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by strogen depletion. EMBO J 1994; 13: 1189-1196.
28. Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, et al. Gaucher´s disease: Clinical, laboratory, radiologic and genetic features of 53 patients. Medicine 1992; 71: 337-353.
29. Pérez Calvo JI, Iñigo P, Giraldo P, Torralba MA, Civeira, Lario S, Pocoví M. Transforming Growth Factor ß (TGF-ß) en la enfermedad de Gaucher. Resultados preliminares en un grupo de enfermos y familiares portadores y no portadores. Med Clín. 2000; 115: 601-604.
30. Barak V, Acker M, Nisman B, Kalickman I, Abrahamov A, Zimran A, et al. Cytokines in Gaucher's disase. Eur Cytokine Netw 1999; 10; 205-210.
31. Lichtenstein M, Zimram A, Horowitz M. Cytokine mRNA in Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 1997; 23: 395-401.
32. Mizukami H, Mi Y, Wada R, Kono M, Yamashita T, Liu Y, et al. Systemic inflammation in glucocerebrosidase-deficient mice with minimal glucosylceramide storage. J Clin Invest 2002; 109: 1215-1221.
33. Gilbert HS, Weinreb N. Increased circulating levels of transcobalamin II in Gaucher´s disease. N. Engl. J. Med. 1976; 295:1096-1101.

34. Weinberg N. Gaucher´s disease: serial changes in serum acid phosphatase, lysozyme, angiotensin-1 converting enzyme, and vitamin β-12 binding capacity with Ceredase therapy. Amer Soc Hematol. Meeting Abstract Book 1991, 78 (10) Suppl 1:1435.
35. Gielchinsky Y, Elstein D, Green R, Miller JW, Elstein Y, Algur N, et al. High prevalence of low serum vitamin B12 in a multi-ethnic Israeli population. Br J Haematol 2001; 115: 707-709.
36. Lorber M. Adult-type Gaucher disease: A secondary disorder of iron metabolism. Mt Sinai J Med 1970; 37: 404-417.
37. Truchman LR, Goldstein G, Clyman M. Studies of the nature of increased acid phosphatase in Gaucher´s disease. Amer J Med 1959; 27: 959-962.
38. Chamberlain P, Compston J, Cox TM, Hayman AR, Junie RC, Reynolds K, et al. Generation and characterization of monoclonal antibodies to human type 5 tartrate resistant acid phosphatase: development of a specific immunoassay of the isoenzyme in serum Clin Chem 1995; 41:1495-1499.
39. Hollack CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. J Clin Invest 1994; 93:1288-1292.
40. Giraldo P, Cenarro A, Alfonso P, Pérez Calvo JI, Rubio-Felix D, Giralt M, Pocoví M. Chitotriosidase genotype and plasma activity in patients with type 1 Gaucher´s disease and their relatives (carriers and non-carriers). Haematologica 2001; 86: 977-984 .
41. Guo Y, He W, Boer AM, Wevers RA, de Boujn AM, Groener JE, Hollak CEM et al. Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders. J Inher Metab Dis 1995; 18: 717-722 .
42. Young E, Chatterton C, Vellodi A, Winchester B. Plasma chitotriosidase activity in Gaucher disease patients who have been treated either by bone marrow transplantation or by enzyme replacement therapy with alglucerase.J Inher Metab Dis 1997; 20: 595-602.
43. Aerts JM, Hollack CE. Plasma and metabolic abnormalities in Gaucher´s disease. Baillière´s Clin Haematol 1997; 10: 691-709.
44. Dodelson de Kremer R, Paschini de Capra A, Angaroni CJ, Giner de Ayala A. Plasma chitotriosidase activity in Argentinian patients with Gaucher disease, various lysosomal diseases and other inherited metabolic disorders. Medicina 1997; 57: 677-684.
45. Eyre DR. Bone biomarkers as tools in osteoporosis management Spine 1997; 22: 17S-24S.
46. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Aplications for osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am. 1998; 27: 303-23.
47. Bauer DC, Sklarin PM, Stone, KL, Black DM, Nevitt MC, Ensrud KE. Biochemical markers of bone turnover and prediction of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fratures. J Bone Miner Res 1999; 14: 1404-1410.
48. Acebes C, de la Piedra C, Traba ML, Seibel MJ, Garcia Martín C, Armas J. Biochemical markers of bone remodeling and bone sialoprotein in ankylosing spondylitis. Clin Chim Acta 1999; 289: 99-110.
49. Sassi ML, Eriksen H, Risteli L, Niemi S, Mansell J, Gowen, et al. Characterization of assay for carboxyterminal telopeptide of human type I collagen Immunochemical loss of antegenicity by treatment with cathepsin K. Bone 2000; 26: 367-373.
50. Benson MD. Bargeon JL, Xiao G, Thomas PE, Kim A, Cui Y, et al. Identification of a homeodomain binding element in the bone sialoprotein gene promoter that is required for its osteoblast-selective expression. J Biol Chem 2000; 275: 13907-13917.
51. Lacerda L, Arosa FA, Lacerda R, Cabeda J, Porto G, Amaral O, et al. T cell numbers relate to bone involvement in Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 1999; 25: 130-138.
52. Moran MT, Schofield JP, Shi GP, Cox TM. Pathological gene expression in type 1 Gaucher's disease: enhanced secretion of active cathepsines. Proceedings of the 3rd Workshop of the EWGGD, 1999, Lemnos (Greece). 53.
53. Moran MT, Schofield JP, Hayman AR, Shi GP, Young E, Cox TM. Pathologic gene expression in Gaucher disease: up-regulation of cysteine proteinases including osteoclastic cathepsin K. Blood 2000; 96: 1969-1978.

Los microarrays: Su aplicación al estudio de la enfermedad de Gaucher

C. JUNQUERA, P. ALFONSO, J.I. PÉREZ-CALVO, M. POCOVÍ

En el año 2000, el Consorcio para el Proyecto Genoma Humano junto con Celera presentaron el primer borrador completo del genoma humano, cuya versión definitiva no se espera hasta el 2004. Se estima que el genoma completo contiene aproximadamente 30.000 genes y, en cada individuo cada uno de estos genes pueden presentarse como diferentes variantes, denominadas polimorfismos. La mayoría de estos polimorfismos afectan a un único nucleótido o SNP –*single nucleotide polymorphism*— y, una fracción de estos polimorfismos es importante para la salud y las diferentes enfermedades humanas. El reto de las próximas décadas será encontrar los polimorfismos realmente significativos.

No todos los genes se expresan al mismo tiempo; la transcripción de los distintos genes depende del estado de desarrollo, edad del individuo, tipo celular, órgano y factores ambientales. El análisis de la expresión del RNA mensajero (RNAm) en determinadas condiciones se denomina genómica funcional y permite comparar los diferentes genes expresados en distintas condiciones, como, por ejemplo, entre sujetos sanos y enfermos. La mayoría de los estudios que aplican *microarrays* son de genómica funcional, aunque también empiezan a aplicarse en estudios de SNPs.

El primer *array* fue el *Southern blot*, en el que moléculas de ácidos nucleicos marcadas se utilizaban para interrogar moléculas de ácidos nucleicos unidas a un soporte sólido (1). El siguiente paso fue el rastreo o búsqueda en membranas de nylon de los clones de una librería, que introdujo la correspondencia, uno a uno, entre los clones y su señal de hibridación. A continuación, se utilizaron las librerías almacenadas en placas de microtitulación e imprimidas en posiciones fijas, de forma que, cada clon pudiera ser identificado inequívocamente, al igual que la información obtenida de él. Varios grupos estudiaron el análisis de la expresión génica con RNAm marcado en librerías de cDNA depositadas en filtros de nylon. Aunque la idea era buena, la técnica era todavía muy laboriosa.

Hubo dos hechos que marcaron el arranque definitivo de los *arrays*. Por una parte, el uso de un soporte sólido no poroso, como el vidrio, facilitó la miniaturización y la detección basada en la fluorescencia (2). Por otra parte, la adaptación de técnicas fotolitográficas utilizadas en la elaboración de semiconductores permitió la producción de *arrays* con 400.000 oligonucleótidos distintos, situados cada uno en una región de 20 μm^2. A estos *arrays* se les denomina *arrays de alta densidad*, *DNAchips* o *biochips* (3).

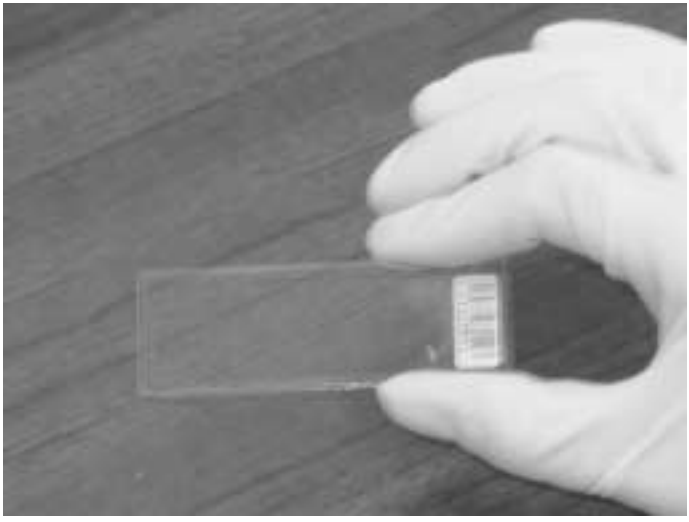


Figura 1.— Biochip de vidrio

Los análisis completos llevados a cabo por *microarrays* pueden dividirse en tres partes: preparación de la muestra; generación del *array* y análisis de la muestra; y por último, manejo e interpretación de los datos.

Exactamente un *microarray* es un soporte sólido que contiene cientos de secuencias de genes diferentes inmovilizadas o unidas en su superficie en posiciones fijas (figura 1). Los soportes son generalmente portaobjetos de vidrio para microscopios, membranas de nylon o *chips* de silicio. El DNA -también llamado sonda- bien se imprime, se deposita o se sintetiza directamente sobre el soporte. Es importante que las secuencias de los genes estén unidas al soporte en un orden fijo, ya que la localización de cada uno de ellos determina qué gen es el que se está expresando. Los puntos o *spots* pueden ser DNA, cDNA u oligonucleótidos. Un oligonucleótido es un fragmento corto de DNA de cadena sencilla de entre 5 y 50 nucleótidos de longitud.

La producción de los *arrays* comienza con la selección de sondas que se imprimirán sobre el soporte. Normalmente la secuencia de las sondas se escoge directamente de bases de datos como *GenBank, dbEST y UniGene* (4-6). El número y el tipo de sondas dependen del estudio que se quiera realizar: si se desea tener una visión global del estado de la célula, serán necesarios estudiar todas las secuencias conocidas disponibles del organismo en cuestión; o si, además, interesa descubrir nuevos genes implicados en determinados procesos se deberán incluir *expressed sequence tags* (EST) (fragmentos de genes cuya función y secuencia completa es desconocida). Por otro lado, si el fin es el diagnóstico o bien, la diferenciación de un estado celular, sólo con las sondas de los genes

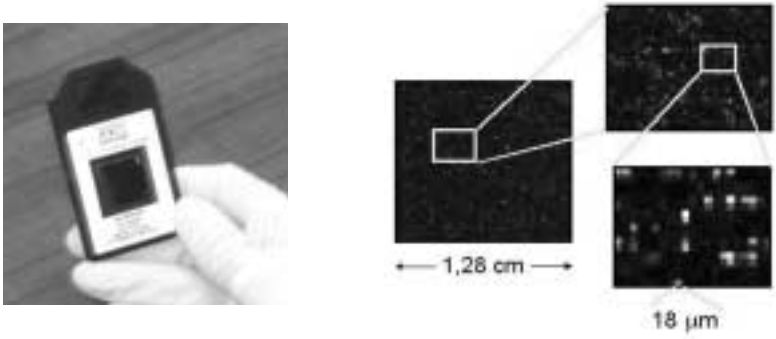


Figura 2.— Genechip® de *Affymetrix*. A la derecha se observa la imagen obtenida tras el procesamiento del *DNAchip* y la excitación con el láser.

implicados en el proceso serán suficientes. Así que, el número de sondas puede variar entre cientos o miles.

Los *microarrays* se basan en el principio inverso del *Northern blot*. En vez de etiquetar una sonda específica de cDNA e hibridarla a una mezcla de RNAm inmovilizada en una membrana, una mezcla de RNAm marcados se hibrida a numerosas sondas de cDNA inmovilizadas en un soporte sólido en posiciones específicas. Las poblaciones de cDNA procedentes de dos muestras experimentales son etiquetadas con diferentes marcadores fluorescentes e hibridadas en el mismo *microarray* permitiendo una comparación directa de la intensidad de la señal. Se requieren pequeñas cantidades de RNA en comparación con las grandes cantidades que son necesarias para un análisis de *Northern blot*. En un estudio comparando los dos métodos, un *microarray* era capaz de detectar el 90% de los cambios de expresión mostrados tras un análisis de *Northern blot* (7).

Un *microarray* se basa en la capacidad de unirse especifícamente o de hibridar dos moléculas de ácido nucleico. Los *DNA chips* se hibridan con los cDNAs sintetizados a partir de los RNAm extraídos de células o tejidos del paciente que queremos analizar. Al sintetizarse, estas moléculas de cDNA se marcan con un fluoróforo; cuanto mayor sea el número de moléculas que se unen a su secuencia complementaria en el *chip*, mayor será la cantidad de cromóforo que se detecte y se mida, tras ser excitado con un láser (figura 2). Esta medida es, por tanto, reflejo del número de moléculas de cada RNAm que había en las células o tejido analizado y por tanto, reflejo del nivel de expresión de cada gen representado en el *chip*. Estos *chips* de expresión contienen también sondas que representan genes constitutivos *housekeeping*, lo que permite normalizar los resultados y comparar experimentos de forma cuantitativa. Con un *microarray* que contenga muchas muestras de DNA, se puede determinar en un solo experimento los niveles de

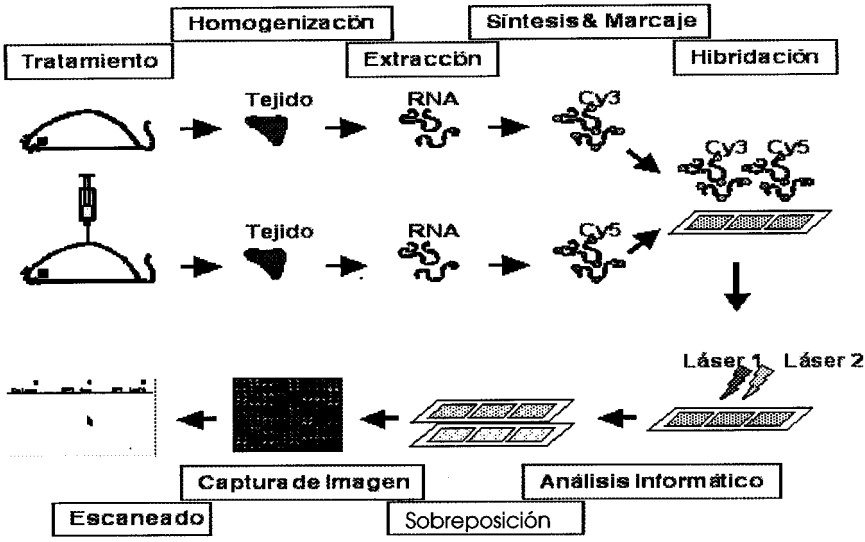


Figura 3.— Esquema del procesamiento de un *DNAchip* de vidrio marcando el cDNA con dos fluoróforos diferentes.

expresión de cientos o miles de genes de una célula midiendo la cantidad de RNAm unido a cada punto en el *array*. El cDNA de la muestra problema y de la muestra control se pueden marcar con dos fluoróforos distintos (figura 3). Con la ayuda de la informática, se mide con exactitud la cantidad de RNAm unida en cada punto o *spot* del *microarray*, generando así un patrón de expresión de la célula.

CAMBIOS EN LOS NIVELES DE EXPRESIÓN

Idealmente una descripción del fenotipo celular debería incluir información de cada proteína expresada, su localización intracelular y su actividad biológica. Esta tarea está más allá del alcance de las actuales técnicas experimentales. Las nuevas metodologías con *microarrays* proporcionan la oportunidad de analizar, y en muchos casos, cuantificar simultáneamente, cientos de RNAm. Este tipo de análisis es lo que se conoce como perfil de expresión génica, y los *arrays* utilizados para este tipo de análisis se llaman *chips* de expresión. El ácido nucleico empleado como sonda e inmovilizado en el soporte suele ser cDNA u oligonucleótidos derivados del RNAm de genes conocidos, y las muestras que hibridarán en el *chip* son cDNA o cRNA derivado del RNAm extraído del tejido, enfermo y/o control, que se quiera estudiar.

En clínica, los *microarrays* presentan cuatro aplicaciones principales:

1. Permiten la descripción de genes con susceptibilidad para determinadas enfermedades. De modo que los pacientes portadores de estos genes podrían incluirse en programas especiales de prevención.

2. Los *microarrays* pueden ayudar a establecer un correcto diagnóstico, precoz o no, de una determinada enfermedad. Una vez que se hayan caracterizado los patrones de expresión génica de diferentes enfermedades, el patrón obtenido del cDNA derivado de un tejido enfermo se podrá comparar con los patrones establecidos y asignarle aquel que se corresponda con una determinada enfermedad. Esto permitirá que se inicie el tratamiento adecuado inmediatamente. En oncología, el análisis de los perfiles de expresión de 6.817 genes ha permitido diagnosticar correctamente muestras de leucemias linfoides agudas y de leucemias mieloides agudas e implicar otros 50 genes en la patogénesis de esta enfermedad (8). Se han realizado estudios que han aportado valor pronóstico en subgrupos de melanomas metastásicos y no metastásicos, cáncer de mama y cáncer colorectal (9-11).

Los *microarrays* pueden, además, identificar nuevos genes implicados en enfermedades inducidas por el medioambiente, que puedan afectar al sistema inmune, al nervioso o al pulmonar/respiratorio.

3. En un futuro se podrán aplicar tratamientos individualizados dependiendo del patrón de expresión del paciente. El análisis de muestras infectadas en *arrays* diseñados para detectar secuencias en los genomas de *Mycobacterium tuberculosis*, HIV, ..., se han convertido en herramientas para diagnosticar resistencia a antibióticos o subtipos virales específicos (12). La principal ventaja es que el análisis puede realizarse en menos de 24 horas, sin la necesidad de cultivos bacterianos o víricos.

4. Los *chips* de expresión pueden utilizarse para el desarrollo de nuevas drogas. Así, si un determinado gen está sobreexpresado en una forma particular de cáncer, se pueden analizar *chips* de expresión para comprobar si una nueva droga reduce la sobreexpresión y fuerza la remisión del cáncer.

Actualmente, el reto no son los *arrays* de expresión en sí mismos, sino el diseño del desarrollo experimental para explotar todo el poder que confiere una perspectiva global. Este reto incluye partes técnicas como conceptuales. Así, la mayoría de los principales estudios biológicos se basan en el estudio de una parte muy específica de un tejido, como por ejemplo, células tumorales embebidas en una masa de células del estroma o un determinado tipo de neuronas del cortex. Para conseguir este objetivo, es necesario un sistema de amplificación cuantitativo robusto.

Por otra parte, el tejido enfermo contiene una mezcla de tejido normal, células inflamatorias, tejido necrótico, etc. Similarmente, el tejido sano también incluye un rango de distintos tipos de células. Todos estos elementos pueden combinarse para producir un perfil de expresión de RNA complejo. Las manipulaciones experimentales deberán estar rigurosamente controladas, ya que las respuestas a microclimas tienen un significado especial cuando se está buscando una

variación entre 100.000 genes. La capacidad de microdisección es crítica para los estudios con *microarrays* que implican tejidos.

Sin embargo, el mayor reto es analítico. La exploración empírica de los miles de datos obtenidos en cada experimento será necesaria para determinar qué tipo de datos y qué herramientas analíticas deben usarse en biología.

La interpretación de los datos a partir de una técnica de perfil de expresión requiere precaución, ya que existe una gran cantidad de información. El riesgo de falsos positivos es alto. Además, el significado funcional de los cambios en la expresión génica no se tiene porqué traducir en cambios en las proteínas sintetizadas. Los *microarrays* de expresión génica no proporcionan información sobre modificaciones post-traduccionales o la razón de degradación proteica. Una alteración en la expresión o en la síntesis de proteínas de cualquier gen puede representar una respuesta de adaptación o compensatoria o contribuir a la progresión de una enfermedad. Finalmente, los niveles de RNAm no siempre se correlacionan con la síntesis de proteína. Por ejemplo, si los receptores o ligandos se expresan pero no son funcionales, el valor de la expresión génica y el análisis proteico es discutible y pueden ser mal interpretados.

La genómica funcional ayudará, sin duda, a mejorar la búsqueda de genes, la detección/diagnóstico de marcadores pronósticos y las estrategias de tratamientos individualizados. La mayoría de los análisis basados en *microarrays* están en desarrollo, aunque, en algunos casos, se han realizado avances importantes. Si se quieren emplear los *microarrays* como una nueva herramienta de diagnóstico, se tendrá que determinar su sensibilidad, especificidad y valor pronóstico (13). El alto coste de los análisis basados en *microarrays* limitará inevitablemente la velocidad de introducción de esta tecnología en la práctica clínica y, por tanto, inicialmente su uso estará restringido a centros especializados. De cualquier modo, una vez comprobado el potencial de la información clínicamente relevante para los pacientes y para el estudio de sus enfermedades, se espera que esta tecnología alcance la mayoría de los hospitales en la próxima década.

LOS *MICROARRAYS* Y LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Los factores genéticos que ejercen una influencia sobre trastornos que hasta la fecha se habían considerado, en su mayor parte, predominantemente ambientales, aumentan en número y en importancia. Así, por ejemplo, determinadas enfermedades cardiovasculares, tales como la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial o la cardiopatía isquémica, son consideradas poligénicas, sometidas a la influencia de múltiples genes. Por otro lado, las enfermedades monogénicas se producen por defectos en un solo gen, aunque están expuestas a la interacción con otros loci genéticos que modulan su expresión final, y a las influencias ambientales que provienen del entorno.

Las enfermedades lisosomales por depósito son un grupo de trastornos genéticos, de herencia, en general, autosómica recesiva, en los que la ausencia o reducción de la función de alguna enzima lisosómica conlleva al acúmulo de un metabolito intermedio que no es correctamente degradado (14).

La enfermedad de Gaucher (EG), la más frecuente de estas enfermedades lisosomales, se debe al déficit enzimático de la β-glucosidasa ácida (GC) (glucosilceramidasa, EC 3.2.1.45), responsable de la hidrólisis intracelular de la glucosilceramida. Este lípido complejo se verá acumulado en los macrófagos, convirtiéndolos en las denominadas células de Gaucher (15).

Al ser la GC ácida una enzima de origen lisosomal macrofágica, la expresividad clínica del trastorno es mayor en aquellos órganos ricos en macrófagos, como la médula ósea, el bazo, el hígado (16) y el pulmón (17). No obstante, la acumulación de glucocerebrósidos no explica 'per se' todo el espectro clínico de los pacientes con la EG, ya que el acúmulo de este material representa menos del 2% del peso de las visceromegalias (18), las cuales deben ser explicadas por mecanismos adicionales, como puede ser la secreción de productos que intervienen en la respuesta inmune y la inflamación, fenómenos provocados por los macrófagos activados. El fenotipo celular es determinado, en gran medida, por el conjunto de proteínas que se expresan en la célula y por su tiempo de actuación.

La variabilidad clínica que presentan los pacientes con la EG todavía no se conoce con precisión. La poca correlación entre el fenotipo y el genotipo es una característica bien conocida de la EG (19), existiendo casos de variación de la expresión clínica entre sujetos con idénticos genotipos, e incluso, entre aquellos de una misma familia. La actividad residual de la GC mutada justifica solo parcialmente el fenotipo de la enfermedad (20, 21), con lo que se piensa que intervienen otros factores distintos, genéticos y ambientales, en la expresividad clínica de la EG. La falta de homogeneidad entre los signos clínicos y de correlación entre el genotipo y el fenotipo limita, en gran medida, la posibilidad de establecer un pronóstico individualizado y fiable de los pacientes.

Se ha demostrado que la variabilidad interindividual observada en pacientes con una determinada enfermedad genética puede estar asociada a la heterogeneidad en los perfiles de expresión génica de las distintas células. La mayoría de los procesos fisiológicos y patológicos están regulados a través de la modulación de la expresión génica. Las células normalmente responden a un estímulo externo, induciendo la expresión de determinados genes y reprimiendo la expresión de otros. En la mayoría de los procesos patológicos, más de un gen está expresado diferencialmente; decenas, cientos, o incluso miles de genes, pueden estar implicados en la regulación del proceso, aunque este número no suele ser demasiado alto.

Las nuevas tecnologías de DNA*chips* o DNA*arrays*, proporcionan la oportunidad de analizar, y en muchos casos, cuantificar simultáneamente cientos de transcritos de RNAm; en definitiva, permiten determinar con gran sensibilidad y

especificidad el perfil de expresión génica de una célula. Se puede identificar una única especie de RNAm entre miles de RNAs y, detectar su abundancia relativa en comparación con otro tipo celular o situación metabólica.

Con el objetivo de identificar factores genéticos que puedan servir de pronóstico de gravedad de la EG, nuestro grupo ha analizado la expresión hepática de genes de varios pacientes afectos de la EG y se ha comparado con la expresión hepática de genes de sujetos no afectos de la EG.

Para ello, se aisló el RNA total a partir de biopsias hepáticas de dos pacientes con la EG, ambos tipo 1 y con diferente grado de afección, y de cuatro sujetos con litiasis biliar. La muestra 1 correspondía a una mujer de 47 años de edad diagnosticada a edad temprana con la EG, con un índice de masa corporal (IMC) de 23,4 Kg/m^2, que había sido sometida previamente a esplenectomía y que era portadora del virus de la hepatitis C. El genotipo asociado a la EG era N370S/T134P y su índice de gravedad (SSI) alto, con un valor de 14. La muestra 2 se trataba de un varón de 37 años de edad, con un IMC de 23,3 Kg/m^2, que además padecía litiasis biliar. El sujeto había sido diagnosticado con la EG en la edad adulta, no había sido esplenectomizado, y su genotipo del gen de la β-glucosidasa ácida era N370S/N370S, que correspondía a una afección leve de la EG, como demostraba el valor 4 de su SSI. A partir de las mezclas de RNA purificadas se sintetizó el cDNA. El cDNA purificado se transformó en cRNA, marcándolo con un fluoróforo. El cRNA así sintetizado y purificado, se fragmentó para preparar la mezcla de hibridación. Una vez confirmada la calidad de las preparaciones, se procedió al análisis de la expresión de cada una de las muestras en un biochip comercial, Human Genome U95Av2 Array (Genechip® de *Affymetrix*) (cuadro I). El análisis de los datos obtenidos se llevó a cabo con el software *Micro Array Suite* (versión 5).

En el cuadro II se indican el número de genes presentes, sin cambio y marginales de los 12.599 genes analizados en cada una de las muestras. En total se observó la sobreexpresión, frente a los controles, de 291 genes en la biopsia hepá-

CUADRO I
ANÁLISIS DE EXPRESIÓN

- Controles: 4 biopsias hepáticas de sujetos con litiasis biliar.
- Biopsia hepática del paciente EG tipo 1:
  Mujer: 47 años; genotipo: N370S/T134P; IMC: 23,4 Kg/m^2;
  esplenectomizada; SSI: 14.
- Biopsia hepática del paciente EG tipo 1:
  Varón: 37 años; genotipo N370S/N370S; IMC: 23,3 Kg/m^2;
  no esplenectomizado; SSI: 4.
- RNA total → cDNA → cRNA → Human Genome U95Av2 GeneChip®.

Comparación: Control frente a N370S/T134P.
Control frente a N370S/N370S.

CUADRO II

	Controles	*Paciente N370S/T134P*	*Paciente N370S/N370S*
Nº genes analizados	12.599	12.599	12.599
Nº genes presentes	4.911	6.098	4.230
Nº genes marginales	208	222	215
Nº genes sin cambio	7.480	6.279	8.154
Nº genes sobrexpresados		1.089	291
Nº genes reprimidos		338	624

Nº: número.

CUADRO III
GENES SOBREEXPRESADOS

	Nº de veces aumentados en relación a los controles	
Gen	*Paciente N370S/T134P*	*Paciente N370S/N370S*
Catepsina C	+ 9,0	NC
TRAP - 5	+ 7,7	NC
Hexosaminidasa	+ 5,4	NC
Quitotriosidasa	+ 4,8	NC
TNF-α	+ 3,5	NC
Catepsina S	+ 2,7	NC
TGF-β	+ 1,9	+ 2,0

Nº: Número; NC: No cambia; TRAP: Fosfatasa ácida resistente a tartrato; TNF: Factor de necrosis tumoral; TGF: Factor de crecimiento transformante.

tica del paciente menos afecto y de más de mil genes en el paciente con mayor grado de afección. Por otra parte, un total de 624 genes se mostraron reprimidos en la biopsia hepática del paciente menos afecto frente a los controles y 338 genes en el paciente que presentaba mayor afección relacionada con la EG (cuadro II).

Entre los genes sobreexpresados en el paciente con mayor grado de afección, se encuentran todos los que previamente se ha demostrado que sus productos génicos están aumentados en pacientes con la EG y relacionados de forma directa con el grado de afección, tales como la quitotriosidasa, la fosfatasa ácida resistente a tartrato isoforma 5, la hexosaminidasa, el factor de necrosis tumoral (TNF-α), … En cambio, de todos estos genes sólo el gen del factor transformante del crecimiento (TGF-β) se mostró sobreexpresado de forma significativa en el paciente homocigoto para la mutación N370S (cuadro III).

El TNF-α es una citoquina proinflamatoria que puede actuar también como agente neovascularizante y estimulante de la resorción ósea (22). La familia

CUADRO IV
GENES SOBREEXPRESADOS

	Nº de veces aumentados en relación a los controles	
Gen	*Paciente N370S/T134P*	*Paciente N370S/N370S*
Dermatopontina	+ 5,7	+ 4,4
Catepsina O	+ 5,4	+ 2,5
Precursor de catepsina Z	+ 4,8	+ 2,7
Péptido inducible por el interferón	+ 4,7	+ 2,3
Cbl - b	+ 4,0	+ 2,8
Gas1	+ 2,7	+ 2,0

Gas: Growth arrest specific.

TGF-β está implicada en procesos de desarrollo y diferenciación, inhibe el crecimiento de células epiteliales y endoteliales así como las funciones inmune y hematopoyética, promueve el crecimiento del tejido conectivo, favorece la quimiotaxis de fibroblastos, macrófagos, linfocitos y estimula la reparación de tejidos. También se ha relacionado a los TGF-βs con procesos patológicos, como son la producción excesiva de matriz extracelular, que desencadena fibrosis tisular, y la síntesis de otros factores de crecimiento (23).

En ambos pacientes con la EG hubo un total de 67 genes altamente sobreexpresados que incluyen: dermatopontina, catepsina O, precursor de la catepsina Z, péptido inducible por el interferón, Cbl-b y Gas1 (cuadro IV).

El gen de la dermatopontina fue uno de los genes que mostró mayor sobreexpresión en ambas biopsias hepáticas de los pacientes con la EG. La dermatopontina es un componente de la matriz extracelular que interacciona con una proteína denominada decortina y con el TGF-β. Se ha observado que la dermatopontina aumenta la respuesta intracelular del TGF-β, acelerando la fibrilogénesis del colágeno y modificando el diámetro de las microfibrillas de colágeno (24).

La catepsina O es una proteasa que muestra una gran actividad frente al fibrinógeno y desempeña un importante papel en la degradación de la matriz extracelular. Está involucrada en la resorción y remodelado óseo (25).

La catepsina Z es una cisteinproteasa perteneciente a la familia de la papaína, que representa uno de los componentes mayoritarios del sistema proteolítico lisosomal y juega un papel esencial en la degradación y recambio proteico de la matriz extracelular. Se han encontrado niveles séricos aumentados en pacientes con enfermedades hepáticas y tal como se ha observado con otras cisteinproteasas, se ha vinculado su sobreexpresión a la transformación maligna de células humanas (26).

El péptido inducible por interferón es un miembro de la familia de las alfa quimioquinas, que inhibe la formación de la médula ósea y la angiogénesis *in vivo*

CUADRO V
SECUENCIAS REPRIMIDAS

	Nº de veces reprimidos en relación a los controles	
Gen	*Paciente N370S/T134P*	*Paciente N370S/N370S*
GRO-β	– 5,2	– 2,0
Pregnant zone protein	– 5,0	– 3,3
HC gp39	– 4,4	– 11,5
Glicin N-metiltransferasa	– 3,4	– 2,0

GRO: Gen regulador del crecimiento; HC gp: Glicoproteína de cartílago humano.

durante la inflamación. También inhibe la neovascularización inducida por el factor de crecimiento de fibroblastos.

Las proteínas Cbl son proteinligasas ubicuas que activan al receptor del factor de crecimiento epidérmico (rEGF), e inhiben el efecto del EGF. Las proteínas Cbl son importantes reguladores de la señalización intracelular y consecuentemente, de la función intracelular y del desarrollo (27).

El gen Gas1 *Growth arrest specific 1* es un gen altamente expresado en células quiescentes. La sobreexpresión de Gas1 en células normales y líneas celulares inhibe la fase G(0)/G(1) del ciclo celular y por tanto, inhibe el crecimiento y la proliferación celular (28).

Entre los 79 genes reprimidos de ambas biopsias hepáticas de los pacientes con la EG, se encuentran el gen regulador del crecimiento (GRO-β), *pregnant zone protein* (PZP), la glicoproteína 39 del cartílago humano (HC gp39) y la glicin N-metiltransferasa (cuadro V).

El GRO codifica una proteína con propiedades relacionadas con el crecimiento, pero cuya secuencia está relacionada con proteínas de respuesta inflamatoria. Se han descubierto la presencia de tres secuencias cercanas en el genoma asignadas como GRO-α, GRO-β y GRO-γ. Se ha observado que los monocitos activados sobreexpresan GRO-β (29).

La PZP es cuantitativamente la proteína plasmática asociada al embarazo más importante, presenta una gran similitud a la α-2-macroglobulina e inhibe la unión de TGF-β1 y TGF-β2 a sus receptores celulares. Niveles séricos altos de PZP inhiben a la hormona de crecimiento, y su disminución implica una mayor actividad proteolítica (30).

La HC gp39 es una glicoproteína cuya secuencia está relacionada con las quitinasas. Es un producto de secreción de condrocitos, células sinoviales, neutrófilos y macrófagos. Se considera un marcador de los últimos estadios de diferenciación de los macrófagos. Estudios con condrocitos y sinoviocitos han demostrado que la proteína HC gp39 muestra actividad mitogénica dosis dependiente e

CUADRO VI
EXPRESIÓN DE IGFS E IGFBPs

	Cambios en relación a los controles	
Gen	*Paciente N370S/T134P*	*Paciente N370S/N370S*
IGF-II	– 6,7	– 2,3
IGFBP-2	– 2,0	– 3,0
IGFBP-3	+ 2,0	NC
IGFBP-4	– 2,5	– 3,0
IGFBP-5	– 2,1	NC

IGF: Factor de crecimiento parecido a la insulina; NC: No cambia; IGFBP: Proteína de unión al IGF.

incrementa la síntesis de glicosaminoglicanos en condrocitos. Su función es desconocida, aunque se cree que está implicada en el remodelado de los tejidos. Los niveles plasmáticos de esta glicoproteína se encuentran elevados en pacientes en condiciones de inflamación (31).

La glicin N-metiltransferasa es la mayor proteína unida a folatos del hígado, y actúa como una enzima que regula el equilibrio entre S-adenosilmetionina y S-adenosilhomocisteína, a la vez que participa en la ruta de eliminación de productos tóxicos de las células hepáticas (32).

En el cuadro VI se observa cómo las expresiones de otros genes implicados en la regulación del crecimiento, los factores de crecimiento parecidos a la insulina (IGFs) y las proteínas de unión a los IGFs (IGFBPs), se encuentran disminuidas con respecto a los controles, excepto en el caso de IGF-I. Tanto IGF-II e IGF-I estimulan la proliferación, la diferenciación y la síntesis de la matriz y disminuyen la degradación de colágeno en osteoblastos. Los IGFBPs funcionan como moduladores de crecimiento independientemente de los IGFs, por ejemplo, el IGFBP-5 estimula a los marcadores de formación del hueso en osteoblastos. Es posible que la disminución de la expresión de los diferentes genes de IGFs observados se deba a la disfunción hepática de estos pacientes (33). Sorprendentemente, la expresión de IGFBP-3 se duplicó en el paciente con mayor afectación en relación a los controles (cuadro VI). No se puede dar una explicación plausible a este hecho, aunque se ha observado la asociación de la sobreexpresión de IGFBP-3 en ratones transgénicos con un retardo de crecimiento postnatal e intrauterino, a pesar de presentarse elevados niveles de IGF-I (34). Lalou y col. han observado que IGFBP-3 inhibe la replicación celular y puede interactuar con moléculas que contienen glicosaminoglicanos en su superficie celular (35).

En conclusión, los datos obtenidos de los análisis mediante *microarrays* muestran cómo los pacientes con la EG sufren un cambio fenotípico que conlleva una expresión de genes peculiar, diferente a los sujetos sanos, lo que conduce

a una alteración de la síntesis, secreción y estabilización de la matriz extracelular. Los genes más afectados en la EG resultan ser, en su mayor parte, aquellos que codifican citoquinas, cuyos efectos son importantes en la modulación de la respuesta inmune, el crecimiento y la diferenciación de las células hematopoyéticas, la regeneración tisular y la angiogénesis. En los enfermos de Gaucher existe una alteración en el metabolismo óseo, un retardo en el crecimiento y una potenciación de la fibrosis. Esta nueva tecnología es útil en la identificación de patrones de expresión génica, en la caracterización de la gravedad de la enfermedad, y puede proporcionar nuevas ideas sobre las anormalidades de las rutas de señalización y metabólicas, y es posible que gracias a ella en el futuro se puedan identificar nuevas dianas terapéuticas.

REFERENCIAS

1. Southern EM. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. J Mol Biol 1975;98:503-517.
2. Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. Science 1995;270:467-470.
3. Fodor SP, Read JL, Pirrung MC, Stryer L, Lu AT, Solas D. Light-directed, spatially addressable parallel chemical synthesis. Science 1991;251:767-773.
4. Benson DA, Boguski MS, Lipman DJ, Ostell J. GenBank. Nucleic Acids Res 1997;25:1-6.
5. Boguski MS, Lowe TM, Tolstoshev CM. dbEST -database for “expressed sequence tags”. Nat Genet 1993;4:332-333.
6. Bowtell DD. Options available -from start to finish- for obtaining expression data by microarray. Nat Genet 1999;21:25-32.
7. Taniguchi M, Miura K, Iwao H, Yamanaka S. Quantitative assessment of DNA microarrays -comparison with Northern blot analyses. Genomics 2001;71:34-39.
8. Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov JP, et al. Molecular classification of cancer: Class discovery and class prediction by gene expression monitoring. Science 1999;286:531-537.
9. Clark EA, Golub TR, Lander ES, Hynes RO. Genomic analysis of metastasis reveals an essential role for RhoC. Nature 2000;406:532-535.
10. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000;406:747-752.
11. St Croix B, Rago C, Velculescu V, Traverso G, Romans KE, Montgomery E, et al. Genes expressed in human tumor endothelium. Science 2000;289:1197-1202.
12. Kozal MJ, Shah N, Shen N, Yang R, Fucini R, Merigan TC, et al. Extensive polymorphisms observed in HIV-1 clade B protease gene using high-density oligonucleotide arrays. Nat Med 1996;2:753-759.
13. Joos L, Eryuksel E, Brutsche MH. Functional genomics and gene microarrays -the use in research and clinical medicine. Swiss Med Wkly 2003;133:31-38.
14. Pámpols T, Chabás A. Enfermedades por depósito en los lisosomas. En Farreras P, Rozman C Eds. Medicina Interna. 13º de. Mosby/Doyma Libros, Madrid 1995. 1886-1892.
15. Grabowski GA. Gaucher disease. Enzymology, genetics, and treatment. Adv Hum Gen 1993;21:377-441.
16. Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, Beutler E. Gaucher disease: Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. Medicine (Balt) 1992;71:337-353.

17. Meeker DP. Pulmonary manifestations of Gaucher disease. Gaucher Clin Pers 1996;4:1-5.
18. Gal AE, Pentchev PG, Barranger JA, Dambrosia JM, Brady RO. The distribution of glucocerebroside in the liver of patients with Gaucher's disease. Anal Biochem 1979;95:127-132.
19. Sibille A, Eng CM, Kim SJ, Pastores G, Grabowski GA. Phenotype/genotype correlations in Gaucher disease type I: Clinical and therapeutic implications. Am J Hum Genet 1993;52:1094-1101.
20. van Weely S, van Leeuwen MB, Jansen ID, De Bruijn MA, Brouwer-Kelder EM, Schram AW, et al. Clinical phenotype of Gaucher disease in relation to properties of mutant glucocerebrosidase in cultured fibroblasts. Biochim Biophys Acta 1991;1096:301-311.
21. Torralba MA. Análisis molecular de 20 familias españolas afectadas por la enfermedad de Gaucher. Identificación y caracterización de las mutaciones responsables de la enfermedad y estudio de la relación genotipo/fenotipo mediante mutagénesis dirigida y expresión de las proteínas mutantes en células COS-1. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina, Zaragoza. 1999.
22. Udagawa N. Mechanisms involved in bone resorption. Biogerontology 2002;3:79-83
23. Sporn MB, Roberts AB. Transforming growth factor-beta: Recent progress and new challenges. J Cell Biol 1992;119:1017-1021.
24. Okamoto O, Fujiwara S, Abe M, Sato Y. Dermatopontin interacts with transforming growth factor beta and enhances its biological activity. Biochem J 1999;337:537-541.
25. Shi GP, Chapman HA, Bhairi SM, DeLeeuw C, Reddy VY, Weiss SJ. Molecular cloning of human cathepsin O, a novel endoproteinase and homologue of rabbit OC2. FEBS Lett 1995;357:129-134.
26. Santamaría I, Velasco G, Pendas A, Fueyo A, López-Otín C. Cathepsin Z, a novel human cysteine proteinase with a short propeptide domain and unique chromosomal location. J Biol Chem 1998;273:16816-16823.
27. Ettenberg SA, Magnifico A, Cuello M, Nau MM, Rubinstein YR, Yarden Y, et al. Cbl-b-dependent coordinated degradation of the epidermal growth factor receptor signaling complex. J Biol Chem 2001;276;27677-27684.
28. Lee KK, Leung AK, Tang MK, Cai DQ, Schneider C, Brancolini C, et al. Functions of growth arrest specific 1 gene in the development of the mouse embryo. Dev Biol 2001;234:188-203.
29. Haskill S, Peace A, Morris J, Sporn SA, Anisowicz A, Lee SW, et al. Identification of three related human GRO genes encoding cytokine functions. Proc Natl Acad Sci 1990;87:7732-7736.
30. Philip A, Bostedt L, Stigbrand T, O´Connor-McCourt MD. Binding of transforming growth factor-beta (TGF-beta) to pregnancy zone protein (PZP). Comparison to the TGF-beta-alpha 2-macroglobulin interaction. Eur J Biochem 1994;221:687-693.
31. De Ceuninck F, Gaufillier S, Bonnaud A, Sabatini M, Lesur C, Pastoureau P. YKL-40 (cartilage gp-39) induces proliferative events in cultured chondrocytes and synoviocytes and increases glycosaminoglycan synthesis in chondrocytes. Biochem Biophys Res Commun 2001;285:926-931.
32. Chen YM, Chen LY, Wong FH, Lee CM, Chang TJ, Yang-Feng TL. Genomic structure, expression, and chromosomal localization of human glycine N-methyltransferase gene. Genomics 2000;66:43-47.
33. Ormarsdottir S, Ljunggren O, Mallmin H, Olofsson H, Blum WF, Loof L. Circulating levels of insulin-like growth factors and their binding proteins in patients with chronic liver disease: Lack of correlation with bone mineral density. Liver 2001;21:123-128.
34. Modric T, Silha JV, Shi Z, Gui Y, Suwanichkul A, Durham SK, et al. Phenotypic manifestations of insulin-like growth factor-binding protein-3 overexpression in transgenic mice. Endocrinology 2001;142:1958-1967.
35. Lalou C, Lassarre C, Binoux M. A proteolytic fragment of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 that fails to bind IGFs inhibits the mitogenic effects of IGF-I and insulin. Endocrinology 1996;137:3206-3212.

Aplicaciones diagnósticas y pronósticas de las técnicas de imagen

M. ROCA

La enfermedad de Gaucher (EG) se describió originalmente en 1882 como esplenomegalia no leucémica (1, 2), actualmente se reconce como un almacenamiento del glucocerebrósido intralisosomal en las células del sistema reticuloendotelial. Su transmisión es autosómica recesiva y el déficit de enzima betaglucocerebrosidasa provoca un acúmulo de glucolípido en diferentes órganos (3).

La enfermedad habitualmente tiene las características de visceromegalia, afectación osea y pancitopenia, si bien existen varios subtipos. El tipo 1, el más común, caracterizado por lenta y progresiva afectación ósea y visceral, con mayor prevalencia en judíos ashkenazies. El tipo 2, más raro, presente al nacimiento y con afectación grave del sistema nervioso central sin predominio racial. En el tipo 3 coexiste una moderada afectación nerviosa con afectación ósea y visceral más importante (2, 3, 4).

La presentación inicial puede darse desde la infancia hasta la octava o novena década de la vida; es una enfermedad de curso crónico pudiendo llegar hasta 40 años. Las neoplasias, sobre todo síndromes linfoproliferativos, se han descrito con más frecuencia en la EG (5, 6).

Los hallazgos radiológicos de la EG son variables en dependencia de la cantidad de células de Gaucher acumuladas en el sistema reticuloendotelial.

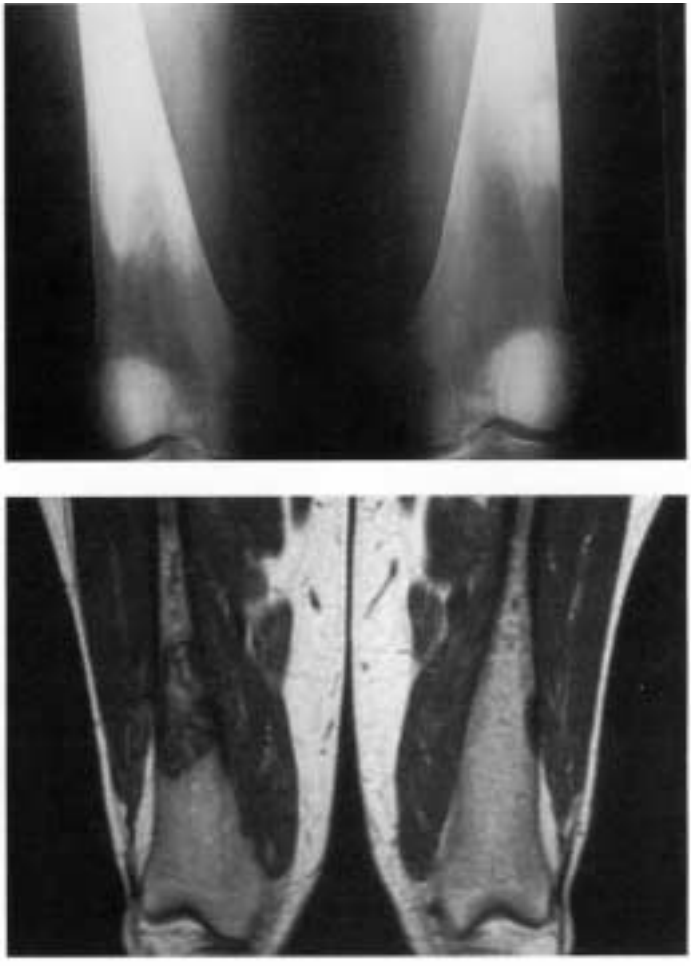
La afectación ósea es una característica importante de los tipos 1 y 3 de la enfermedad; sin embargo no existe una correlación entre el grado de deficiencia enzimática y el grado de afectación (4). Es una causa importante de morbilidad y varía ampliamente entre los pacientes. Aproximadamente el 80 % de los pacientes con EG presenta algún grado de lesiones óseas y más del 50 % sufre complicaciones derivadas de la afectación esquelética.

La patogénesis de los cambios óseos no se conoce completamente, y aunque las células de Gaucher no causan directamente una reabsorción ósea, pueden iniciarla. Los estudios *in vitro* han demostrado que la adición de glucosilceramida a los macrófagos en cultivo, induce una secreción de interleuquina 1, una citoquina ya conocida por su inducción de la actividad osteoclástica (7).

Las observaciones radiológicas simples en fases tempranas de la enfermedad son visibles en más de un 75 % de casos, siendo el fémur la zona más común. Es importante valorar la relación entre aparición de afectación ósea, anemia y esplenectomía previa, ya que la anemia podría estimular un mayor espacio medular disponible para la invasión por células de Gaucher y la esplenectomía eliminar una zona de almacenamiento celular (8).

(a)

(b)



Figuras 1a y b.— Deformidad en matriz de Erlenmeyer, con infartos óseos. (a) Rx simple. (b) RM, SE T1 coronal.

METODOS DIAGNÓSTICOS

1. *Radiología simple (Rx simple)*

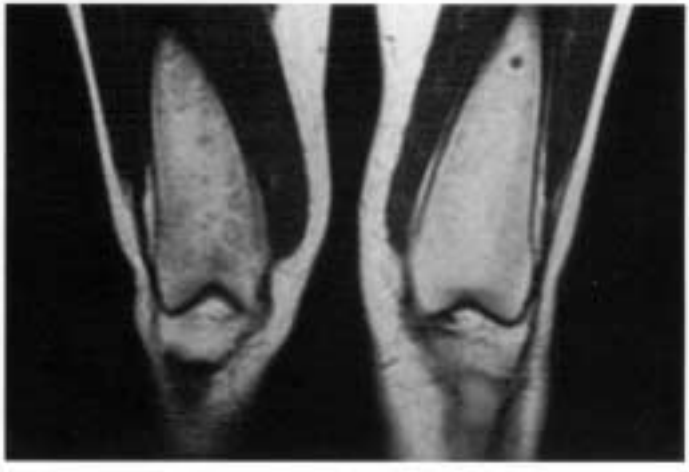
Los datos más significativos en semiología son:

a) *Pérdida de densidad ósea* con aparición de fracturas patológicas en huesos largos y fracturas compresivas vertebrales. Se debe a la reabsorción y reemplazamiento de hueso esponjoso.

b) *Afilamiento cortical* debido a presión del conglomerado de células de Gaucher intramedulares sobre el endostio.

(a)

(b)



Figuras 2a y b.— (a) Desmineralización difusa con afinamiento cortical en Rx simple. (b) RM: afectación reticular con deformidad metafisaria en secuencia SE T1 coronal.

El adelgazamiento cortical y remodelación característica en matraz de Erlenmeyer es indicativo de enfermedad activa en las fases de crecimiento. A veces una expansión extraesquelética de depósitos celulares puede producir destrucción cortical y presencia de masa simulando una lesión maligna (9).

c) *Areas osteolíticas múltiples*, bien delimitadas y similares en ocasiones a las de metástasis o mieloma. En algunos casos se produce una apariencia en

Figura 3.— RM SE Sagital T1. Infiltración no homogénea difusa de cuerpos vertebrales. Aplastamiento vertebral con prolapso de muro posterior y desplazamiento de cordón medular

panal, y conforme progresa la enfermedad las zonas líticas alternan con áreas escleróticas debidas a calcificaciones distróficas sobre conglomerados celulares necróticos. Alrededor de ella se produce nueva formación de hueso con osteosclerosis similar a osteomielitis resultado de aumento de actividad en el recubrimiento perióstico (9).

d) *Reacciones periósticas concomitantes.*

e) *Necrosis aséptica e infartos óseos.*

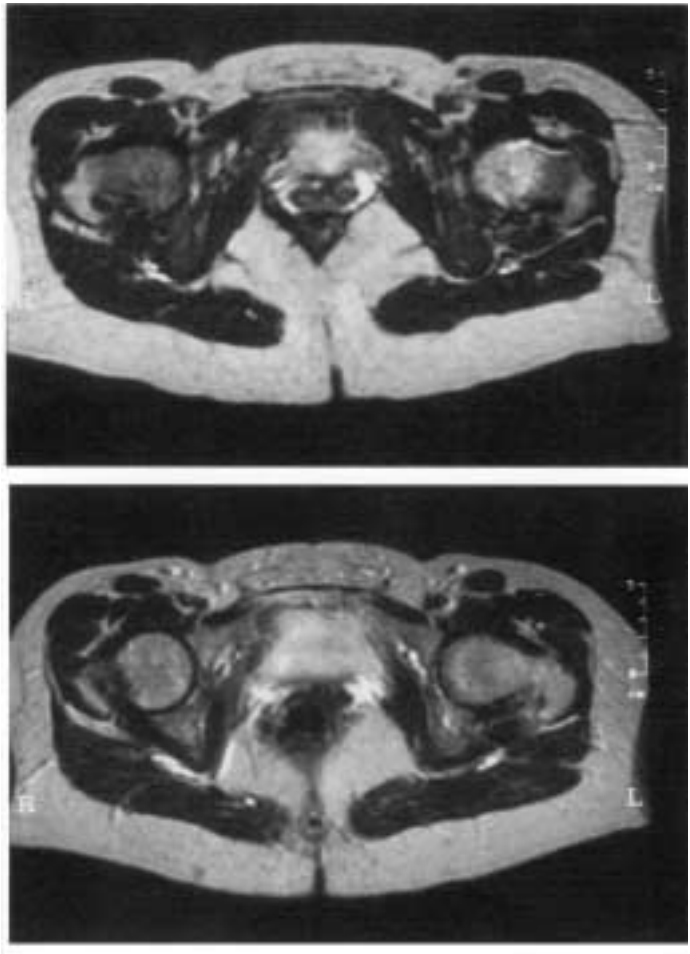
Generalmente no hay afectación de cráneo y los espacios articulares y el cartílago de crecimiento o articular aparecen preservados.

Las alteraciones en mineralización y morfología de cuerpos vertebrales provocan la aparición de vértebras planas de localización preferente toraco-lumbar, causadas por necrosis y fracturas por compresión, con ensanchamiento secundario del espacio discal. Se han descrito tres tipos (3) de fracturas por compresión: rectangular, central, y con acuñamiento interior. En las fracturas por compresión central puede observarse bien una transición abrupta con periferica normal o un aspecto bicóncavo, visualizando herniación del núcleo pulposo discal en todos los casos.

La radiología convencional es útil para detectar los cambios óseos trabeculares y corticales, pero resulta insuficiente para detectar los cambios medulares y medir la pérdida de masa ósea; de ahí que la disponibilidad actual de nuevas técnicas diagnósticas permita un mejor diagnóstico y seguimiento de la infiltración celular.

2. *Resonancia magnética*

La resonancia magnética (RM) es el método diagnóstico más sensible para la valoración de la medular ósea intraesponjosa.



Figuras 4 a y b.— RM SE T2 axial. (a) Crisis ósea. Edema medular intraesponjoso en cabeza femoral derecha, hiperintenso en T2. (b) Normalización de la medula ósea en estudio de control 19 meses después.

La medula ósea representa el 5 % del peso corporal con una distribución diferente de sus componentes en su porción hematopoyética (40 % grasa, 40 % agua y 20 % proteínas) y su porción grasa o amarilla (80 % grasa, 15 % agua y 5 % proteínas). El contenido adiposo, en virtud de sus tiempos de relajación T1 corto y T2 largo, aparece hiperintenso en todas las secuencias tanto T1 como T2, y la medula hematopoyética presenta una señal intermedia.

En la afectación ósea de la EG existen dos fenómenos determinantes en las alteraciones visualizadas por RM (10):

— Progresiva infiltración medular por células de Gaucher.

— Compromiso vascular debido a los fenómenos oclusivos secundarios a la colonización celular.

La infiltración medular provoca un reemplazamiento de la hiperseñal fisiológica medular, observando áreas hipointensas en T1 y T2, resultado de una modificación de los tiempos de relajación tisular. En conjunto aparece una disminución de señal de aspecto moderado.

En estadios precoces la infiltración de células de Gaucher comienza en las vértebras, y es visible solamente en ellas cuando la afectación es leve (11). Conforme va progresando la enfermedad, la infiltración se extiende del esqueleto axial al apendicular, afectando a la pelvis y extremidades inferiores, y con predominio proximal. Las epífisis aparecen preservadas salvo en los casos de afectación grave.

El patrón típico muestra una disminución de señal homogénea en T1 y T2 en los cuerpos vertebrales, y una disminución de señal no homogénea en segmentos proximales de extremidades inferiores (2). Con la progresión de la enfermedad la pérdida de señal se volverá homogénea.

El *compromiso vascular* provoca infartos, osteonecrosis y pseudoosteomielitis u osteomielitis aséptica (10, 12).

La osteonecrosis se debe a infartos crónicos provocados por oclusión arteriolar como consecuencia de una progresiva infiltración medular y episodios de vasoespasmo y trombosis. En las fases iniciales la medula necrótica es isointensa, y la transición entre el tejido normal y el necrótico aparece como una banda de baja señal en T1 y T2, que representa la reacción esclerótica con inicio de reosificación. En las fases posteriores la medula necrótica es hipointensa, apareciendo posteriormente la fractura cortical por colapso del hueso necrótico.

Antes de la aparición de la RM el 90 % de las lesiones se diagnosticaban en fase tardía al visualizar una línea subcondral en Rx simple. En la actualidad la RM es la técnica de elección cuando la Rx es normal o existe un alto grado de sospecha.

Las imágenes RM reflejan los cambios histológicos:

En el *estadio 1* la RM presenta una zona de edema hipointenso en T1 e hiperintenso en T2, mal definido análogo al que se observa en casos de osteoporosis transitoria. La Rx simple es normal.

En el *estadio 2* se observa en T1 un área central hipo, iso o hiperintensa, rodeada externamente por la interfase reactiva que comporta un anillo de baja intensidad de señal. En T2 este anillo presenta una doble línea, la más interna hiperintensa y otra más externa hipointensa correspondiente a la formación osteoblástica. La doble línea está presente en el 80 % de los pacientes y aunque no es patognomónica es altamente sugestiva de necrosis. En este estadio la Rx puede presentar una desmineralización inespecífica.

En el *estadio 3* es cuando aparece la semiluna subcondral en Rx simple, que refleja una fractura subcondral. La RM muestra la fractura con hiperintensidad

lineal en T2. Al progresar la enfermedad hacia *estadio 4*, la RM va mostrando los signos degenerativos asociados.

La semiología del infarto óseo en RM deriva de la esclerosis apreciable en radiología simple, observando vacío de señal o hipointensidad marcada en todas las secuencias, con la morfología irregular característica.

Un 30 a 40 % de pacientes con EG presenta crisis óseas o episodios dolorosos consecuencia de infartos óseos agudos (3, 4). En estos casos la medula ósea presenta un aumento de señal por edema en ponderación T2, similar al estadio precoz de necrosis, que contrasta con la medula adyacente. También puede existir una hemorragia subperióstica, mostrando una señal más intensa incluso que la grasa, debido al efecto paramagnético de los productos derivados de la hemoglobina (12). Los estudios de control muestran una recuperación de la señal fisiológica tras la crisis ósea. Aunque el proceso puede afectar a cualquier hueso, existe un predominio de huesos largos, cabezas femorales y vértebras.

La repercusión de las fracturas vertebales sobre el canal medular, espacios subaracnoideos y epidural se valora correcamente en RM mediante las diferentes orientaciones de corte.

La necesidad de detectar pequeñas variaciones en la intensidad de señal medular consecuencia de la infiltración celular, ha motivado el uso de QCSI (*quantitative chemical shift imaging*) (13, 14), posibilitando la separación de la señal RM producida por la grasa y por el agua. La fracción grasa se correlaciona inversamente con el grado de infiltración medular. Esta técnica es bastante sensible para detectar cambios incipientes en la afectación medular, y la señal RM del agua se separa de la señal grasa mediante la adquisición de diferentes grupos de imágenes de columna lumbar. En un grupo de imágenes ambos están en fase, y en otro en oposición de fase. Tras análisis de datos, podrá obtenerse la fraccion grasa. A pesar de no ser un método invasivo, resulta disponible en pocos centros y últimamente se cuestiona el grado de repercusión de los cambios detectados sobre el curso de la enfermedad (7).

Las alteraciones esqueléticas en la EG están asociadas a una gran morbilidad. Las complicaciones derivadas de la enfermedad ósea interfieren con la actividad diaria, restringen la movilidad y disminuyen la calidad de vida. Todos los indicadores que se han utilizado para predecir la aparición de la enfermedad se relacionan con la patofisiología del turnover óseo y la remodelación como IL-1, IL-6 y TNF, sin embargo no se han obtenido datos concluyentes a pesar de intentar correlacionarlos con los estudios de densitometría y el riesgo de desarrollar fracturas (15).

3. *Otros métodos*

Entre los diferentes métodos de valoración de afectación esquelética en EG se encuentran también los estudios gammagráficos, tomografía axial computarizada y densitometría ósea (16-21).

La *gammagrafía ósea* usando difosfonato de tecnecio como radionucleido, es útil en la detección de infartos agudos, observando una disminución de su concentración en la zona afecta. Posteriormente, se rodea de una zona con aumento de la concentración varias semanas después, para volver a la normalidad en unos meses. En los casos consignados, las alteraciones detectadas también fueron vistas en radiografía simple (17).

Dolen (17) describe crisis ósea de localización vertebral (D12) debida a fenómenos vasooclusivos secundarios a infiltración celular en un paciente de 15 años, visualizado con difosfonato de tecnecio como ausencia de D12 en el estudio isotópico.

La gammagrafía con tecnecio 99 sulfuro-coloide (99m TcSc) es un radionúclido en forma de trazador usado para valorar la distribución de las células del sistema reticuloendotelial en el hígado, bazo y medula ósea. La extensión de la infiltración medular puede aparecer normal, con este método en estadios precoces. Cuando la enfermedad progresa hay acúmulo del trazador, junto con áreas de depósito no uniforme. En las formas más graves de la enfermedad, la extensa fibrosis, necrosis y disminución del flujo vascular, hace que el radionucleoido permanezca en los vasos (17).

La *tomografía computarizada* (TC) puede utilizarse en la valoración de la cortical ósea y en la valoración intramedular.

La TC analiza la cortical ósea en caso de reacción perióstica secundaria a crisis ósea y también en estudio de extensión extraesquelética de un depósito celular, en forma de masa con destrucción cortical, ayudando a un diagnóstico diferencial con una neformación ósea (6, 17, 19).

En el estudio medular la TC mide el coeficiente de atenuación de la medula grasa en pacientes afectos de EG. El aumento va correlacionado con la intensidad de la afectación. Usando QCT, o tomografía computarizada cuantitativa de alta resolución, se ha demostrado moderada disminución de trabéculas óseas y reducción significativa del contenido graso, obteniendo mediciones de la densidad cortical y trabecular, sumadas al contenido graso. Todo ello proporcionaría datos sobre la progresión de la infiltración medular en el curso de la enfermedad.

La *densitometría ósea* DEXA (*dual energy X ray absorptimetry*) es sensible para la valoración de la pérdida de masa ósea. En pacientes con EG aparece una correlación negativa entre edad y densidad de cuerpos vertebrales, o una disminución de la densidad ósea en estos pacientes respecto a la correspondencia para su edad y sexo, según estudios efectuados (17, 20, 21).

Aunque la osteopenia es frecuente en la EG, la falta de uniformidad en la afectación ósea hace que un estudio densitométrico en una única localización pueda resultar poco represntativo de la afectación general. También la prevalencia de infartos y colapsos vertebrales puede falsear la densidad ósea debido al componente esclerótico.

EVALUACIÓN POST-TRATAMIENTO

El tratamiento utilizado en los pacientes afectos de EG antes de la aparición del tratamiento enzimático sustitutivo ha sido esplenectomía, transfusiones, analgésicos y TMO, además del tratamiento específico de la complicaciones óseas derivadas como necrosis y crisis óseas.

El tratamiento sustitutivo enzimático mediante derivado placentario (alglucerasa) o recombinante (imiglucerasa), ha hecho evidente una reducción de las alteraciones viscerales y una respuesta ósea más lenta, pero favorable (3, 21, 22) en todo caso, con cambios apreciables en 1-2 años. Las biopsias de medula ósea han mostrado una disminución del almacenamiento lipídico intramedular desde los 6 meses de tratamiento (4).

Se ha consignado (23) reparación ósea en un caso de erosión metafisaria cortical de húmero en una paciente de 19 años atribuida a infiltración por células de Gaucher. También aumento de mineralización diafisaria endostal post tratamiento. En otros casos, resolución de crisis óseas (24, 25).

Rosenthal (26) consigna incremento en la fracción grasa medular con aumento de espesor cortical óseo y de la densidad trabecular tras 42 meses de tratamiento con dosis altas. Inicialmente la respuesta medular es más rápida en el esqueleto infantil (27), observando una recuperación de la señal medular en RM. Posteriormente, en el plazo de 2 a 4 años se observa un aclaramiento medular y mejora de la mineralización, con aumento de densidad ósea y engrosamiento cortical (28, 29).

En general parece que la terapia sustitutiva previene y mejora las complicaciones del esqueleto en crecimiento; los efectos beneficiosos sobre el esqueleto maduro, especialmente en la enfermedad crónica, dependen del grado de infiltración ósea en el momento de iniciar el tratamiento, aunque los resultados siguen analizándose y valorándose (10).

EXPERIENCIA PERSONAL Y PROTOCOLOS DE ESTUDIO RM

Dado que la radiología convencional resulta insuficiente para la valoración de actividad e infiltración ósea en la EG, la resonancia magnética se ha mostrado como un eficaz método de diagnóstico por imagen, no invasivo y con una resolución y posibilidad de orientación multiplanar en sus cortes, capaz de ofrecer una imagen concreta y clara del estado de afectación del paciente. Es por ello que, desde 1995, la RM se ha integrado en nuestro protocolo de estudio habitual con unas indicaciones precisas en cada fase evolutiva de la enfermedad.

Para ello se ha desarrollado también una terminología de patrones de RM que permiten apreciar más finamente los cambios en la afectación ósea intramedular. La afectación medular se divide en homogénea y no homogénea, con grados de distribución de carácter reticular, moteado y difuso, de menor a mayor, a lo que

se suma el resto de hallazgos morfológicos derivados de la existencia o no de complicaciones.

Un total de 18 pacientes afectos de EG tipo 1 (68 años a 15 meses), han sido examinados hasta la actualidad, con un equipo GE de 0,5 Tesla, realizando de forma sistemática estudio de columna vertebral, pelvis y fémures en SE T1 y T2.

El patrón de afectación predominante ha sido una infiltración de cuerpos vertebrales de carácter homogéneo con disminución progresiva de la afectación pélvica. En los individuos de mayor edad se han observado acuñamientos y colapsos vertebrales de localización dorsal y lumbar con espacio discal conservado. En un caso existió un prolapso importante de muro posterior con desplazamiento asociado de cordón medular.

En las diáfisis femorales ha existido un predominio de la afectación no homogénea de aspecto moteado, observando deformidad en matraz de Erlenmeyer en un 75 % de los casos, independientemente de la infiltración medular actual, y relacionado con la progresión de la enfermedad en la época de crecimiento. Dos pacientes han mostrado también imágenes de infartos medulares diafisarios intrafemorales, visibles en radiología simple.

No se ha encontrado ninguna referencia en la literatura sobre la mayor incidencia de angiomas vertebrales que ha aparecido en nuestro grupo, y que se manifiestan en RM como pequeñas formaciones redondeadas de alta intensidad de señal en todas las secuencias.

Hay que destacar la frecuencia de necrosis de cabezas femorales, detectada en una fase tardía (4 pacientes), bilateral en 2 pacientes y susceptible de sustitución protésica en uno de ellos.

También ha podido consignarse la presencia de edema medular durante la crisis ósea con posterior recuperación de la señal medular intraesponjosa.

De los pacientes estudiados 10 se encontraban en tratamiento enzimático sustitutivo, disponiendo de controles previos en 6 de ellos. Después de dos años de tratamiento se ha observado una resolución de las crisis óseas y una ausencia de progresión de infiltración, con discreto aclaramiento intramedular de los que se dispone de estudio previo. Todo ello se asemeja a lo publicado (4, 6, 10, 11, 24, 28) aunque la respuesta ósea comienza a ser más valorable después de este periodo de tiempo, habiendo podido observarse una mayor respuesta visceral comprobada con otros medios diagnósticos (30).

Según la fisiopatología y la progresión de las lesiones en la EG, podemos establecer tres niveles de aplicación en el diagnóstico por imagen.

1) La fase inicial, donde se impone la realización de un balance de extensión de la enfermedad.

2) Una fase de seguimiento de las lesiones, con o sin terapia sustitutiva, bien en un curso asintomático o con aparición de crisis óseas.

3) Una fase de evaluación de respuesta a la terapia.

En sintesis y siempre en dependencia de la disponibilidad de medios en diagnóstico por imagen, resulta adecuada la valoración visceral en cualquiera de las fases mediante ultrasonidos y tomgrafía computarizada previa a cirugía o biopsia.

La RM debido a su sensibilidad en la detección de la infiltración celular, resulta útil en la fase inicial como balance de extensión de la enfemedad. Los cortes de orientación coronal muestrn el estado de progresión centrífuga desde columna vertebral a fémures, y su grado de afectación, de mayor a menor homogeneidad. Este estadiaje cuantitativo será también importante junto con el resto de pruebas, a la hora de plantear la terapéutica.

En la fase de seguimiento de la enfermedad, la RM permite realizar el diagnóstico de edema medular durante una crisis ósea y en osteonecrosis aséptica precoz. La orientación de corte sagital sobre columna vertebral, permite valorar la repercusión de los aplastamientos vertebrales sobre canal y cordón medular.

En la evaluación de la respuesta terapéutica la RM puede mostrar el grado de aclaramiento medular, resultando complementaria a los métodos que valoran la progresión de la mineralización ósea.

El TC óseo se reserva para el diagnóstiico de reacción perióstica secundaria a crisis ósea o depósito celular.

Los diferentes elementos de diagnóstico por imagen presentan cada uno un papel definido en el manejo de los pacientes con EG, obteniendo una información derivada de cada exploración y superposición de pruebas diagnósticas. Todo ello propicia un mejor estudio y conocimiento de los pacientes y su enfermedad.

REFERENCIAS

1. Gaucher PC. De l'epithelioma primitif de la rate, hipertrophie idiopathique sans leucémie. Thesis. Paris, 1882.
2. Rosenthal DI, Scott JA, Barranger J, Mankin HJ, Saini S, Brady DJ, et al. Evaluation of Gaucher disease using magnetic resonance imaging. J Bone Joint Surg Am 1986; 68: 802-808.
3. Minchew JT, Dawson EG. The spine and Gaucher disease. Gaucher Clin Perspect 1994; 2: 5-7.
4. Espin JA, McPherson EJ. Treatment of bone complications in patients with Gaucher disease. Gaucher Clin Perspect 1994; 2: 7-11.
5. Hermann G, Pastores GM, Abdelwahab IF. Gaucher disease: assessment of skeletal involvement and therapeutic responses to enzyme replacement. Skeletal Radiol 1997, 26: 687-696.
6. Kenan S, Abdelwahab IF, Hermann G, Klein M, Pastores G. Osteoblastoma of the humerus associated with type –1 Gaucher's disease. J Bone Joint Surg 1996; 78: 702-705.
7. Elstein D, Itzchaki M, Mankin HU. Skeletal Involvement in Gaucher's disease. Clin Haematol 1997, 10: 793-816.
8. Gómez Pereda R, Roca M, Ros Ll. Manifestaciones radiológicas de la enfermedad de Gaucher. Sangre 1995; 40: 270-271.
9. Hermann G, Shapiro R, Abdelwahab IF, Klein MJ, Pastores G, Grabowski G. Extraosseous extensión of Gaucher cell deposits mimicking malignancy. Skeletal Radiol 1994; 23: 253-256.
10. Pastores GM, Einhorn TA. Skeletal complications of Gaucher bone disease: Pathophysiology. Evaluation and treatment. Semin Hematol 1995; 32: 20-27.

11. Rademakers RP. Radiologic evaluation of Gaucher bone disease. Semin Hematol 1995; 32: 14-19.
12. Horev G, Kornreich L, Hadar H, Katz k. Hemorrhage associated with bone crisis in Gaucher's Disease identified by magnetic resonance imaging. Skeletal Radiol 1991; 20: 479-482.
13. Johnson LA, Hoppel BE, Gerard EL, Miller SP, Doppelt SH, Zirzow GC, et al. Quantitative chemical shift imaging of vertebral bone marrow in patients with Gaucher disease. Radiology 1992; 182: 451-455.
14. Rosenthal DI, Barton NW, McKusick KA, Rosen BR, Hill SC, Castronovo FP et al. Quantitative imaging of Gaucher disease. Radiology 1992; 185: 841-845.
15. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. BJR 2002 Suppl 1 A2-A12..
16. Lanir A, Hadar H, Cohen I, Tal Y, Benmair J, Schreiber R, Clouse ME. Gaucher's disease: assessment with MIR imaging. Radiology 1986; 161: 239-244.
17. Hermann G, Goldblatt J, Levy RN, Goldsmith RJ, Desnick RJ, Grabowski GA. Gaucher's disease type I: assessment of bone involvement by CT and scintigraphy. AJR 1986; 147: 943-948.
18. Dolen E, Berdon WE, Ruzal-Shapiro C. Cold Bone scans as a sign of haemorrhagic infarcts of spine in Gaucher's disease. Pediatr Radiol 1997; 27: 514-516.
19. Roca M, Mota J. Estado actual del diagnóstico por imagen en la enfermedad de Gaucher tipo 1. Sangre 1997; 43: 155-157.
20. Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in type 1 Gaucher disease. J Bone Miner Res 1996; 11: 1801-1807.
21. Maas M, Poll LW. Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. BJR 2002, Suppl 1 A-13-A24.
22. Pastores GM. Gaucher's disease Type 1: Clinical assessment of bony disease. Gaucher Clin Perspect 1994; 2: 5-7.
23. Pastores GM, Sibille AR, Grabowski GA. Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: dosage efficacy and adverse effect in 33 patients treated for 6 to 24 months. Blood 1993; 82: 408-416.
24. Allison JW, James CA, Arnold GL. Reconversion of bone marrow in Gaucher disease treated with enzyme therapy documented by MR. Pediatr Radiol 1998; 28: 237-240.
25. Pastores G, Hermann G, Norton KI. Regression of skeletal changes in type 1 Gaucher disease with enzyme replacement therapy. Skeletal Radiol 1996; 25: 485-488.
26. Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ, Dambrosia JM, Xavier RJ, McKusick KA et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. Pediatrics 1995; 96: 629-637.
27. Hill SC, Parker C, Brady RO, Barton NW. MRI of multiple ptyspondyly in Gaucher disease: Response to enzyme replacement therapy. J Comput Assist Tomogr 1993; 17: 806-809.
28. Barton NW, Brady RO. Gaucher disease: Skeletal responses to enzyme replacement therapy. Gaucher Clin Pespect 1994; 2: 8-11.
29. Poll LW, Maas M, Terk MR, Roca-Espiau M, Bembi B, Ciana G, Weinreb NJ. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. BJR 2002, Suppl 1: A-25-A43.
30. Pérez-Calvo JI, Giraldo P, Giralt M. Tratamiento con alglucerasa de la enfermedad de Gaucher tipo 1. Resultados preliminares en España. Sangre 1997; 42: 189-194.

Tratamiento

Enfermedad de Gaucher: Consideraciones terapéuticas

G.M. PASTORES, N.L. BARNETT

La introducción del tratamiento enzimático sustitutivo en 1991 para la Enfermedad de Gaucher (EG) fue el primer paso con posibilidades realistas en el tratamiento de las enfermedades lisosomales de depósito. Una década de experiencia ha ayudado a establecer el potencial terapéutico y seguro del tratamiento enzimático en la reversibilidad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y también reconocer sus potenciales limitaciones (1). La demostración reciente de que algunos signos de la enfermedad pueden regresar por el tratamiento basado en la reducción de sustrato ofrece la promesa de un tratamiento alternativo o una opción complementaria, excepto por los aspectos que conciernen a la seguridad del mismo (2). Esta breve revisión intenta revisar el planteamiento de los nuevos tratamientos, definir los beneficios de los mismos y los resultados relacionados con los cuidados óptimos del paciente y aquellos que permanecen sin resolverse.

PLANTEAMIENTO GENERAL

Los estudios realizados revelan que puede alcanzarse la corrección metabólica por el co-cultivo de fibroblastos con distintas deficiencias enzimáticas indicando que las enfermedades de depósito lisosomal pueden ser potencialmente tratables mediante la administración de un “factor corrector”. La caracterización de la ruta celular permite conocer que la internalización de la proteína exógena se produce en puntos críticos dianas del acúmulo de sustrato (3). Con la glucocerebrosidasa, el punto de internalización en el macrófago era el reconocimiento de la lectina (receptor alfa manosa) y la necesidad de modificar el enzima obtenido (a través de la deglicosilación secuencial de la cadena compleja de carbohidratos para exponer el propio ligando). La primera formulación comercial consistía en una glucocerebrosidasa modificada aislada de placenta humana (alglucerasa). Últimamente, para la producción del enzima a escala industrial, alcanzada por sobreexpresión de la proteína funcional (imiglucerasa) en cultivo celular, era necesario conocer la dosis que producía respuesta terapéutica. El enlentecimiento del acúmulo del sustrato, material derivado fundamentalmente de la ruptura de las membranas de células sanguíneas senescentes, asociado a la prolongación de la vida media, genera actividad enzimática residual superior, circunstancia que en muchos pacientes puede justificar respuesta a la administración de esquemas que

contemplan menos dosis en pautas de infusión cada dos semanas (por término medio) en vez de los esquemas hiperfraccionados de administración frecuente.

El tratamiento utilizado antes de la aparición del tratamiento enzimático, era el trasplante de medula ósea utilizado en pacientes con formas neurológicas crónicas. La toxicidad relacionada con los regímenes de acondicionamiento (infecciones graves secundarias a la situación de pancitopenia y mieloablación) y otros factores potencialmente limitantes (disponibilidad de donante HLA idéntico) asociados al TMO excluían su indicación. Sin embargo, los progresos realizados en los acondicionamientos no mieloablativos, utilizando *stem-cell* mesenquimales y nuevos agentes para depleccionar células T ayudan a conseguir beneficios minimizando los riesgos del procedimiento y llevando a considerar la aplicación del TMO en las enfermedades de deposito lisosomal (4).

La propiedad restrictiva de la microcirculación cerebral que constituye la barrera hematoencefálica (BHE) impide que el enzima llegue al SNC por la vía circulatoria. Así, el curso de la enfermedad neurológica en los subtipos de EG asociados a afectación primaria del SNC en principio no se modifica con el TES. Estudios en modelos animales de enfermedades lisosomales indican que una pequeña proporción (5-10%) del fármaco inhibidor de la síntesis del sustrato (miglustat) atraviesa la barrera hematoencefálica y previene el acúmulo cerebral de espinfolípida. En estudios de animales también se observa un retraso en el inicio de los síntomas neurológicos y supervivencia más prolongada. Estos datos sugieren que el tratamiento de reducción del sustrato (TRS) puede ser una nueva opción terapéutica para los pacientes con EG y afectación del SNC; esta hipótesis requiere confirmación mediante el desarrollo de ensayos clínicos.

PATRONES DE RESPUESTA: EXPERIENCIA CLÍNICA

La eficacia del TES se ha demostrado con consistencia en varios ensayos clínicos utilizando amplia variedad de dosis y pautas de administración del enzima. La experiencia más amplia y reciente es la del Registro Internacional de EG, los datos comentados que reflejan nuestra propia experiencia clínica están detallados en una reciente revisión de la EG que puede encontrarse en www.genclinic.org.

Mediante el TES es de esperar el siguiente patrón de respuesta:

- Normalización de la anemia a los 1-2 años del inicio del tratamiento, posiblemente antes en ausencia de déficit de hierro o problemas asociados a la movilización del hierro o a la respuesta medular. Estos cambios producen aumento de energía y tolerancia al ejercicio, en ausencia de hipertensión pulmonar. La mejoría en los recuentos sanguíneos celulares también se asocia con la resolución de la hematopoyesis extramedular (evidenciada en los 99Tc-sulfur colloid scans) y en el incremento en la señal de la medula amarilla (detectada en las imágenes en T1 por RM y en las QCSI)

• La normalización del recuento plaquetario a los 1-5 años. En ausencia de déficit de factores concomitante reduce el riesgo de sangrado. Los cambios en el recuento plaquetario están influenciados parcialmente por el estado del bazo. En pacientes con esplenomegalia masiva (>30 veces el tamaño normal) la normalización del recuento plaquetario es más lenta. En estos casos, los recuentos de plaquetas mejoran pero a menudo permanecen por debajo de sus valores normales).

• Reducción del tamaño hepático a los 1-5 años. En la mayoría de los casos, el hígado vuelve a su tamaño normal si la hepatomegalia era moderada. Cuando está muy aumentado (≥ 3 veces su tamaño) disminuyen un 30%-40% respecto del tamaño previo al tratamiento. En la mayoría de los pacientes la función hepática permanece intacta ya que el depósito del glucocerebrósido se produce fundamentalmente en las células de Kupffer.

• El tamaño esplénico también se reduce a los 1-5 años, la esplenomegalia moderada o grave (>25 veces el tamaño normal) se reduce en un 40-60% del tamaño basal. En ocasiones se observan zonas de fibrosis o infarto que pueden semejar nódulos esplénicos. Estos cambios en el parénquima esplénico pueden explicarse en aquellos casos que tenían aumentado el bazo antes de iniciar el TES y que no normalizan el tamaño del bazo manteniendo hiperesplenismo.

• El dolor óseo se resuelve en el 50% de los pacientes en 1-2 años del inicio del TES, aunque algunos pacientes con lesiones óseas previas pueden no mejorar. Los adultos con clínica dolorosa solamente mejoran en un 20-30%. La persistencia de dolor óseo en los adultos puede deberse a la pérdida de integridad mecánica del hueso, la existencia de hundimientos en la zona subcondral próxima a la articulación obligan a la realización de intervenciones ortopédicas para su resolución. Los niños con clínica de dolor óseo mejoran mucho con el TES y éste previene la aparición de enfermedad ósea.

• El TES previene el retraso del crecimiento en los niños y la pubertad tardía. En algunos pacientes se refiere curación espontánea de las lesiones óseas.

• Las modificaciones en la enfermedad cardiopulmonar no han sido sistemáticamente evaluadas. Es posible que el TES pueda controlar o revertir algunos aspectos de la misma (la enfermedad pulmonar intersticial), aunque hay algunos pacientes que desarrollan enfermedad progresiva y precisan un abordaje terapéutico multidisciplinar.

• La afectación neurológica grave no se modifica con el TES, algunas veces se ha administrado la enzima por vía intratecal o intraventricular (5). Así el TES en este subgrupo de pacientes es considerado como inapropiado ya que prolonga la vida sin calidad ni posibilidades de mejora real del deterioro neurológico. En los pacientes con afectación neurológica subaguda la administración de TES se ha de considerar de forma individualizada por la gran heterogeneidad de las manifestaciones clínicas. Para estos pacientes, la indicación de TES se sustenta en la resolución de los problemas extraneurológicos y en la mejoría de la calidad

de vida. Un dilema que se produce algunas veces es la aparición de epilepsia mioclónica progresiva (EMP) durante el TES. La EMP condiciona un peor pronóstico y el TES puede prolongar una situación irreversible que inevitablemente produce la muerte.

• La utilización del TES en general produce un impacto positivo sobre el bienestar físico y funcional de los pacientes. Sin embargo, en pacientes con enfermedad avanzada previa a la introducción del TES, existen problemas crónicos que requieren un abordaje global que incluya medidas de soporte y rehabilitación.

• Condiciones de seguridad: el TES es bien tolerado, y la necesidad de interrumpir el TES por problemas adversos es poco frecuente. Una minoría de pacientes (10-15%) desarrollan anticuerpos antienzima, pero en la mayoría de las ocasiones estos anticuerpos no producen reacciones anafilácticas o neutralizan la eficacia terapéutica (6). No se ha descrito enfermedad autoinmune entre aquellos que han desarrollado título elevado de anticuerpos. Este título va disminuyendo progresivamente como indicador de tolerancia.

• No se conocen problemas asociados a la utilización crónica del TES en la EG, aunque en un artículo reciente se relaciona la potencial aceleración de pérdida de masa ósea con la reducción de la infiltración medular por células de Gaucher (7). Mas que un efecto secundario del TES, posiblemente esta observación pueda reflejar un retraso en la respuesta entre el compartimento óseo y el espacio medular. Como se refleja más adelante, los pacientes con osteopenia pueden beneficiarse de la utilización de medicamentos anti reabsorción ósea.

REFLEXIONES

Hay una amplia heterogeneidad en la respuesta al TES, lo cual en parte es debido a la extensión de la enfermedad visceral preexistente (fibrosis, necrosis) más allá del propio almacenamiento. Así, los pacientes con enfermedad residual importante a pesar del TES prolongado, pueden requerir otras intervenciones adicionales. Los pacientes con múltiples nódulos esplénicos e hiperesplenismo persistente tienen riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas y pueden beneficiarse de la esplenectomía parcial o total. Aquellos con osteonecrosis de cabeza femoral o humeral pueden requerir una prótesis para recuperar funcionalidad.

Con toda probabilidad la efectividad del TES es mejor en los pacientes tratados precozmente. La escasez de marcadores que puedan contribuir a predecir el riesgo de progresión impide que tengamos la capacidad de precisar cuál es momento ideal de iniciar el TES. En este aspecto, la edad de comienzo de los síntomas es un buen indicador. El seguimiento de la actividad quitotriosidasa se ha incorporado como un buen marcador para la monitorización de los pacientes, especialmente para el seguimiento de los patrones de respuesta dosis-dependiente. Realmente la relación entre actividad quitotriosidasa y la situación de activi-

dad de la enfermedad limita su utilidad, particularmente en las decisiones relativas al mantenimiento de los esquemas de tratamiento individualizado. Este aspecto es confuso debido a la relativa complejidad requerida para la interpretación de las modificaciones en la actividad quitotriosidasa, que está influenciada por el genotipo de la quitotriosidasa, enfermedades y tratamientos asociados que pueden influir en la misma.

Para medir la respuesta, es necesario realizar una batería de pruebas que definan el patrón y gravedad de los datos pretratamiento. En pacientes sin patrón de respuesta típica, es importante examinar si la dosis administrada de TES es la adecuada. En pacientes que desarrollan complicaciones, se debe excluir la posibilidad de procesos intercurrentes que interfieran con el TES. Por ejemplo, la proporción de pacientes con EG que desarrollan litiasis biliar (demostrable por ultrasonografía), puede ser foco de dolor abdominal por obstrucción del conducto biliar. En otros casos, la hipertensión pulmonar puede explicar la reducción de la tolerancia al ejercicio. Estas consideraciones, ponen de manifiesto la necesidad de monitorizar cuidadosamente a los pacientes en TES.

La información respecto a la vida media intracelular y la distribución en los tejidos del enzima infundido es limitada, y no ha habido posteriores publicaciones que describan de forma sistemática la relación entre dosis y respuesta. Los esquemas de tratamiento son empíricos y no hay consenso en el momento de iniciar y en como mantener el TES, es decir el binomio dosis/frecuencia. Entretanto, se ha demostrado que las interrupciones del TES o la prolongación del intervalo entre dosis (sin ajustes apropiados de la dosis) pueden producir recaídas (8,9). Es necesario aportar una mínima cantidad de enzima exógena necesaria para mantener concentración intracelular suficiente para aclarar el sustrato almacenado y prevenir la reacumulación. Por otra parte, también es evidente que a pesar de continuar administrando enzima no se conseguirá regenerar el tejido dañado o necrótico. Los cambios vasculares se asocian a fibrosis/esclerosis del parénquima y pueden impedir la penetración del enzima. Si se desarrollan otros mecanismos para llegar al tejido esquelético, cardiopulmonar y neurológico, y si tales opciones pueden alterar el perfil de respuesta al tratamiento, es algo que por el momento no ha sucedido. Aunque la presencia del sustrato almacenado es necesaria se incrementa la evidencia de que otros mecanismos de la enfermedad (inflamación y apoptsis) pueden contribuir al desarrollo de la misma (10). Así el seguimiento óptimo del tratamiento en la EG puede requerir la combinación de diferentes enfoques. Por ejemplo, en pacientes con EG y osteopenia la administración de bifosfonatos ayuda a prevenir la pérdida de masa ósea y mejora la densidad del hueso reduciendo el riesgo de fracturas patológicas.

Recientemente se ha producido en la Unión Europea la aprobación del Miglustat (inhibidor oral de ceramide-specific glucosyltransferase) para el tratamiento de pacientes con EG media o moderada y que no pueden recibir TES,

incorporando al vademecum una alternativa o complemento para el tratamiento del paciente sintomático con EG (2). El racional que apoya la utilización de este fármaco se sustenta en la restauración o mantenimiento de la homeostasis metabólica limitando la cantidad de sustrato intra-lisosomal a través de la inhibición de la síntesis del precursor. La experiencia es limitada en la utilización del producto y la seguridad del mismo; tras la experiencia del TES, se requiere una introducción cautelosa del Miglustat en los esquemas clásicos de tratamiento de la EG. Se puede encontrar información adicional del Miglustat en la página http://www.emea.eu.int

El acúmulo de sustrato en la EG está restringido a la línea monocito/macrófago, lo que propicia que existan varios protocolos para aislar y enriquecer esta línea celular y que sirva de diana terapéutica para experimentos en terapia génica. Por lo que respecta a los estudios preclínicos son prometedores los resultados, existiendo una gran expectación con la terapia génica como procedimiento curativo permanente de la EG. Hay tres protocolos clínicos en marcha para explorar la viabilidad y seguridad de la transferencia retroviral del gen de la GBA en células CD34+ de pacientes con EG tipo 1. Aunque las células marcadas genéticamente sean detectadas *in vivo*, la concentración de la expresión del enzima nunca es lo suficiente o estable como para producir beneficios clínicos (11). Estas observaciones sugieren que se necesita mayor investigación en esta línea para que la terapia génica sea efectiva, incluyendo vectores que podrían intensificar la eficiencia de la transducción) con un tratamiento mieloablativo parcial que permita establecer un nicho para las células corregidas. La glucocerebrosidasa no se secreta normalmente y en su estado funcional se asocia con la membrana lisosomal interior requiriendo la presencia de un co-factor (saposina C). Así, a menos que se produzca una sobreexpresión del transgen y liberación a través de la vía secretora, podría no ser suficiente para la corrección metabólica.. Posteriormente, las células transducidas deberían anticiparse y tener una ventaja proliferativa sobre las no corregidas. Esto puede ayudar a explicar por qué la terapia génica para la EG aún no ha conseguido alcanzar todas las promesas.

La utilización del TES para la EG ha sido una experiencia universal, para los clínicos cuya investigación ha hecho posible la aplicación del TES y para los pacientes cuyas vidas se han transformado por el tratamiento. Así, el valor del TES nunca será cuestionado. Sin embargo, la realidad es que el coste es muy elevado, requiere una administración periódica IV y regular, potencialmente de por vida; estos aspectos requieren alguna reflexión. La discusión inteligente de estas variables requerirá el respaldo de los resultados obtenidos con el TES y tomando en consideración la opinión de los pacientes y de la sociedad permitirá llevar la frontera del tratamiento de la EG un poco más allá.

REFERENCIAS

1. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Zimran A. 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;113:112-119.
2. Pastores GM, Barnett NL. Substrate reduction therapy: miglustat as a remedy for symptomatic patients with Gaucher disease type 1. Expert Opin Investig Drugs. 2003;12:273-281.
3. Desnick RJ, Schuchman EH. Enzyme replacement and enhancement therapies: lessons from lysosomal disorders. Nat Rev Genet. 2002;3:954-966.
4. Devine SM, Adkins DR, Khoury H, Brown RA, Vij R, Blum W, DiPersio JF. Recent advances in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. J Lab Clin Med. 2003 141:7-32.
5. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel E, Rolfs A, Tylki-Szymanska A; Neuronopathic Gaucher Disease Task Force of the European Working Group on Gaucher Disease.Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. J Inherit Metab Dis. 2001;24:319-327.
6. Rosenberg M, Kingma W, Fitzpatrick MA, Richards SM. Immunosurveillance of alglucerase enzyme therapy for Gaucher patients: induction of humoral tolerance in seroconverted patients after repeat administration. Blood. 1999 15;93:2081-2088.
7. Rudzki Z, Okon K, Machaczka M, Rucinska M, Papla B, Skotnicki AB. Enzyme replacement therapy reduces Gaucher cell burden but may accelerate osteopenia in patients with type I disease - a histological study. Eur J Haematol. 2003;70:273-281.
8. Toth J, Erdos M, Marodi L. Rebound hepatosplenomegaly in type 1 Gaucher disease. Eur J Haematol. 2003;70:125-128.
9. Grinzaid KA, Geller E, Hanna SL, Elsas LJ 2nd. Cessation of enzyme replacement therapy in Gaucher disease. Genet Med. 2002;4:427-433.
10. Mizukami H, Mi Y, Wada R, Kono M, Yamashita T, Liu Y, Werth N, Sandhoff R, Sandhoff K, Proia RL. Systemic inflammation in glucocerebrosidase-deficient mice with minimal glucosylceramide storage. J Clin Invest. 2002;109:1215-1221.
11. Barranger JA, Rice EO, Dunigan J, Sansieri C, Takiyama N, Beeler M, Lancia J, Lucot S, Scheirer-Fochler S, Mohney T, Swaney W, Bahnson A, Ball E. Gaucher's disease: studies of gene transfer to haematopoietic cells. Baillieres Clin Haematol 1997;10:765-778.

Tratamiento enzimático sustitutivo

J.I. PÉREZ CALVO

INTRODUCCIÓN

El principal objetivo del quehacer médico es la curación de la enfermedad. Sin embargo, en muchos casos solamente es posible aliviar (la sintomatología del paciente) o acompañar (al enfermo y sus familiares) en el doloroso peregrinar por la enfermedad como hecho incurable. La enfermedad de Gaucher (EG) ha sido durante muchos años objeto de atención médica desde la perspectiva sintomática y humanitaria. Esta situación cambia radicalmente a comienzos de la actual década con la aparición del tratamiento enzimático sustitutivo (TES) que ha reorientado por completo la percepción del clínico sobre la EG.

En este capítulo revisaremos la importancia del tratamiento sintomático en la actual estrategia de la EG tipo 1, así como la situación actual del TES y sus perspectivas.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

A pesar de la introducción del TES, el tratamiento sintomático sigue teniendo gran importancia en la atención integral del paciente con EG, siendo un complemento primordial del mismo.

Enfermedad ósea

Las alteraciones óseas constituyen una de las manifestaciones primordiales en la EG tanto por su frecuencia como por las importantes secuelas que pueden condicionar minusvalías físicas y comprometer la calidad de vida del individuo. Pueden traducirse como dolor inespecífico (60 %) o articular crónico (60 %), necrosis aséptica de zonas articulares, fundamentalmente cabeza femoral (57 %), pseudo-osteomielitis (40 %), cifoescoliosis (11 5), fracturas patológicas (8 %) y osteomielitis (6 %) (1). Sin embargo, la manifestación esquelética más característica de la EG es la crisis ósea, de naturaleza isquémica y caracterizada por intenso dolor que requiere el empleo de analgésicos, reposo absoluto y a veces hospitalización del enfermo. En ellas se emplean los analgésicos habituales (salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos), aunque en algún caso debe recurrirse a los opiáceos. La existencia de trombocitopenia grave podría ser un obstáculo para el empleo de los primeros.

La crisis ósea debe diferenciarse de la osteomielitis, lo que no siempre resulta sencillo, incluso con el empleo de técnicas de imagen de alta sensibilidad como la resonancia magnética (2). Dado que la osteomielitis en la EG reviste especial gravedad (3), algunos autores recomiendan de forma sistemática la asociación de antibióticos de amplio espectro (4, 5) e incluso biopsia y cultivo de material medular cuando la sospecha es fundada (6).

En algunos casos, la intensidad de la destrucción ósea aconseja el tratamiento ortopédico para sustituir o reconstruir caderas, rodillas u hombros (1, 7) que son las articulaciones más afectadas y cuy respuesta suele ser más satisfactoria.

La mala evolución de las fracturas en la EG recomienda la restricción de aquellas actividades físicas que por su intensidad o violencia puedan propiciarlas (deportes de competición o de contacto, fundamentalmente).

Los bifosfonatos han demostrado en estos enfermos una buena eficacia terapéutica. Estas sustancias son químicamente análogas al pirofosfato con un carbono sustituido y cuya acción consiste en inhibir la reabsorción ósea, aunque los preparados más antiguos (8) impiden la mineralización. Los compuestos más modernos se ligan a los cristales de hidroxiapatita en la superficie de reabsorción inhibiendo la acción de los osteoclastos. Aunque la experiencia es escasa en la EG por su baja frecuencia, los resultados demuestran tanto mejoría sintomática como del balance cálcico. Los estudios mediante densitometría (9) e histomorfometría (10) evidencian que los enfermos mantienen su masa ósea tras la supresión del tratamiento con bifosfonatos. Es posible asimismo que la asociación al TES aporte beneficios adicionales (11, 12), aunque se requieren estudios en series más amplias para evaluar correctamente su eficacia. Habitualmente se emplean a dosis de 2 g/día durante varios meses.

Alteraciones hematológicas

Como se ha indicado previamente (ver Clínica de la enfermedad de Gaucher tipo 1) las alteraciones más frecuentes son las citopenias. La anemia raramente requiere la administración de transfusiones porque por lo general es leve o moderada y cursa de forma asintomática. Lo propio sucede con con la leucopenia que generalmente es de moderada intensidad. Por el contrario, la trombocitopenia es la más frecuente y grave de las citopenias en la EG (13, 14).

Como las restantes citopenias, la trombocitopenia es principalmente secundaria al hiperesplenismo, aunque se hayan descrito mecanismos de carácter inmune (15, 16) y por ocupación medular. En los casos leves (cifra de plaquetas $> 65 \times 10^9$/L), la infusión de DDAVP previa a la cirugía puede acortar el tiempo de hemorragia y la infusión de DDAVP previa a cirugía puede acortar el tiempo de hemorragia y facilitar la intervención (17). En los casos de trombocitopenia grave se ha recurrido clásicamente a la esplenectomía total o parcial (13, 14), la cual independientemente de los riesgos inherentes al abordaje quirúrgico de un bazo

de gran tamaño, resulta eficaz y segura en cuanto a los efectos sobre la recuperación de la cifra plaquetaria y la normalización de la hemostasia, excepto en fases tardías de la enfermedad en las cuales las citopenias son secundarias a la sustitución del tejido medular por células de Gaucher (mieloptisis). Los datos actuales sugieren que la esplenectomía, aunque pueda inducir la redistribución del substrato a otros tejidos, no acelera el acúmulo de glucosilceramida de forma significativa (18) excepto en la EG tipo Norrbottnian (19, 20). Como alternativas a la esplenectomía total, se ha propuesto la esplenectomía parcial (21) y la embolectomía (22) aunque la experiencia es muy escasa.

Tratamiento psicológico y soporte emocional

Como en todas las enfermedades crónicas éste es un aspecto que no debe olvidarse por su gran importancia práctica. El enfermo y su familia presentan a lo largo de la dilatada evolución problema emocionales de intranquilidad hacia su futuro o necesidad de limitar la actividad física y temor hacia la transmisión del defecto a los descendientes, aspectos en los cuales la sensibilidad y la proximidad humana son fundamentales. Para el paciente afecto de EG, encontrar en el médico un consejero y amigo resulta de un valor que difícilmente puede medirse con los estándares tradicionales.

TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO

En la actualidad el TES constituye el tratamiento de elección de la EG. La disponibilidad de la enzima ha modificado radicalmente el perfil clínico de los pacientes sintomáticos que han pasado a ser oligo o asintomáticos, integrándose más de lleno en la sociedad y mejorando por un lado su vitalidad y disminuyendo su percepción de enfermedad.

Aspectos históricos

Los primeros trabajos para la obtención de la enzima purificada comienzan en la década de los 60 en el Instituto Nacional de la Salud de Bethesda (USA) desarrollados por el grupo de Brady, empleado como fuente tejido placentario humano. Dicho grupo perfeccionó un método de extracción que obviaba las propiedades hidrofóbicas de la enzima y permitía su obtención en cantidad suficiente para iniciar el primer ensayo clínico en dos pacientes. Los resultados del tratamiento se publicaron en 1974 (23). De estos trabajos se infería que la cantidad de glucocerebrósido eliminado del hígado estaba en función de la dosis de enzima administrada de modo que cada unidad podía catabolizar unos 25 micromoles de glucocerebrósido hepático (24). Este planteamiento obligaba a emplear dosis elevada de la enzima y, por tanto, constituía una necesidad desarrollar nuevos métodos

de extracción más eficientes desde el punto de vista cuantitativo. La introducción de un paso a través de dos columnas de cromatografía hidrofóbicas al final del proceso de purificación permitió alcanzar este objetivo (25). La infusión de enzima obtenida por este método resultó inicialmente menos eficaz *in vivo* (26) debido a la pérdida de determinadas fracciones lipídicas claves durante el proceso de manipulación (27).

Paralelamente se demostró que los macrófagos alveolares tenían en su superficie lugares específicos de reacción para radicales de manosa (28) lo que hacía teóricamente plausible la hipótesis de que el aumento en la expresión de los mismos en la enzima exógena facilitaría su captación por los macrófagos. Esta hipótesis se confirmó pronto al demostrarse que la cerebrosidasa modificada mediante la escisión enzimática de los tres residuos externos de carbhidrato que exponían radicales manosa (29-32) era más eficaz clínicamente que la enzima obtenida por los métodos previos (33, 34) (figura 1). Otra vía alternativa desarrollada por Beutler para dirigir la enzima hacia el macrófago consistía en introducirla en restos de hematíes recubiertos de inmunoglobulinas (35). Este sistema permite el acceso a los lisosomas, pero el proceso es extremadamente laborioso y lo imposibilita para su empleo terapéutico a gran escala.

Este largo periodo de investigación concluyó en 1990 cuando se publicaron los primeros resultados del tratamiento con el enzima (33).

Fármacos disponibles

En la actualidad existen dos fármacos: uno semisintético, obtenido a partir de la modificación de la enzima y de origen placentario la alglucerasa (Ceredasa®) y otro, totalmente sintético, producido por ingeniería genética, la imiglucerasa (Cerezyme®), ambos fabricados por Genzyme (Cambridge, MA, USA). Sin embargo, la primera está prácticamente retirada del mercado internacional y en España ha sido sustituida por el producto recombinante.

El primero se obtiene a partir de la betaglucocerebrosidasa placentaria humana mediante un complejo proceso de extracción química y posterior modificación de las cadenas de oligosacáridos que conduce a la exposición de residuos manosa reconocidos por los macrófagos. En su forma final, la enzima alglucerasa posee 497 aminoácidos y tan solo un 6 % de carbohidratos (a diferencia del 12 % que contiene la enzima natural) (36).

El segundo es una glicoproteína monómera de 497 aminoácidos, producto totalmente sintético que difiere de la alglucerasa en un aminoácido localizado en posición 495 donde la histidina es sustituida por arginina. La imiglucerasa cataliza la hidrólisis del glicolípido glucocerebrósido en glucosa y cerámida según la vía normal de degradación de los lípidos de membrana.

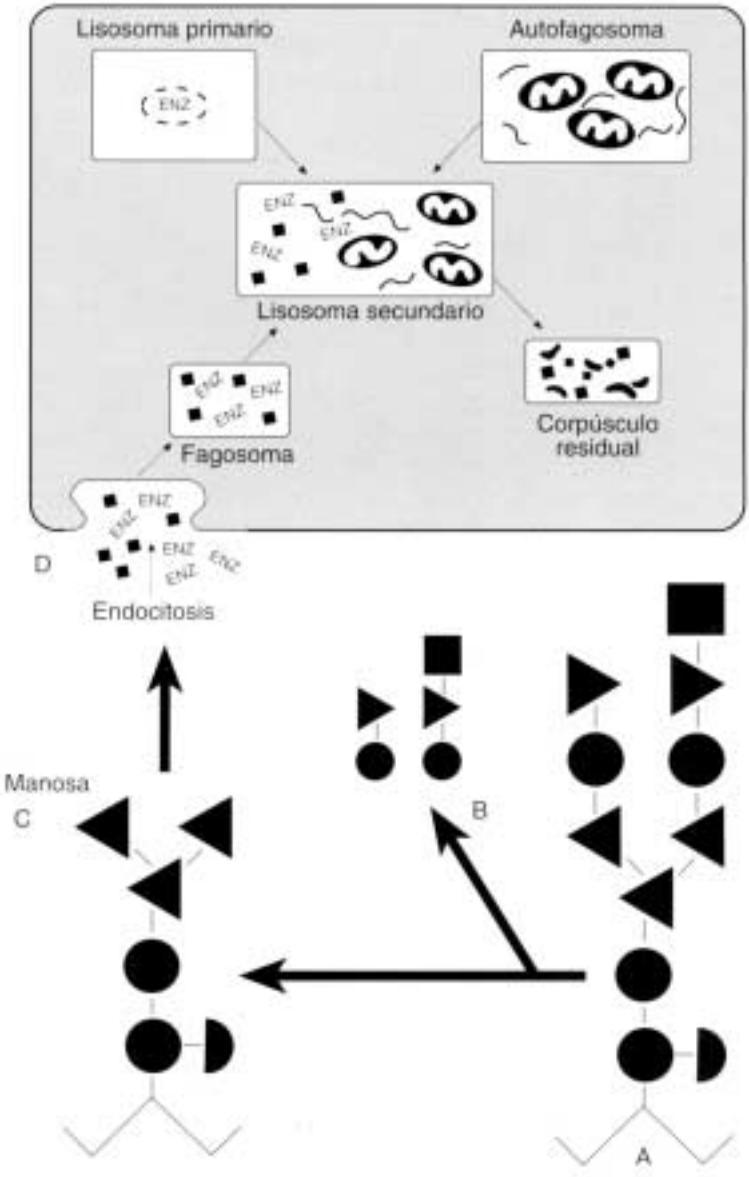


Figura 1.— Internalización de la alglucerasa. La forma natural de la glucocerebrosidasa ácida (A) debe perder varios radicales glucídicos (B) para exponer manosa (C) y ser internalizada por el macrófago a través de un receptor específico (D). (Tomado del dossier iconográfico de Ceredase®).

CUADRO I
INDICACIONES DE LA TES

Iniciar el tratamiento	1. Pacientes sintomáticos. 2. Pacientes asintomáticos con afectación grave.
Considerar firmemente iniciar tratamiento	1. Niños menores de 5 años con síntomas leves. 2. Niños con hermanos afectos de enfermedad grave o progresiva ya en edad pediátrica. 3. Enfermos que muestran signos de deterioro, aun de modo subclínico, a cualquier edad.
Considerar la posibilidad de tratamiento	Enfermos que muestren signos de progresión, aun de modo subclínico, a cualquier edad.

Indicaciones del tratamiento enzimático

Aunque se trata de fármacos sumamente eficaces y bien tolerados, no todos los enfermos son subsidiarios de ser tratados (37). Todos los grupos emplean unos esquemas concretos, definidos en la reunión de consenso celebrada en Hilversuum (Holanda). En el cuadro I se exponen las pautas más aceptadas.

Como puede apreciarse, sólo los enfermos sintomáticos son tributarios de tratamiento, es decir, no se contemplan en absoluto indicaciones de carácter profiláctico. Como única excepción a esta regla se admite el inicio de TES en pacientes asintomáticos con afectación ósea extensa demostrada por cualquier medio. En este sentido puede facilitar la toma de decisiones el conocimiento del patrón de lesiones óseas, ya que se correlaciona bien con la gravedad de la enfermedad (38).

Estas indicaciones que fueron formuladas para el tratamiento con alglucerasa, son válidas igualmente para la imiglucerasa.

Eficacia terapéutica del TES

Desde los primeros resultados terapéuticos publicados, se observó una excelente respuesta en los pacientes con EG tipo 1 (23) que se ha confirmado en numerosas publicaciones adicionales, entre ellas la del Registro Internacional, en el año 2002, que aporta datos relativos a algo más de 1.000 pacientes con EG tipo 1 (39).

Aunque la eficacia del tratamiento puede variar de unos pacientes a otros y especialmente dependiendo de la gravedad de la sintomatología al comienzo del TES, con carácter general puede esperarse el patrón de respuesta que se refleja en el cuadro II

CUADRO II
RESPUESTA AL TES *

Serie roja	1. Incremento de la hemoglobina en 15 g/L. 2. Normalización de las cifras en un 30-50 % de pacientes.
Serie plaquetaria	1. En trombocitopenias graves: duplicación de los recuentos. 2. En trombocitopenias leves: normalización.
Volumen visceral	1. Reducción del volumen hepático en un 20-30 %. 2. Reducción del volumen esplénico en un 30-50 %.

* Patrón de respuesta al año de inicio del TES (39, 40).

Pautas de dosificación

Los trabajos originales del grupo del NIH encabezados por Barton y Brady (23) se realizaron con distintas dosis de la enzima, aunque tan sólo un paciente tratado con dosis de 15 U/Kg/2 semanas respondió satisfactoriamente. Además de los resultados favorables con el tratamiento sustitutivo se comprobó el empeoramiento de la enfermedad al suspender las infusiones (33). Poco después, el mismo grupo publicó sus resultados en la primer serie de 12 pacientes tratados durante una media de 40 semanas (34). En estas primeras series las dosis empleadas fueron de 60 U/Kg/2 semanas y en dos de los pacientes se aumentó la frecuencia a una vez por semana. Casi simultáneamente el grupo de Beutler aportó su experiencia en dos grupos de siete (41) y 14 pacientes (42) tratados con dosis de enzima notablemente inferiores a las previas y administradas además tres veces por semana (2,3 U/Kg tres veces por semana). En la experiencia de estos autores este nuevo esquema suponía un ahorro del 75 % de la cantidad de enzima sin merma de la eficacia.

Los partidarios de los esquemas de dosis altas sostienen que la lenta acumulación del cerebrósido es reversible en dependencia de la cantidad de enzima administrada más que de la frecuencia de las dosis (30, 43) e igualmente garantizaría la persistencia de su eficacia a pesar de la reducción de la dosis una vez obtenida la respuesta inicial (40).

Por contra, los defensores de las dosis más bajas, basándose en la cinética de la interacción enzima-receptor, estiman que la administración de dosis tan elevadas satura estos últimos y la enzima se degrada sin ejercer una acción terapéutica (44, 46). Sus resultados han sido criticados metodológicamente en diferentes sentidos, especialmente por la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los grupos y el reducido número de casos en las series (43). Recientemente (47) ha demostrado mediante infusiones de enzima marcada con yodo radioactivo que ésta es captada por hígado, bazo y medula ósea. La captación se produce de modo desigual, siendo cuantitativamente más importante en el hígado y en los focos de

enfermedad a nivel del hueso y dependiendo del volumen del bazo. En este mismo trabajo comprueba que son los macrófagos las células responsables de la captación e internalización de la enzima y ello ocurre a través de un receptor específico que se satura con dosis de enzima relativamente bajas (5 U/Kg). Esta es la primera evidencia fisiopatológica en favor de la administración de dosis bajas en el tratamiento de la EG, puesto que la saturación del receptor se acompaña de un alargamiento de la Vm plasmática de la enzima y un consiguiente incremento de la eliminación urinaria de la misma. Sin embargo, quedan aspectos metabólicos no totalmente aclarados por estos trabajos.

Al margen de la indudable eficacia de la terapéutica, tanto con el empleo de dosis bajas/alta frecuencia (DB/AF) (41, 42, 44, 50, 55) como con las de dosis altas/baja frecuencia (DA/BF) (33, 34, 43, 56, 59), afirmación refrendada en la conferencia de consenso de Bethesda en 1995 (49), en la comunidad científica se ha desatado una discusión que ha rebasado los aspectos puramente técnicos degenerando en agrias polémicas (48). Indudablemente con ambos regímenes se pueden producir fracasos terapéuticos y no se puede predecir por entero la eficacia o la posible mala respuesta. Tampoco es fácil establecer comparaciones ya que los grupos tratados son heterogéneos y cuentan con un número reducido de pacientes.

Si bien la respuesta en términos de reducción de los volúmenes viscerales y mejoría de los recuentos hematológicos es superponible para ambos esquemas terapéuticos, no ocurre así con los trastornos óseos. Hasta la fecha, con los esquemas DB/AF no se ha demostrado de modo fehaciente una buena respuesta de los trastornos esqueléticos. En este sentido, 4 de los 12 pacientes de la serie inicial de Beutler (60) cambiaron el régimen de dosificación por progresión de la enfermedad ósea y existen otras comunicaciones similares al respecto (61, 62). Por el contrario, con los regímenes de DA/BF se ha comprobado que la mejoría de la afectación esquelética se inicia ya a los 6 meses de comenzar el tratamiento, aunque solamente puede ser detectada con técnicas lo suficientemente sensibles de análisis cuantitativo de la fracción ósea lipídica (QCSI) (63). También se ha referido un caso de resolución de defectos osteolíticos tras el tratamiento (64). Se ha demostrado por último, que las dosis bajas administradas de forma fraccionada cada semana son capaces de mejorar la mineralización y las estructuras óseas, pudiendo detectarse dicha mejoría por radiología simple a partir de los dos años de tratamiento (65). Aunque no se trata de un estudio comparativo entre los dos regímenes terapéuticos, la valoración del estado óseo se realizó mediante doble ciego y tanto el número de pacientes como el periodo de seguimiento hacen de este trabajo una referencia a tener en cuenta en defensa de las tesis de Beutler (66).

Es posible que en la respuesta al tratamiento influya en gran medida no solo la cantidad de enzima administrada sino también la frecuencia de las infusiones. En la publicación de Beutler (44) las mejores respuestas se obtuvieron en los pacientes tratados con dosis más elevadas y administradas con mayor frecuencia.

CUADRO III
SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO

	Revisión clínica	*Análisis de sangre*	*Marcadores secundarios*	*Quitotri-osidasa*	*Radiología ósea*	*RM ósea*	*Viscero-megalias*
Previa al TES	√	√	√	√	√	√	√
3 meses	√	√		√			
6 meses	√	√	√	√			√
12 meses	√	√	√	√	√	√	√
Anualmente	√	√	√	√	√	*	√

Revisión clínica: incluirá anamnesis y exploración física completa; Análisis de sangre: bioquímica elemental, colesterol total, HDL y LDL colesterol, triglicéridos y hemograma. Marcadores secundarios: fosfatasa ácida total y enzima de conversión de angiotensina (ECA). Radiología ósea: la basal de serie ósea completa, las revisiones periódicas solamente en las zonas patológicas detectadas. RM ósea: incluir columna vertebral y huesos largos de extremidades proximales o distales dependiendo de la gravedad. Visceromegalias: se admite medición de volúmenes viscerales mediante TAC o ecografía (de preferencia para la repetición).

* Los controles periódicos mediante RM después del primer año pueden espaciarse a intervalos mayores según el grado de afectación ósea y la respuesta inicialmente obtenida.

En algunos pacientes refractarios se ha observado un mayor catabolismo de la enzima infundida, pudiendo desaparecer esta refractariedad al aumentar la frecuencia de las infusiones (47).

La principal ventaja que ofrece el esquema de DA/BF es la de garantizar una buena respuesta desde el principio, con el inconveniente del coste más elevado. Por el contrario, el de DB/AF tiene la ventaja de señalar a los pacientes más sensibles al tratamiento con el subsiguiente ahorro, pero su mayor inconveniente es la incomodidad de depender de la administración de un fármaco intravenoso tres veces por semana. Dicho inconveniente se ha intentado solventar en parte mediante el tratamiento domiciliario, seguro y bien tolerado (67).

Todo ello nos lleva a la pregunta crucial, ¿cómo iniciar el tratamiento de un paciente sintomático o con afectación ósea? La elección del régimen de dosis depende, como en otras entidades, del estado clínico del paciente, e individualizar tanto la indicación como el esquema escogido en función de las características específicas en cada caso. Si no existe afectación ósea importante y la clínica es poco llamativa, ambos regímenes son aceptables; por el contrario, en pacientes con clínica grave con afectación ósea extensa o grave debería comenzarse con un esquema de dosis altas. En todos los casos la evolución debe seguirse de forma rigurosa, estableciendo los controles clínicos, biológicos y radiográficos pertinentes (cuadro III).

Sería de gran interés para la monitorización terapéutica poder disponer de marcadores sencillos, reproducibles y discriminativos que se correlacionan con

la respuesta al TES. Hasta la fecha, el mejor candidato es la determinación de la actividad de la enzima quitotriosidasa (QT), cuya actividad está extraordinariamente elevada en la EG sintomática no tratada (68). El TES produce un llamativo descenso de la actividad, descenso que corre paralelo en líneas generales con la mejoría de la enfermedad, produciéndose un aumento de QT al suspender el TES, o cuando se reduce la dosis del enzima. Así pues, aunque no todos los autores coinciden en este punto (70) probablemente los niveles de QT tienen una significación pronóstica (53, 69), asumiéndose una buena progresión de la EG cuando se reducen o estabilizan y un empeoramiento cuando tienden a aumentar.

Una vez establecida la indicación, iniciado el tratamiento y obtenida la respuesta clínica, puede plantearse una reducción progresiva de las dosis que se estuvieran administrando. No obstante, éste es un aspecto en el que no hay orientaciones concretas, por lo que debe realizarse lentamente y manteniendo en todo momento una estrecha vigilancia sobre los pacientes (71). Los factores que deben tenerse en cuenta a la hora de proceder a una modificación del esquema de tratamiento son, por un lado, la gravedad inicial del cuadro clínico y la dosis (cantidad y frecuencia de administración) de enzima empleada. En cualquier circunstancia debe alcanzarse primero la normalidad de los parámetros clínicos y analíticos y mantenerla durante 6 meses como requisito previo al inicio del descenso. A partir de este momento en los esquemas de DA/BF podría reducirse la dosis un 50 % cada 6 meses hasta un mínimo de 15 U/Kg/2 semanas. Es posible que en algunos pacientes pueda plantearse algún pequeño descenso adicional. Tampoco hay experiencia sobre la respuesta sostenida al distanciamiento de las dosis, es decir, su administración cada 3 semanas (71). En nuestro grupo hemos seguido a 4 pacientes a los que se distanció la administración de la enzima a intervalos de 3 semanas, una vez conseguida y mantenida una buena respuesta previa al TES. Después de un periodo de tiempo variable todos debieron ser puestos de nuevo en administración quincenal por recurrencia de algunas de las manifestaciones de EG (1 paciente anemia, 1 hepatomegalia, 1 esplenomegalia y 1 dolor óseo con nuevos infiltrados en la medula ósea vertebral) (72).

Por tanto el distanciamiento de las infusiones del TES no sea generalizable en la EG. Otros autores han comunicado recurrencias frecuentes de la enfermedad tras la supresión del TES (73-75).

En conclusión, el tratamiento sustitutivo debe emplearse en los casos sintomáticos y en la afectación ósea (incluso asintomática). La administración del TES debe comenzar tan pronto se ha establecido el diagnóstico enzimático. El esquema de administración puede ser de AD/BF 60 U/Kg/2 semanas) o de BD/AF (15 U/Kg 3 veces por semana), pero recordando que la primera debe preferirse en los casos más graves. La dosis debe mantenerse durante un tiempo prolongado, pudiéndose plantear, aunque con mucho cuidado, una reducción paulatina tenien-

do siempre en cuenta la sintomatología y los parámetros biológicos. Por último, es posible que los niveles de QT puedan ser útiles en la monitorización del tratamiento.

Efectos secundarios

El tratamiento es seguro y sus efectos son escasos y leves. En la mayoría de casos se reducen a reacciones alérgicas leves y la producción de anticuerpos (IgG) anti-alglucerasa o anti-imiglucerasa con una frecuencia de 40 % y 20 % respectivamente (59). En España, la presencia de anticuerpos antialglucerasa se ha detectado en el 2,7 % (76).

Otros efectos secundarios propios de la alglucerasa obtenida de placentas, dependían de las impurezas hormonales dando lugar a fenómenos de virilización leves y teóricamente al empeoramiento del cáncer de próstata. En la actualidad con el empleo de la imiglucerasa estos efectos quedan totalmente soslayados.

Nuevas perspectivas en el tratamiento de las enfermedades lilsosomales y la EG.

Basándose en la hipótesis de que la GBA mutada, causal de la EG, conserva en algunos casos un cierto grado de actividad residual, resulta muy atractivo pensar que enlentenciendo la producción de sustrato se puede llegar a adecuar la tasa metabólica con la actividad catabólica de la enzima (77, 78). Esta ralentización de la producción de glucocerebrósidos, y de otros lípidos complejos, puede obtenerse mediante unas moléculas sencillas constituidas por iminoalcoholes. Estas sustancias probablemente actúan además como “chaperones” o estabilizadores enzimáticos. De hecho se ha demostrado recientemente que son capaces de estabilizar la GBA y restaurar el tránsito de ésta entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi en determinados modelos celulares (79, 80). De ser esta hipótesis cierta, estas moléculas tendrían un doble efecto terapéutico en la EG, por un lado retardarían la producción de substrato al inhibir a la ceramida-glucosiltransferasa y, por otra parte incrementarían la estabilidad de la enzima, su correcto procesamiento a través del aparato de Golgi hasta los lisosomas, produciendo en definitiva un incremento de su acción catalítica.

En el año 2000 se publicaron los primeros resultados de la administración de uno de estos compuestos, la N-butildeoxinojirimicina (OGT 918, en un grupo de pacientes con EG tipo 1 (Cox Lancet 2000). En este estudio preliminar, abierto y con un año de seguimiento se analizó la respuesta de 28 adultos que no recibían TES. El fármaco se administraba por vía oral a dosis que oscilaban entre los 100 mg diarios y los 300 mg 3 veces al día, con una dosis que se proponía como óptima de 100 mg 3 veces al día. Los resultados comunicados en términos de reducción del volumen hepático (12 %), esplénico (19 %) o de reducción de los valores de QT (16 %) fueron significativos. Sin embargo

el incremento de los recuentos hematológicos fue modesto. En este periodo de un año de seguimiento hubo 6 pacientes que no lo finalizaron (2 por efectos secundarios gastrointestinales, 1 por hipertensión pulmonar previa, 1 por efectos adversos no relacionados y los otros 2 por razones personales. Los efectos secundarios comunicados fueron frecuentes, de hecho la diarrea afectó al 79 % de los casos y en dos casos se desarrolló neuropatía periférica hacia el final del seguimiento. Un patrón muy similar ha sido comunicado por Heitner y col. más recientemente (82).

Este nuevo planteamiento terapéutico abre unas enormes expectativas al ofrecer la alternativa de un tratamiento por vía oral de la EG con un fármaco que además , posiblemente, pueda ser útil en las formas de afectación neurológica ya que se trata de moléculas sencillas que atraviesan la barrera hematoencefálica. Sin embargo los resultados publicados o comunicados hasta la fecha proceden de ensayos muy preliminares en los que se han incluido un número claramente insuficiente de pacientes. De hecho, se han comunicado efectos secundarios, hipotéticamente relacionados con el fármaco, graves, que motivaron en algún país la suspensión cautelar del fármaco. Estos efectos no han sido después atribuidos de modo fehaciente al fármaco y de hecho, en la actualidad, se encuentra comercializado en Europa.

Ciertamente estos preparados incrementan el “armamentarium” terapéutico en la EG pero su empleo clínico debe ser juicioso. Nuevos ensayos clínicos en marcha, o por desarrollar, así como el control centralizado de la evolución de aquellos pacientes tratados con esta opción ayudarán a clarificar estos aspectos.

REFERENCIAS

1. Yosipovitch Z, Kalman K. Bone crisis in Gaucher disease. An update. Isr J Med Sci 1990, 26: 593-595.
2. Cremin BJI, Davey H, Goldblatt J. Skeletal complications of type I Gaucher disease: the magnetic resonance features. Clin Radiol 1990; 41: 244-247.
3. Bell RS, Mankin HJ, Doppelt SH. Osteomyelitis in Gaucher disease. J Bone Joint Surg 1986; 68: 1380-1388.
4. Goldblatt J, Sacks S, Dall D, Beigton P. The orthopedic aspects of Gaucher disease. Clin Orthop 1978; 137: 208-214.
5. Yosipovitch Z, Herman G, Makin M. Aseptic ostemyelitis in Gaucher’s Disease. Isr J Med Sci 1965; 1: 531-536.
6. Siffert RS, Platt A. Gaucher’s disease: Orthopaedic considerations, in: Gaucher Disease: A century of delineation and research. New York: Alan r Liss 1982; 617-624.
7. Goldblatt J, Sacks S, Dall D, Beigton P. Total hip arthroplasty in Gaucher’s disease. Long term prognosis. Clin Orthop 1988; 228: 94-98.
8. Riggs BL, Melton LJ. The prevention and treatment of osteoporosis. N Engl J Med 1992; 327: 620-627.
9. Harinck HIJ, Bijvoet OLM, van der Meer JWH, Jones B, Onvlee GJ. Regression of bone lesions in Gaucher’s disease during treatment with aminohydroxypropylidene biphosphonate. Lancet 1984; 332: 513.

10. Ostlere L, Warner T, Meunier PJ et al. Treatment of type 1 Gaucher's disease affecting bone with aminohydroxypropylidene bisphosphonate (pamidronate). Q J Med 1991; 79: 503-515.
11. Bembi B, Agosti E, Bohem P, Nassimbeni G, Zanatta M, Vidoni L. Aminohydroxipropylidene-bisphosphonate in the treatment of bone lesions in a case of Gaucher's disease type 3. Act Paediatr 1994; 83: 122-124.
12. Samuel R, Katz K, Papapoulos SE, Yosipovith Z, Zavivov R, Liberman UA. Aminohydroxipropylidene-bisphosphonate (APD) treatment improves the clinical skeletal manifestations of Gaucher's disease. Pediatrics 1994; 94: 385-389.
13. Medoff AS, Bayrd ED. Gaucher's disease in 29 cases: hematologic complications and effect of splenectomy. Ann Intern med 1954; 40. 481-492.
14. Fleshner PR, Aufses AHJr, Grabowski GA, Elias R. A 27-year experience with splenectomy for Gaucher's disease. Am J Surg 1991; 161: 569-571.
15. Lester TJ, Grabowski GA, Goldblatt J, Leiderman IZ, Zaroulis CG. Immuno thrombocytopenia and Gaucher's disease. Am J Med 1984; 77: 569-571.
16. Haratz D, Many N, Raz l. Autoinmune hemolytic anemia in Gaucher's disease. Klin Wochenschr 1990, 68: 94-95.
17. Parker RL, Grewal RP, McKeown LP, Barton NW. Effect of platelet count on the DDAVP induced shortening of the bleeding time in thrombocytopenic Gaucher's patients. Am J Pediatr Hematol Oncol 1992; 14: 39-43.
18. Lee RE. The Pathology of Gaucher Disease, in: Desnick RJ, Gatt S, Grabowski GA eds. Gaucher disease: a century of delineation and research. New York: Alan R Liss 1982; 177-217.
19. Nilsson O, Grabowski GA, Ludman MD, Desnick RJ, Svennerholm L. Glycosphingolipid studies of visceral tissues and brain from type 1 Gaucher disease variants. Clin Genet 1985; 27: 443-450.
20. Rose JS, Grabowski GA, Barnett SH, Desnick Rj. Accelerated skeletal deterioration after splenectomy in Gaucher type I disease. Am J Roentgenol 1982; 139: 1202-1204.
21. Guzzetta PC, Connors RH, Fink J, Barranger JA. Operative technique and results of subtotal splenectomy for Gaucher disease. Surg Gynecol Obstet 1987, 164: 359-362.
22. Thanopoulos BD, Frimas Ca, Mantagos SP, Beratis NG. Gaucher disease: Treatment of hypersplenism with splenic embolization. Acta Paediatr Scand 1987; 76: 1003-1007.
23. Brady RO, Pentchev PG, Gal AE. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: Use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease. N Engl J Med 1974; 291: 989-993.
24. Brady RO, Pentchev PG, Gal AE. Enzyme replacement therapy for the sphingolipidoses. In Volk BD, Schneck I (eds): Current trends in sphingolipidoses and allied disorders. New York. Plenum press 1976; 523-532.
25. Furbish FS, Blair HE, Shiloach J, Pentchev PG, Brady RD. Enzyme replacement therapy in Gaucher's disease: Large-scale purification of glucocerebrosidase suitable for human administration. Proc Natl Acad Sci USA 1977; 74: 3560-3563.
26. Pentchev PG, Barranger JA, Gal AE. Incorporation of exogenous enzymes into lysosomes. A theoretical and practical means for correcting lysosomal blockage. In Walborg EF Jr (ed): Glycoproteins and glycolipids in disease process. ACS Symposium Series 80. American, Washington DC, 1978; 150-159.
27. Dale GL, Villacorte D, Beutler E. Solubilization of glucocerebrosidase from human placent and demonstration of a phospholipid requirement for it catalytic activity. Biochem Biophys Res Common 1976; 71: 1048-1053.
28. Stahl PD, Rodman JS, Miller MJ, Schlesinger PH. Evidence for receptor-mediated binding of glycoproteins, glycocongugates, and lysosomal glycosidases by alveolar macrophages. Proc Natl Acad Sci USA 1978; 75: 1399-1403.
29. Furbish FS, Steer CJ, Barranger JA, Jones EA, Brady RO. The uptake of native and desylilated glucocerebrosidase by rat hepatocytes and Kupffer cells. Biochem Biophys Res Commun 1978; 81: 1047-1053.

30. Doebber TW, Wu MS, Burgianesi RL, et al. Enhanced macrophage uptake of synthetically glycosylated human placental beta-glucocerebrosidase. J Biol Chem 1982; 257: 2193-2199.
31. Furbish FS, Steer CJ, Krett NL, Barranger JA. Uptake and distribution of placental glucocerebrosidase in rat hepatic cells and effects of sequential deglycosylation. Biochim Biophys Acta 1981; 673: 425-434.
32. Murray GJ. Lectin-specific targeting of lysosomal enzymes to reticuloendothelial cells. Methods Enzymol 1987; 149: 25-42.
33. Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 1913-1916.
34. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency Macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. N Engl J Med 1991; 324: 1464-1470.
35. Beutler E, Dale GL, Kuhl W. Enzyme replacement with red cells. N Engl J Med 1977, 296: 942.
36. Información técnica. CEREDASE (alglucerase injection) (R). Genzyme Co, Cambridge (MA). USA.
37. Duursma SA, Aerts JMFG, Belmatoug N, Cox T, Einhorm A, Esplin JA, et al. Management of Gaucher disease. Current status and future directions: a round-table discussion. Semin Hematol 1995; 32, Suppl. 1: 45-52.
38. Pastores GM, Einhorn TA. Skeletal complications of Gaucher's disease. Pathophysiology, evaluation and treatment. Semin Hematol 1995; 32, Suppl 1: 20-27.
39. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P et al. Effectiveness of enzyme replacement theray in 1028 patients with type 1 Gaucher disease atter 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. Am J Med 2002, 113: 112-119.
40. Pastores GM, Sibille AR, Grabowski GA. Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: dosage efficacy and adverse effects in thirty-three patients treated for six to twenty-four months. Blood 1993; 82: 408-416.
41. Beutler E, Kay AC, Saven A, Hibbert SR, Dekabau AS. Enzyme-replacement therapy for Gaucher's disease. N Engl J Med 1991, 325: 1809-1810.
42. Figueroa Ml, Rosenbloom BE, Kay AC, Garver P, Thurston DW, Koziol JA, et al. A less costly regimen of alglucerase to treat Gaucher's disease. N Engl J Med 1992, 327: 1632-1636.
43. Barton NW, Brady RO, Murray GJ, Argoff Ch E, Grewal RP, Kian-ti Y, et al. Enzyme Replacement therpay for Gaucher's disease. N Engl J Med 1991; 325: 1811.
44. Beutler E, Kay A, Saven A, Garrer P, Thurston D, Dawson A, et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. Blood 1991; 78: 1183-1189.
45. Pentchev PG, Brady RO, Gal AE. Replacement therpay for inherited enzyme deficiency: Sustained clearance of accumulated glucocerebrosidase in Gaucher's disease following infusion of purified glucocerebrosidase. J Mol Med 1975; 1: 73-78.
46. Beutler E. Gaucher's disease. N Engl J Med 1991, 325: 1354-1360.
47. Mistry PK, Wraight EP, Cox TM. Therapeutic delivery of protiens to macrophages: implications for treatment of Gaucher's disease. Lancet 1996; 348: 1555-1559.
48. Beutler E. Economic malpractice in treatment of Gaucher's disease. Am J Med 1994; 97: 1-2.
49. Gaucher's disease. Current issues in diagnosis and treatment. NIH Technology Assessment Panel on Gaucher's Disease. JAMA 1996, 275: 548-553.
50. Kay A, Saven A, Garver p, Thurston D, Rosenbloom BF, Beutler E. Enzyme replacement therapy in type I Gaucher disease. Trans Assoc Am Phys 1991; 104: 258-264.
51. Zimran A, Hadas-Halpern S, Zevin S, Levy-Lahad E, Abrahamov A. Low-dose high-frequency enzyme replacement therapy for very young children with severe Gaucher disease. Br J Haematol 1993; 85: 783-786.
52. Zimran A, Hadas-Halpern S, Zevin S, Levy-Lahad A, Abrahamov A. Low-dose high-frequency enzyme replacement therapy for very young children with severe Gaucher disease. Br J Haematol 1993; 85: 783-786.

53. Beutler E. Treatment regimens in Gaucher's disease. Lancet 1995; 346: 581-582.
54. Hollak CE, Aertts JM, Goudsmit R, Phoa SS, Ek M, van Weely S, et al. Lancet 1995; 345: 1474-1478.
55. Zimran A, Elstein D, Levy-Lahad E, Zevin S, Hadas-Halpern I, Bar-Ziv Y, et al. Replacement therapy with imiglucerase for type 1 Gaucher's disease. Lancet 1995, 345: 1479-1480.
56. Parker Rl, Barton N, Read E, Brady R. Hematologic improvement in a patient with Gaucher disease on long-term enzyme replacement therapy: evidence for decreased splenic sequestration and improved red blood cell survival. Am J Hematol 1991, 38: 130-137.
57. Barton N, Brady R, Dambrosia J, Doppelt S, Hill S, Holder C, et al. Dose-dependant responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase in a child with Gaucher disease. J Pediatr 1992; 120: 277-280.
58. Marodi L. Low-dose versus high-frequency regimens in Gaucher's disease. Lancet 1995; 346: 1434.
59. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, 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: 33-39.
60. Esplin JA. Clinical effects of enzyme replacement therapy for Gaucher disease: a review of various dosing regimens. Semin Hematol 1995; 32, Suppl 1: 28-32.
61. Migita M, Fukunaga Y, Yueda T, Watanabe A, Morita T, Yamamoto M. Progression of bone disease without deterioration of hematological parameters in a child with Gaucher disease during low-dose glucocerebrosidase therapy. Nippon Ika Daigaku Zasshi 1994; 61: 633-637.
62. Zaizov R, Frisch A, Cohen IJ. Lower-dose, high-frequency enzyme replacement therapy in children with type 1 Gaucher disease: Experience at the Schneider Children's Medical Center of Israel. Sem Hematol 1995; 32: Suppl 1: 39-44.
63. Rosenthal Dl, Doppelt SH, Mankin HJ, Dambrosia JM, Xavier RJ, McKusick KA, et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. Pediatrics 1995; 96 (4 pt 1): 629-637.
64. Pastores GM, Hermann G, Norton K, Desnick RJ. Resolutio of a proximal humeral defect in type-1 Gaucher disease by enzyme replacement therapy. Pediatr Radiol 1995; 25: 486-487.
65. Elstein D, Hadas-Halpern L, Itzchaki 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: 104-111.
66. Beutler E. Effect of low-dose enzyme replacement therapy on bones in Gaucher disease patietns with severe skeletal involvement. Blood Cells Mol Dis 1996; 22: 1131.
67. Zimran A, Hollak CEM, Abrahamov A, van Oers MHJ, Kelly M, Beutler E. Home treatment with intravenous enzyme replacement therapy for Gaucher disease: An international collaborative study of 33 patients. Blood 1993; 82: 1107-1109.
68. Hollak CE, van Weely S, van oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. J Clin Invest 1994, 93: 1288-1292.
69. Pocovi M. Datos no publicados.
70. Beutler E. Gaucher disease. Curr Opin Hematol 1997, 4. 19-23.
71. Brady RO, Barton NW. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: critical investigations beyond demonstration of clinical efficacy. Biochem Med Metab Biol 1994; 52: 1-9.
72. Pérez-Calvo JI, Giraldo P, Pastores G, Fernández-Galán MA, Martín-Núñez G, Pocoví M. Extended interval between enzyme therapy infusions for adult patients with Gaucher's disease type 1. J Postgrad Med 2003, 49: 127-131.
73. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Withdrawal of enzyme replacement therapy in Gaucher's disease. Br J Haematol 2000; 110: 488-492.
74. Czartoryska B, Tylki-Szymanska A, Lugowska A. Changes in serum chitotriosidase activity with cessation of replacement enzyme (cerebrosidase) administration in Gaucher disease. Clin Biochem 2000; 33: 147-149.
75. Grinzaid KA, Geller E, Hanna SL, Elsas LJ 2 nd. Cessation of enzyme replacement therapy in Gaucher disease. Genet Med 2002, 4: 427-433.

76. Pérez Calvo J, Giraldo P, Giralt M. Tratamiento con alglucerasa de la enfermedad de Gaucher tipo 1. Resultados preliminares en España. Sangre 1997; 42: 189-194.
77. Radin NS. Treatment of Gaucher disease with an enzyme inhibitor. Glycoconj J 1996; 13: 153-157.
78. Platt FM, Butters TD. Ceramide-glucosyl-transferase inhibitors: prospects for the treatment of glycosphingolipids storage diseases. Proceedings 2Nd Workshop EWGGD, Maastrich, May 1997, 95.
79. Sawkar AR, Cheng WC, Beutler E, Wong CH, Balch WE, Kelly JW. Chemical chaperones increase the cellular activity of N370S beta-glucosidase: a therapeutic strategy for Gaucher disease. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 26;99: 15428-15433.
80. Sillence DJ, Puri V, Marks DL, Butters TD, Dwek RA, Pagano RE, et al. Glucosylceramide modulates membrane traffic along the endocytic pathway. J Lipid Res 2002; 43: 1837-1845.
81. Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van Weely S, Hrebicek M et al. Nove oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substate biosynthesis. Lancet 2000, 29; 355: 1481-1485.
82. Heitner R, Elstein D, Aerts J, Weely S, Zimran A. Low-dose N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) for type I Gaucher disease.Blood Cells Mol Dis 2002, 28:127-133.

Aspectos psicológicos y calidad de vida

Repercusiones psicológicas de la enfermedad de Gaucher

A. MAGAZ LAGO

INTRODUCCIÓN

Se ha escrito mucho sobre efectos psicológicos de las enfermedades crónicas, no siempre con el acierto de facilitar la comprensión a los afectados, tanto enfermos como familiares e incluso profesionales sanitarios sino, con frecuencia, describiendo una "cruda realidad" de la que parece no haber escapatoria. En este capítulo nos proponemos facilitar una aproximación breve, concreta y precisa sobre los aspectos de este tema que pueden ayudar a las personas con la enfermedad de Gaucher y a sus familiares, a entender lo que sienten, hacen y piensan, a saber qué pueden cambiar para sufrir lo menos posible y, en definitiva, a confiar en que es viable tener una buena calidad de vida, a pesar de la enfermedad. Esto gracias a que los seres humanos tenemos el poder de regular nuestros sentimientos y por lo tanto nuestra "felicidad".

Hablaremos de las repercusiones psicológicas de la enfermedad de Gaucher, refiriéndonos a los efectos de la enfermedad y sus tratamientos, en lo que cada persona afectada piensa, hace y siente ante esta situación vital. Finalmente, propondremos algunas alternativas para lograr una calidad de vida óptima.

SENTIMIENTOS Y EMOCIONES

Los sentimientos ¿qué son?, ¿cómo aparecen? y.... ¿cómo se pueden regular?, preguntas a las que se ha dado diversas respuestas desde la psicología, la neurología, la etología, la antropología,... y que aquí contestaremos no con "la respuesta verdadera", sino con la más útil que conocemos, para saber cómo podemos aumentar y mantener sentimientos agradables de alegría, satisfacción, tranquilidad, excitación, etc..., y cómo reducir los sentimientos de tristeza, temor, preocupación,..., viviendo con la enfermedad de Gaucher.

Las personas amantes de una visión romántica del ser humano, probablemente gusten de considerar los sentimientos en el plano de lo intangible, lo incomprensible, lo incontrolable, lo metafísico; sin embargo, esto no favorece el bienestar cuando aparece una enfermedad crónica en su vida o ante otras situaciones que les desagradan o perjudican. Ante sentimientos tales como la ira, el miedo, la tristeza, no saben qué hacer y, con frecuencia, los mantienen día tras día aumentando el malestar.

Por su parte, las emociones son las percepciones que tenemos de respuestas fisiológicas de diversos sistemas, ante situaciones que vemos, oímos u olemos. Hay una emoción, por lo tanto, cuando tenemos una percepción propioceptiva, una sensación procedente del organismo, como respuesta a una percepción de una situación externa o interna. Hasta aquí fisiología pura. Lo psicológico aparece cuando añadimos los pensamientos a esas emociones, es entonces cuando les damos un nombre, a propósito, diferente en culturas distintas, o cuando pensamos sobre lo que percibimos aunque no sepamos de qué sentimiento se trata: entonces es cuando sentimos. La combinación e interacción de emociones y pensamientos constituye los sentimientos.

En el momento en que damos un nombre a una emoción, acertado o no, la convertimos en un sentimiento, con un poder tal que ese pensamiento sobre la emoción puede convertirla en un sentimiento agradable o desagradable. Esto explicaría que a algunas personas les guste la sensación de caída al vacío y a otras le aterre, la sensación puede ser parecida, pero la valoración distinta.

Los seres humanos estamos biológicamente preparados para tener emociones que nos protegen y hacen que evitemos riesgos para nuestra integridad. Sin embargo, en el entorno físico y social actual, donde muchos de los elementos naturales han sido modificados: no tenemos que cuidarnos de otros predadores, hay ascensores que nos elevan con un riesgo ínfimo de caer, aviones que nos alejan del suelo, trenes de alta velocidad, alimentos cuyos componentes no podemos identificar,... muchas de las emociones que aparecen no son protectoras sino todo lo contrario.

Las repercusiones psicológicas de la enfermedad de Gaucher incluyen las emociones que aparecen ante la percepción de un daño físico, ante las limitaciones físicas, ante las experiencias de frustración, los pensamientos y valores sobre la enfermedad, y los comportamientos que, como resultado de todo lo anterior, mantienen las personas afectadas. Estas repercusiones son absolutamente individuales y pueden comprometer o favorecer una buena calidad de vida. Afortunadamente, dependen de las habilidades de cada persona, no de la enfermedad en sí misma.

Así podemos reducir el dolor percibido, disfrutar de las posibilidades físicas, cambiar unos objetivos inalcanzables por otros viables, pensar en la enfermedad como una oportunidad y no como una desgracia, en definitiva, disfrutar con lo que tenemos y sufrir por lo que no tenemos. Este modo de pensar no es más verdad que el contrrio, sólo nos hace más felices.

VALORES SOBRE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Los valores están constituidos por el conjunto de criterios personales según los cuales consideramos deseable o indeseable un determinado suceso, configu-

rándose dichos valores como resultado de los modelos externos de padres, profesores, iguales, y de nuestras propias experiencias. Son por lo tanto nuestros valores los que predisponen hacia unos pensamientos que favorecen emociones agradables o desagradables.

La valoración más generalizada sobre cualquier enfermedad es que es inde-seable, desagradable y, si se trata de una enfermedad crónica, es una desgracia. Una y otra vez repetimos que la salud es lo más importante en esta vida; sin embargo, esto ¿es así?, ¿es útil esta valoración?, ¿puede considerarse la enfermedad de otro modo?. En un momento en que los avances de la medicina nos permiten vivir con múltiples enfermedades crónicas que hace algunos años nos llevarían a una muerte inevitable esta valoración ha quedado obsoleta, ya no es útil. Del mismo modo que mantenemos emociones ancestrales, también mantenemos valores que en otras épocas eran muy beneficiosos ya que favorecían hábitos de comportamiento saludables. No obstante, los valores se pueden cambiar; para ello hay que admitir este hecho, conocer valores alternativos y practicarlos, no sólo de un modo teórico sino comportándonos de acuerdo con ellos. Así, considerar que la enfermedad es indeseable, favorece el mantenimiento de hábitos saludables, sin embargo pensar que una enfermedad crónica es una desgracia, quizá una de las mayores desgracias que nos pueden suceder en la vida, favorece la infelicidad y los problemas psicológicos.

La alternativa que proponemos es considerar la enfermedad de Gaucher como una condición más de nuestra naturaleza. Todas las personas somos diferentes: tenemos características distintas, unas que constituyen factores protectores del bienestar y otras que lo comprometen, constituyendo la combinación de todas ellas el conjunto de posibilidades y limitaciones para vivir “felices”. Sin duda, una enfermedad crónica implica riesgos para el bienestar diario, sin embargo, cada persona puede neutralizarlos con otras condiciones personales que pueden ser fuentes de placer y bienestar: habilidades, gustos, sentimientos, cualidades...

EVITANDO “LAS TRAMPAS” DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Con todo lo dicho llegamos a una conclusión: se puede vivir bien con la enfermedad de Gaucher... si no caemos en sus trampas, para lo cual hay que en primer lugar, conocerlas y en segundo lugar saber cómo evitarlas.

Denominamos trampas a todos aquellos hechos que pueden provocarnos emociones desagradables que, para sufrirlas lo menos posible, hemos de regular y transformar en sentimientos agradables. En el caso de la enfermedad de Gaucher hay algunos factores que pueden comprometer el bienestar: los síntomas, la incertidumbre respecto al futuro, la medicación, las exploraciones médicas y los riesgos para los hijos biológicos, fundamentalmente. En cualquier caso, todos estos factores implican limitaciones inevitables que dificultan una calidad de vida óptima, pero que no la impiden.

Existen limitaciones sólo cuando creemos que necesitamos algo que no tenemos capacidad para conseguir, por lo tanto, no lo necesitemos y así eliminamos la limitación. No es un juego de palabras; las personas podemos decidir si deseamos o necesitamos la mayoría de las cosas. Hace años se hablaba de la pirámide de necesidades de Maslow. Decía que tenemos necesidades primarias, secundarias, terciarias... Cuando hemos logrado satisfacer las primarias aparecen las secundarias, satisfechas aparecen las terciarias y así según él, nos pasamos la mayor parte de nuestra vida necesitando. Así, algunos psicólogos afirman que conseguimos progresar gracias a esta pirámide de necesidades que no nos permite conformarnos con lo que conseguimos en cada momento, tanto en el ámbito material como afectivo y social. Tal vez estén en lo cierto, pero no deja de ser un modo de entender el comportamiento humano, basado en la insatisfacción permanente. Una explicación distinta es la que destaca la libertad del ser humano y, por lo tanto, las diferencias individuales y la posibilidad de reducir las necesidades, manteniendo los deseos como motores de nuestra vida. Según este punto de vista, existen necesidades básicas para los seres humanos: comida, aire, un ambiente físico con unas condiciones determinadas, una constitución neurológica que nos permita razonar, afecto, seguridad y pocas más. Sin embargo, cada día manifestamos que necesitamos otras muchas cosas: el coche, un paseo, vacaciones, pantalones,... Todo esto constituyen lo que denominamos deseos: deseamos cosas, actividades, relaciones sociales, para lograr algo que nos resulta gratificante o agradable. La gran diferencia entre las necesidades y los deseos es que cuando consideramos que tenemos una necesidad no nos damos la opción de prescindir de aquello que creemos necesitar, y todo va bien si lo conseguimos pero ¿qué sucede si tenemos una limitación física que nos lo impide?, entonces el malestar puede ser inmenso. De hecho, la mayoría de las personas con enfermedades crónicas sufren no por el dolor, ante el que el sufrimiento es inevitable, sino por los múltiples síntomas, indicadores de la presencia de la enfermedad y avisadores de los riesgos futuros de limitaciones impuestas por la enfermedad. Sin ninguna duda el cansancio, las fracturas óseas y sus consecuencias: bajo rendimiento, limitaciones en las actividades, hospitalizaciones,... implican impedimentos para lograr muchas cosas pero ¿no es posible desear otras?, Si no puedo conseguir algo, si no puedo volar ¿para qué deseo volar? Los deseos pueden aparecer de modo espontáneo, sin que los busquemos, por nuestras experiencias, por lo que vemos a nuestro alrededor o, simplemente, por nuestros gustos; sin embargo, podemos alimentarlos o reducirlos, a través del pensamiento y la acción. Podemos repetirnos una y otra vez que desearíamos, por ejemplo, trabajar más rápido para hacer más tareas cada día pero no podemos, y de este modo mantenemos el deseo y la frustración por no conseguirlo, sintiendo ira de modo inevitable. Porque todos los seres humanos ante la frustración reaccionan con ira, más o menos, pero siempre con ira, y después aparecen la tristeza, la baja autoestima,

la desesperanza, la depresión, los conflictos sociales,... De este modo se sufre y mucho. Como alternativa proponemos hacer aquello que cada uno pueda dedicando el esfuerzo que esté dispuesto a dedicar; siempre buscando consecuencias agradables y el disfrute diario.

Todas las personas adultas tenemos teorías para explicar nuestro comportamiento y nuestros sentimientos. Para vivir bien con la enfermedad de Gaucher proponemos cambiar la teoría de las necesidades por la de los deseos. Las limitaciones no desaparecerán pero cada día aprovecharemos todas las capacidades que tenemos, desearemos lo que logramos y conseguiremos lo que podemos, evitando la frustración y todos los problemas psicológicos que puede desencadenar.

La enfermedad de Gaucher, como tantas otras enfermedades y "desgracias" que suceden en nuestra vida, puede constituir una "desgracia" o una oportunidad para aprender a vivir como seres libres, para emplear nuestra capacidad de esfuerzo en lograr el bienestar, para aprovechar cada fuente de placer que tenemos a nuestro alcance, para esquivar las trampas y salir de aquellas en las que caemos. Sólo cuando sentimos un dolor muy intenso no podemos utilizar estrategias para disfrutar y por lo tanto "vivir bien", afortunadamente los tratamientos para el dolor hacen que esta situación sea muy poco frecuente en nuestro entorno. Tampoco podemos eliminar las emociones y sentimientos desagradables y, de hecho, esto no sería beneficioso ya que perderíamos su función adaptativa: la tristeza nos ayuda a parar, la ira a defendernos, el miedo a evitar riesgos.

Por lo tanto, mantengamos únicamente las emociones desagradables que no podemos evitar y esforcémonos por aumentar los sentimientos agradables. Proponemos un esfuerzo diario para evitar dejarnos llevar por la corriente de la "enfermedad". Muchas personas con enfermedades crónicas han constituido modelos de bienestar de los que otras "sanas" hemos aprendido.

La salud no da la felicidad, ni la enfermedad la infelicidad, cada persona puede escribir su día a día llegando a una obra en la que cada capítulo tenga un final feliz: disfrutemos de lo que somos, aprovechando cada oportunidad, con y sin Gaucher.

REFERENCIAS

1. Epícteto. El arte de vivir; manual de vida. Norma, Bogotá, 1997
2. Avia, M.D. y Vázquez, C. Optimismo inteligente. Alianza Editorial. Madrid, 1998
3. Carnage, D. Cómo suprimir las preocupaciones y disfrutar de la vida. Edhasa. Barcelona, 1986
4. García, E.M. y Magaz, A. Ratones, dragones y seres humanos auténticos. COHS, Consultores en Ciencias Humanas, Bilbao, 1998.

Impacto de la enfermedad de Gaucher en la calidad de vida relacionada con la salud

P. GIRALDO, V. SOLANO, D. RUBIO-FÉLIX

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad multiorgánica que se caracteriza por un variado polimorfismo en las manifestaciones clínicas y en su intensidad. Contrasta la gravedad de la enfermedad que puede manifestarse ya en los primeros años de la vida con los casos leves cuyo diagnóstico se difiere en el tiempo realizándose en algunas ocasiones en las últimas décadas. En el 15% de los casos la enfermedad no da manifestaciones siendo diagnosticada en el curso del estudio familiar. Estas variaciones no son predecibles, los estudios que intentan correlacionar el genotipo con el fenotipo de la enfermedad fracasan en su mayoría porque no existen indicadores consistentes que puedan predecir la evolución y/o complicaciones de la enfermedad. La ausencia de estos marcadores condiciona que no puedan estratificarse grupos de pacientes según el riesgo de presentar complicaciones lo que ayudaría en la toma de decisiones terapéuticas (1).

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por la astenia/adinamia que ocurre en todos los pacientes aunque no sean conscientes de ello, y por la repercusión física que tiene el acúmulo del material glucolipídico no degradado y que es almacenado en las células del sistema mononuclear macrofágico (SMM), así todos los órganos que contienen estos elementos, pueden estar afectados. El hígado y bazo son los órganos que pueden aumentar más de tamaño, ya que contienen más cantidad de SMM. Aproximadamente un 95% de los pacientes presentan aumento del tamaño esplénico, lo que puede manifestarse como distensión abdominal, dolor por infarto esplénico. Como repercusión analítica también puede acompañarse de hiperesplenismo con citopenias cuya intensidad en ocasiones llega a comprometer la vida del paciente, siendo en no pocos casos indicación de esplenectomía, situación que se planteaba con frecuencia antes de la disponibilidad del tratamiento enzimático sustitutivo (TES). El hígado se encuentra aumentado de tamaño en alrededor del 75% de los casos; en un 50% de ellos se aprecian alteraciones en el funcionalismo y en un 10% puede aparecer hipertensión portal (1).

Otro síntoma muy frecuente en la EG son las “crisis óseas”, son cuadros de dolor intenso que aparecen en aproximadamente el 30-40% de los casos a lo largo de la evolución de la enfermedad y son consecuencia de la obstrucción de un vaso

sanguíneo en una zona del hueso lo que induce necrosis avascular e infarto, con una manifestación clínica muy aguda de dolor. En otras ocasiones la enfermedad ósea produce dolor difuso y lento, también se pueden originar deformidades en los huesos en crecimiento dando lugar a lesiones esqueléticas irreversibles que limitan notoriamente la calidad de vida del paciente. En resumen la enfermedad ósea es la complicación más temida e invalidante en la EG tipo 1.

La afectación ósea, si bien desde el punto de vista del compromiso vital, no puede ser considerada como un factor negativo, sí lo es y mucho en relación a la calidad de vida, por cuanto supone el mayor compromiso para la actividad habitual. Con la ayuda de técnicas de imagen como la resonancia magnética y la gammagrafía ósea se consigue identificar precozmente lesiones óseas, y adoptar medidas terapéuticas de forma inmediata.

Es una realidad que la aplicación del TES a los pacientes con EG tipo 1 ha supuesto una modificación en el curso clínico de la enfermedad, disminuyendo el tamaño visceral, mejorando las citopenias y los síntomas dependientes de la enfermedad ósea pero no hay que olvidar que el paciente debe mantener una dependencia en la administración del tratamiento y que éste se ha de realizar de por vida y a un coste muy elevado (ver Tratamiento enzimático sustitutivo, pág. 205).

En estos momentos, en que el gasto sanitario es cada vez más cuantioso y obliga a reflexionar sobre la mejor utilización de los recursos, al plantearnos la atención al paciente con EG tipo 1 se requiere necesariamente establecer una cuidadosa valoración clínica y de indicadores de evolutividad para determinar cuál es el momento idóneo en que un paciente debe iniciar TES, tratamiento que en España es de dispensación hospitalaria y en principio de administración IV cada dos semanas por tiempo indefinido. Al igual que ocurre en los ensayos clínicos, en las enfermedades que afectan a pocos individuos y que disponen de tratamientos de elevado coste, se plantea utilizar además de los indicadores clínicos, parámetros de fármaco-economía como el balance riesgo/beneficio y coste/efectividad antes de definir los pacientes que van a entrar en esta dinámica. Para ello se precisan indicadores que nos permitan obtener información no solamente de la situación clínico-analítica sino también de la percepción que el paciente tiene sobre su propia situación vital.

En la EG tipo 1 el impacto de la enfermedad en la calidad de vida (CV) de los pacientes es variable debido a las peculiaridades individuales de la enfermedad, es necesario aplicar un instrumento que permita cuantificar los aspectos relacionados con la función física y social, la repercusión psicológica que tiene la enfermedad sobre el individuo y el valor de la propia percepción general de bienestar (2).

En esta línea los instrumentos genéricos elaborados para cuantificar la CV permiten evaluar y determinar la carga que supone para el paciente una enfermedad crónica y como en el caso de la enfermedad de Gaucher, hereditaria. Estas

herramientas proporcionan una visión global de la situación del paciente y permiten comparar los datos con los de la población general y con otros grupos de pacientes con enfermedades agudas o crónicas.

¿QUE ES LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD?

Se puede definir como el grado de bienestar subjetivo atribuible o asociado a una combinación de factores que incluyen síntomas, estado psicológico, y actividad relacionada con la percepción individual de bienestar. La valoración de la CVRS representa en relación al tratamiento, establecer la efectividad de algunos tipos de tratamiento desde la perspectiva del paciente considerando el valor de éste sobre la mejoría psicológica comparada con otros tratamientos tradicionales.

El conocimiento de si los procedimientos preventivos, terapéuticos, curativos y paliativos son útiles para conseguir un mejor estado de salud en la población o lo que es lo mismo una medida de resultados de la inversión en salud, requiere de unos instrumentos que cuantifiquen los diferentes aspectos o ítems que nos dan información acerca de la salud funcional de los individuos.

Indicadores tradicionales del estado de salud de la población como son la prevalencia de enfermedades agudas o crónicas, limitación de la actividad y grado de discapacidad son medidas limitadas que solamente dibujan la punta del iceberg de lo que supone la enfermedad para el que la padece y para la sociedad; se requieren otros indicadores que proporcionen una dimensión más amplia del problema de salud y unas escalas que permitan comparar esa situación con otros grupos de enfermedades o con población general. En la clínica en general hay un creciente interés en utilizar este tipo de indicadores del estado funcional de salud muy útiles para obtener una dimensión del estado global de salud, detectar las discapacidades incipientes en los pacientes, monitorizar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, plantear esquemas de tratamiento de acuerdo a las preferencias del paciente y mejorar la comunicación con los pacientes. Es importante utilizar una medida funcional del estado de salud en la práctica clínica porque en general los clínicos subestimamos la discapacidad de los pacientes y porque sirve para relacionar la fisiología con la función. Se pretende además utilizar un modelo dinámico que permita estimar la evolución en el tiempo del estado de salud funcional de los pacientes (2).

MÉTODOS PARA CUANTIFICAR LA CVRS

Los instrumentos para medir CV se clasifican en genéricos, de ellos se han registrado más de 20 y específicos para cada tipo enfermedad o proceso de los que se han descrito más de 200. También en los últimos años se ha registrado un nuevo género de modelos individuales para determinar calidad de vida.

Para conocer el estado de salud de la población y ajustar los cuidados se requiere una visión realista; primero es necesario obtener un conocimiento completo de los determinantes del estado de salud que sean fiables y de confianza para poder realizar modificaciones en la vigilancia, reparto, financiación y organización de las estrategias en la planificación de la salud. Para esto se requiere diseñar, desarrollar y financiar la investigación en este campo para contrastar como la biología, medicina, sociedad, socioeconomía, estilo de vida y factores psicosociales influyen en el estado de salud de la población. En segundo lugar muchas formas de cuantificar estos aspectos se caracterizan por la falta de sensibilidad y precisión. El problema fundamental es considerar que existe una talla única para aplicarla a todos y a todas las situaciones. Sin embargo hay diferentes poblaciones y diferentes conceptos de salud que requieren diferentes grados de precisión en la valoración. Los progresos metodológicos ofrecen instrumentos cada vez mas precisos dirigidos a medir la capacidad funcional, evaluar resultado del tratamiento y monitorizar los indicadores de salud (2).

EVALUACION DE LA CALIDAD DE VIDA EN LA EG

En la mayoría de los casos, la EG es una enfermedad crónica progresiva que puede asociarse con otras alteraciones que son consecuencia de la enfermedad como defectos en factores de la coagulación, hiperesplenismo, artropatía, estos problemas inciden en la calidad de vida. Así mismo las limitaciones funcionales, el dolor crónico, pueden incidir o modificar la actividad laboral y las actividades de ocio. Al ser la EG una enfermedad genética, en algunos casos puede haber afectado a más de un miembro en la familia, impactando esto en las relaciones interfamiliares.

El impacto personal y económico de la EG en pacientes tratados y no tratados no está bien establecido. Diversos estudios realizados en estos pacientes han demostrado que en general la población adulta tiene una salud funcional por debajo de los estándares de la población general. Sin embargo la función social y la repercusión psicológica no parecen tan afectadas, probablemente por la naturaleza crónica de la enfermedad y por el soporte que reciben los pacientes con EG tanto de su familia como de la atención sanitaria. Es posible que se activen mecanismos compensadores que proporcionen a los pacientes la oportunidad de adaptarse a su situación de forma efectiva (3-6).

Antes de la introducción del TES, los pacientes recibían tratamientos paliativos en relación a las complicaciones. Analgesia, transfusiones sanguíneas, esplenectomía, prótesis articulares. Estos tratamientos producían efectos transitorios sobre la calidad de vida de los pacientes.

La utilización de la calidad de vida como indicador de respuesta al tratamiento está siendo cada vez más empleada en medicina. La valoración del beneficio

obtenido con un tratamiento es crítica en el diseño de tratamientos o medidas aplicadas a mejorar la salud general y determinar la estrategia a seguir.

Los beneficios terapéuticos pueden incluir la resolución de manifestaciones clínicas o la estabilización de la enfermedad. El resultado puede ser un incremento en la duración de la vida productiva, reducción del riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la enfermedad y mejorar la salud mental. Hasta hace pocos años solamente el alo-TMO era un tratamiento curativo aplicable a algunas enfermedades de depósito lisosomal. Con la introducción del TES para la EG se dispone de un modelo para evaluar una opción terapéutica específica y la oportunidad de observar la influencia del TES en la evolución natural de la enfermedad.

El TES, reafirma la eficacia, seguridad en revertir los síntomas y complicaciones derivadas de la EG. La mayoría de los pacientes toleran bien el TES, son escasa las reacciones adversas de tipo alérgico y muy raros los pacientes que han de suspender el tratamiento por presentar intolerancia. La eficacia está avalada por el escaso número de pacientes que ha de ser sometido a esplenectomía o prótesis de cadera desde el empleo del TES. Desde el punto de vista médico está claro que los beneficios el TES superan a los riesgos y que las respuestas obtenidas con el TES incrementan la CVRS de la mayoría de los pacientes tratados.

Para tratamientos tan específicos y extraordinariamente caros, que requieren comités de aprobación la experiencia de demostrar que el TES es eficaz, efectivo, seguro y que mejora los estándares de calidad de vida es de gran ayuda.

CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES ESPAÑOLES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER

En los últimos cinco años hemos desarrollado un programa dirigido a conocer cómo se sienten los pacientes españoles afectos de EG, cómo desarrollan sus actividades habituales y cómo están de satisfechos con su estado de salud en general.

Para ello escogimos un cuestionario genérico y que estuviera validado en España, el SF-36 (Short-Form, 36 preguntas), evaluando las escalas correspondientes a función física, rol físico, dolor, salud global, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental.

Se realizó un estudio prospectivo realizando el cuestionario en la mayoría de los casos de forma telefónica. La encuesta se realizó antes de iniciar TES y después de un año de estar en tratamiento. Los resultados se compararon con los valores publicados para la población general española de su mismo sexo y edad (7).

Se incluyeron en el estudio 69 pacientes, 33 varones y 36 mujeres. La edad media era 33,6 años (extremos 15-66). La edad media al diagnóstico era de 22,9

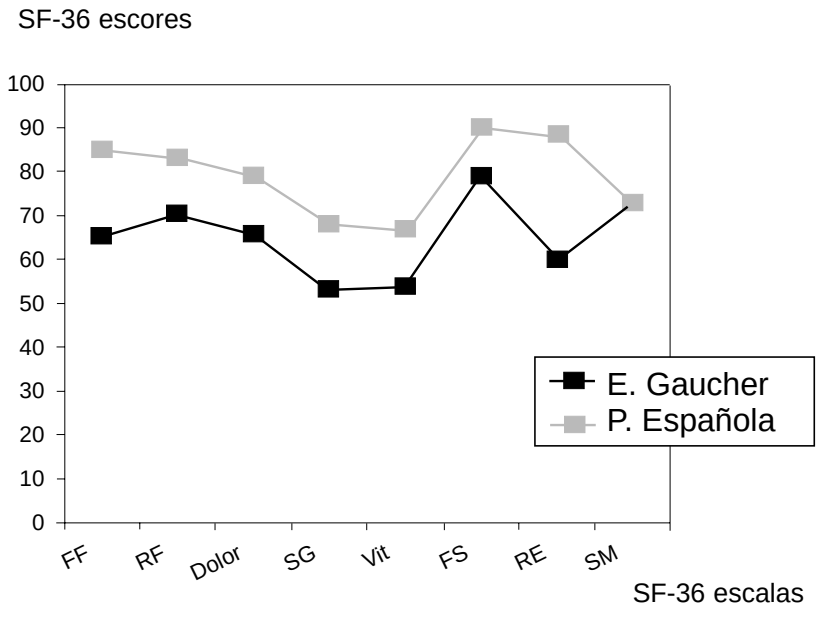


Figura 1.— Comparación de las escores obtenidos con la escala SF-36 en pacientes con enfermedad de Gaucher y población general española

CUADRO I
SF-36 ESCALAS

	Función Física FF	*Rol Físico RF*	*Dolor D*	*Salud General SG*	*Vitalidad V*	*Función Social FS*	*Rol Emocional RE*	*Salud mental SM*
EG Media	65,25	70,32	65,7	53,34	54,02	79,11	60,24	73,22
IC 95 %	63,1	60,8	57,4	50,5	48,3	75,1	55,2	70,5
	70,5	74,5	68,9	59,2	57,5	83,6	63,8	79,8
PG	84,7	83,2	79,0	68,3	66,9	90,1	88,6	73,3

PG: Media en población general española.

años (extremos). Los pacientes recibieron Imiglucerasa 30-60 U/Kg/IV cada dos semanas, 16 pacientes habían sido esplenectomizados (27,1%) y los 53 restantes tenían aumentado el tamaño esplénico en distintos grados. El tamaño hepático estaba aumentado en el 87,0% de los pacientes y la enfermedad ósea era 0 en 27 pacientes (47,3%), 1 en 11 (19,3%), 2 en 5 (8,8%) y 3 en 14 (24,5%).

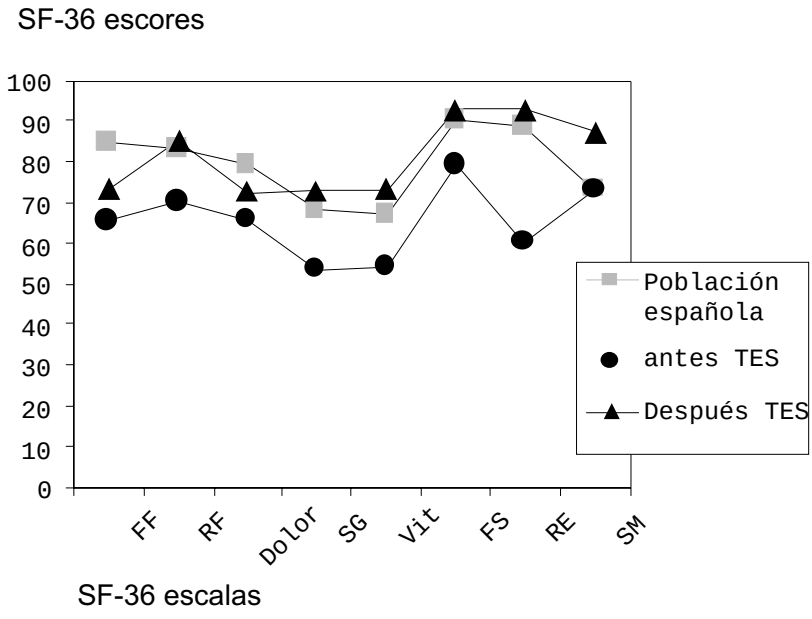


Figura 2.— Comparación de las escores obtenidos con la escala SF-36 en pacientes con enfermedad de Gaucher antes y después del TES.

Los resultados obtenidos en la aplicación de las diferentes escalas estaban por debajo de la media de los valores ajustados por sexo y edad de la población española, en lo que se refiere a actividad física y dolor. No había diferencias en la función social, rol emocional y salud mental (figura 1) (cuadro I).

Tras un año de TES, los resultados obtenidos en la aplicación del cuestionario se aproximaban bastante a los de la media de la población general española, este hecho pone en ventaja a los pacientes afectos de EG con respecto a otras enfermedades crónicas como cardiopatía crónica o enfermedad pulmonar crónica. La percepción global del estado de salud era percibida como buena en el 34,4% antes del TES y después del TES en el 91,4% (p=.001) (figura 2) (cuadro II).

Por lo que respecta a la estratificación de los resultados según la presencia o no de enfermedad ósea (cuadro III), esplenectomía previa, citopenias, genotipo N370S no se demostraron diferencias significativas excepto para la presencia de enfermedad ósea. Los pacientes con EG tipo 1 y enfermedad ósea presentaban los peores resultados en las escalas de valoración de actividad física con respecto a la población general española (8). El 24,5% de los pacientes con enfermedad ósea percibían su situación general de salud como desfavorable después del TES, debi-

CUADRO II
SF-36 ESCALAS

	Función Física FF	*Rol Físico RF*	*Dolor D*	*Salud General SG*	*Vitalidad V*	*Función Social FS*	*Rol Emocional RE*	*Salud Mental SM*
EG Antes del TES Media	65,25	70,32	65,7	53,34	54,02	79,11	60,24	73,22
Después del TES Media	84,7	83,2	79,0	68,3	66,9	90,1	88,6	73,3
Δ	+8,14	+14,90	+9,88	+19,44	+19,11	+13,77	+32,64	+14,02

CUADRO III
SF-36 ESCALAS

	Función Física FF	*Rol Físico RF*	*Dolor D*	*Salud General SG*	*Vitalidad V*	*Función Social FS*	*Rol Emocional RE*	*Salud Mental SM*
EG A ósea Media	61,93	78,54	23,48	70,08	88,38	91,92	91,92	89,39
No A ósea Media	86,42	92,82	75,0	75,86	94,25	93,97	93,97	95,47

do probablemente a la presencia de secuelas derivadas de la afectación ósea. En este grupo es necesario individualizar cada caso con el objetivo de aplicar las medidas ortopédicas correctoras oportunas (cuadro III).

El parámetro de CVRS es un indicador objetivo de respuesta al tratamiento de utilidad probada. Necesariamente debemos incorporarlo a nuestro esquema de trabajo como un parámetro muy útil en la práctica habitual.

Agradecimientos

Trabajo realizado con una ayuda a la investigación del Instituto Carlos III FIS 00/0546

REFERENCIAS

1. Cox TM Schofield JP. Gaucher disease clinical features and natural history. Baillier's Clin Haematol 1997; 10: 657-689.
2. CA McHorney. Health status assessment methods for adults. Accomplishments and future challenges. Annu Rev Public Health 1999; 20: 309-335

3. Clarke AE, Goldstein MK, Michelson D, Garber AM, Lennert LA. The effect of assessment method and respondent population on utilities elicited for Gaucher disease Qual Life Res 1997;6:169-184.
4. 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: 373-386.
5. Masek BJ, Sims KB, Bove CM, Korson MS, Short P, Norman DK. Quality of life assessment in adults with type 1 Gaucher disease. Qual Life Res 1999; 8: 263-268.
6. Pastores GM. Quality of life assessment: to measure the health-related burden of Gaucher disease and treatment outcome. Clin Perspectives 2002; 10: 16-19.
7 Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. Med Clin (Barc.) 1995; 104: 771-776.
8. Giraldo P, Solano V, Pérez-Calvo JI, Giralt M, Rubio-Félix D. Quality of life related to type 1 Gaucher disease. Spanish experience. Qual Life Res 2003 (in press).

La enfermedad de Gaucher en Iberoamérica

La enfermedad de Gaucher en Iberoamérica

M.C. AGGIO, V.V. FERNÁNDEZ

No solamente un estudio epidemiológico descriptivo, sino un simple cuadro de situación es mucho más fácil de trazar cuando se trabaja con una población bien definida y distribuida homogéneamente en un territorio relativamente reducido y accesible, y cuando las fuentes de datos son adecuadas o por lo menos de complejidad similar.

Poco de esto se da en el enorme subcontinente iberoamericano, con un territorio de casi 20 millones de kilómetros cuadrados, más de 500 millones de habitantes, densidad poblacional diversa, enormes extensiones subpobladas y parcialmente aisladas, y diferentes características étnicas en las que se mezclan las civilizaciones autóctonas precolombinas, la poderosa corriente colonizadora ibérica (española y lusitana), y el influjo inmigratorio posterior procedente de casi todo el planeta.

A pesar de eso, la enfermedad de Gaucher (EG), con su básicamente simple secuencia fisiopatológica (un gen, una enzima, un mecanismo, un cuadro clínico) invita a realizar el esfuerzo de recopilación de los datos disponibles, con el objeto de recabar un perfil de situación inicial que sirva de base para el futuro, y ello no solamente por sus connotaciones médicas y sanitarias sino también por los antecedentes histórico y antropológico.

Para confeccionar esta reseña hemos solicitado colaboración y datos de los principales centros de diagnóstico y tratamiento, las asociaciones de enfermos que funcionan en varios países, y el International Collaborative Gaucher Group (ICGG). Si bien incompleta, la información obtenida alcanza, entendemos, para esbozar un panorama general.

IBEROAMERICA

Iberoamérica forma parte del continente americano y se extiende desde el río Grande (frontera entre México y los Estados Unidos) hasta el cabo de Hornos, incluyendo la mayor parte de las islas localizadas en el mar de las Antillas.

Su geografía se identifica con un extenso subcontinente interpuesto entre los océanos Pacífico y Atlántico, a manera de una curvada columna vertebral cuyo eje es la cordillera de los Andes en occidente y relieve en declive hacia el oriente en forma de amplias mesetas y llanuras. Estas variadas geoformas y su dimensión latitudinal influyen para que se presenten acentuadas variaciones climáticas.

Iberoamérica está compuesta por diecinueve repúblicas soberanas que varían entre sí en tamaño, población y desarrollo económico y social. Otorga unidad al conjunto la base lingüística, adoptada después de la conquista ibérica.

Existen en este territorio tres grupos étnicos predominantes. En términos cronológicos:

Los habitantes primitivos (indios), cuyo grupo más numeroso es el andino, habitando los valles y laderas de los Andes desde México a la Argentina. En la América Caribeña la sangre india es fuerte, aunque se ha producido gran mestizaje. México es una nación mestiza, pero existen aun bolsones de indios que han conservado sus costumbres e idioma, y en el Amazonas brasileño subsisten grupos primigenios.

La población negra conforma otro grupo importante en la composición étnica iberoamericana. Traída en calidad de esclava para las plantaciones tropicales, se asentó en las zonas más templadas. Brasil, las islas del Caribe, la costa oriental de América Central y el norte de América del Sur mantienen aún importantes concentraciones.

Por último, se incorporaron los descendientes de europeos, incluyendo a los primeros contingentes de conquistadores y colonizadores ibéricos y luego los que fueron llegando en distintas oleadas migratorias a partir de fines del siglo XIX.

Se habla español y portugués, y la cultura es esencialmente ibérica. Pese a la influencia de la llamada globalización, persisten en la región importantes diferencias étnicas, culturales y económicas que explican, al menos en parte, el heterogéneo panorama sanitario que también influye en la EG.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En este subcontinente, al igual que en otros lugares, la EG se limitó durante muchos años a ser una rareza clínica, decepcionante y problemática por su curso inexorable y la imposibilidad de ofrecer tratamientos efectivos fuera de la simple paliación. Las publicaciones iberoamericanas relacionadas con la EG anteriores a 1990 son muy escasas, poco difundidas, y se limitan a comunicaciones de uno o pocos casos con criterio puramente descriptivo.

El advenimiento de la terapia de reemplazo enzimático suscitó interés en los servicios médicos que tenían contacto con estos enfermos, básicamente los centros de diagnóstico bioquímico y genético y los servicios de hematología, pediatría y clínica médica.

El primer caso de EG tipo 1 tratado mediante reemplazo enzimático en la región data de 1990 (1), y a partir de ese momento se inició en Argentina, y luego en otros países, un diagnóstico más cuidadoso de los casos y, cuando fue posible, se proveyó la terapia específica disponible.

Se organizaron cursos, conferencias y simposios sobre le EG en varias reuniones y congresos nacionales, en especial de hematología y genética, en Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Chile, Ecuador, México, Paraguay y Venezuela, y varios simposios latinoamericanos dedicados a la EG, bien exclusivamente o bien dentro del contexto de las enfermedades lisosomales (Caracas 1994, Río de Janeiro 1997, San Pablo 1998, Buenos Aires 1999, Río de Janeiro 2000, Cartagena 2001, Veracruz 2002).

En 1994, durante el simposio de Caracas, se constituyó el Grupo Latinoamericano de Diagnóstico y Tratamiento de la EG, con la representación de 8 países.

CENTROS DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

Hay centros de diagnóstico especializados, que generalmente abarcan gran parte del espectro de las enfermedades metabólicas hereditarias, en Argentina, Brasil, Cuba, Chile, Colombia, México, Uruguay y Venezuela. En la mayoría de ellos se cuenta con tecnología adecuada para el diagnóstico bioquímico de la EG (dosificación de beta glucocerebrosidasa ácida) y genético (generalmente por detección de las cuatro o cinco mutaciones más frecuentes), y el seguimiento (quitotriosidasa).

No existen servicios especializados dedicados exclusivamente a la EG, pero la mayoría de los grandes hospitales, y especialmente los pediátricos, atienden grupos relativamente importantes de enfermos.

En el tipo 1 de la EG, es claro que el principal motivo de consulta, y por consiguiente la clave inicial para la sospecha diagnóstica, es la visceromegalia y especialmente la esplenomegalia. Por eso no resulta extraño que la mayor parte de los médicos tratantes sean hematólogos generales, hematólogos pediatras y genetistas, si bien muchas veces, y debido a la dispersión geográfica y a la desigual distribución de los recursos, clínicos y pediatras generales también se ocupan de estos casos.

PANORAMA DEMOGRAFICO

Tomando como base la cifra de un caso cada 150000 habitantes para una población multiétnica (2), se supone que Iberoamérica debería albergar unos 3000 casos de EG.

El cuadro I detalla algunos datos demográficos correspondientes a los países de los cuales se pudo obtener alguna información (3 - 6). En todos los casos, el diagnóstico fue establecido por determinación de la actividad de beta-glucosidasa ácida (condición necesaria y suficiente) y en porcentajes variables se dispone de estudios genéticos.

Los datos son obviamente incompletos, no solamente por la escasez de medios de diagnóstico y el desconocimiento de las características de la enfermedad, sino posiblemente también por la escasa repercusión clínica de las formas

CUADRO I
DEMOGRAFÍA BÁSICA DE LA EG EN IBEROAMÉRICA

País	*Mill. de hab. (7)*	*Nº casos*	*Nº Tipo 1*	*Relación V/M*	*Edad promedio al diagnóstico (años)*	*Nº en terapia **
Argentina	37,4	176	174	0,79	22,2	152
Bolivia	8,5	5	5	0,51	27,3	1
Brasil	174,4	322	n/e	0,50	16,0	263
Chile	15,2	10	10	0,20	15,8	4
Colombia	11,3	22	21	1,08	n/e	n/e
Ecuador	13,1	2	2	n/e	n/e	n/e
México	101,8	38	34	0,8	7,0	27
Paraguay	6,0	24	23	1,4	16,4	3
Uruguay	3,1	3	3	2,0	35,0	1
Venezuela	23,9	20	19	n/e	22,0	4

Hay casos en Costa Rica, Cuba, Guatemala, Perú, Arruba y Curazao. n/e: no especificado.
* Indica que han iniciado tratamiento, sin especificar continuidad.

leves. El subdiagnóstico es seguramente mucho más evidente para las formas neuropáticas, en especial el tipo 1 que permite una sobrevida muy corta, y en las zonas con poco desarrollo desde el punto de vista sanitario.

En la mayoría de los países, la distribución racial registra con bastante exactitud la composición étnica de la población, con importantes componentes de población indígena y mestiza.

GENETICA

El aspecto genético de la EG en Iberoamérica ofrece, como ya se comentó más arriba, interesantes connotaciones antropológicas e históricas, puesto que muchos países tienen mezclas étnicas inéditas.

Se han comunicado algunas mutaciones no identificadas previamente: I161S, G265D y F411I en Argentina (8) y 579T y D380H en Colombia (4), y en por lo menos tres países (Argentina, Colombia y Paraguay) se ha encontrado una frecuencia relativamente alta de la mutación RecNcil (4,8) (cuadro II).

TRATAMIENTO

Posiblemente Argentina lideró la etapa actual al tratar con reemplazo enzimático uno de los primeros casos fuera de los Estados Unidos (1), y a partir de ese momento se fueron incorporando enfermos en casi todos los países latinoamericanos, si bien no parecen existir pautas oficiales de tratamiento y el porcentaje de los favorecidos varía, lógicamente, de acuerdo a las leyes y a la situación económica (cuadro I).

CUADRO II
FRECUENCIA DE ALGUNOS GENES EN LA EG TIPO 1 EN IBOERAMÉRICA

País	*Nº Alelos*	*% RecNciL*	*% N370S*	*%L444P*	*% 84GG*
Argentina	118	11	43	17	3
Paraguay	6	16,6	33,3	33,3	0
Chile	8	0	62,5	12,5	0
Colombia (7)	44	34,1	38,6	4,5	0
Brasil (3)*	66	n/e	36,3	27,2	12,1
Uruguay	6	0	66,6	16,6	0
Venezuela	6	0	50,0	16,6	0

Hay casos en Costa Rica, Guatemala, Aruba y Curazao. n/e: no especificado.
* Los datos corresponden solamente a pacientes en tratamiento.

CUADRO III
PARTICIPACIÓN IBEROAMERICANA EN EL ICGC

País	*Nº de médicos*	*Nº de casos*
Argentina	38	84
Bolivia	1	2
Brasil	21	158
Chile	1	1
Colombia	13	29
Ecuador	1	1
Paraguay	1	5
Uruguay	1	1
Total	77	281

PRESENCIA IBEROAMERICANA EN EL ICGG

La mayoría de los centros de diagnóstico dispone de datos sobre los pacientes y sus familiares, pero hemos obtenido muy escasos datos oficiales y no parece haberse constituido en los países iberoamericanos centros nacionales que recopilen y coordinen información respecto de la EG.

De acuerdo a los datos proporcionados por el ICGG a enero de 2003, Iberoamérica representa un 10% del total mundial, destacándose Argentina y Brasil con un 3% del total cada una. Se han registrado también enfermos procedentes de Ecuador, Bolivia, Paraguay y Uruguay (cuadro III).

COMENTARIOS

Aunque los datos disponibles no permiten todavía definir un perfil de la EG en Iberoamérica, pueden sacarse algunas conclusiones preliminares, las que posiblemente deberán ser revisadas y modificadas en el futuro.

Se trata de una población relativamente joven, sin predominio de un sexo en particular y distribuida homogéneamente entre las diferentes etnias que componen cada país. Se cuenta en la región con adecuados centros de diagnóstico,y si bien no hay instituciones especializadas en la EG o en las enfermedades lisosomales en general, muchos enfermos reciben tratamiento adecuado de reemplazo enzimático en servicios de hematología, pediatría y clínica médica.

Seguramente hay muchos casos no diagnosticados, en especial las formas paucisintomáticas o las neuropáticas infantiles muy graves con óbitos perinatales antes de poder formularse el diagnóstico

Se han encontrado algunas mutaciones nuevas, y es posible que aparezcan otras si se tiene en cuenta las mezclas étnicas originales que se observan en la mayoría de los países iberoamericanos. Estos hallazgos y la frecuencia relativamente alta del alelo RecNcil, que puede obedecer a un “efecto fundador”, ofrecen interés desde los puntos de vista genético y antropológico.

Agradecimientos

Los autores agradecen en forma muy especial la información y colaboración prestada por:Asociación para el estudio de las Enfermedades Lisosomales de la República Argentina, Asociacón Gaucher de Venezuela, los Dres. Derlis González (Paraguay), Berta Murieda y Aída Lemes (Uruguay), Dora Riguera Flores (Bolivia), Ricardo Pires (Brasil), Gloria Durán y Juan Francisco Cabello (Chile), Olga Maguitman (en los aspectos demográficos de Iberoamérica), el ICGG y Genzyme Corporation.

REFERENCIAS

1. Aggio MC, Fernández V, Marcilese M. Terapia de reemplazo enzimático en la enfermedad de Gaucher tipo 1. Medicina (Bs As) 1994; 54: 140-144.
2. Grabowski GA. Gaucher disease. Enzymology, genetics and treatment. Adv Hum Genet 1993; 21: 377-441.
3. Machado de Paula MT, Jorge Pereira MC, Burata KBL, Costa MH, Marra VN. Vivaldi R. Gaucher patients treated at Hemorio. Gaucher Clinical Perspectives 1998; 6: 24-27.
4. Barrera LA. Actas del Simposio Latinoamericano 2001 Sobre la Enfermedad de Gaucher y Otras Enfermedades Lisosomales. Cartagena, 2001.
5. Aggio M, Fernández V, González D. Demography and profile of Gaucher disease in Argentina and Paraguay. Actas del 2nd International Symposium on Lysosomal Storage Diseases. Cannes, 2002. Resumen Nº G7, p 126.
6. Aggio MC, Fernández VV. Enzyme replacement treatment of Gaucher Disease in Argentina. Gaucher Clinical perspectives 1998 ; 6: 22-24.
7. División de Estadísticas de las Naciones Unidas. Statistical Yearbook. Naciones Unidas. New York; 2002.
8. Cormand B, Harboe TL, Gort L, Campoy C, Blanco M, Chamoles N et al. Mutation analysis of Gaucher disease patients from Argentina : high prevalence of the RecNciI mutation. Am J Med Genet 1998; 80: 343-351.

Enfermedad de Gaucher tipo 1: Características clínicas en Brasil

R. PIRES, E.A. POLESI SOBREIRA

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Gaucher es la más frecuente de las enfermedades de depósito lisoisomal y está originada por el déficit en la enzima glucocerebrosidasa ácida. Clínicamente se caracteriza por la afectación hematológica visceral, ósea y neurológica. Se han descrito cinco subtipos abarcando un espectro clínico que va desde la forma letal perinatal hasta la forma asintomática. El tipo 1 se caracteriza por hepatoesplenomegalia, pancitopenia, afectación pulmonar, afectación ósea y ausencia de compromiso neurológico. La herencia es autosómica recesiva y la incidencia está estimada en 1/850 nacimientos en población judía de origen ashkenazi(1) y 1/200.000 en población no judía (2).

El objetivo de este capítulo es describir las principales características clínicas de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 en Brasil.

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

Brasil es un país continental con un área de 8,5 millones de km^2 y aproximadamente 170 millones de habitantes, según el censo del año 2000 (3). La población es multiétnica y está compuesta por indios, blancos, negros, amarillos y mestizos. Con una distribución que refleja la mezcla ocurrida durante el asentamiento del país. Basándonos en una incidencia de 1/200.000 podemos estimar que en esta población aproximadamente 850 personas sean pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1. Desde 1991 que se dispone del tratamiento enzimático sustitutivo (TES) en Brasil, se produce un incremento en el número de diagnósticos realizados. Coelho et al (4) del Servicio de Genética Médica del Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) identificaron durante el periodo de 1982 al 2000, un total de 18.000 individuos de alto riesgo de padecer errores congénitos del metabolismo y concretamente déficit de glucocerebrosidasa ácida (GBA) en 197 pacientes. Hasta marzo de 2003 cerca de 365 pacientes con enfermedad tipo 1 habían sido identificados (5).

La población de Brasil está irregularmente distribuida y se concentra en los centros urbanos. La mayoría de los casos identificados se sitúan en las regiones sudeste y sur del país. En estas regiones se produce una mayor densidad poblacional y se encuentran los centros de referencia para el diagnóstico. De los 26

estados de la Unión se han diagnosticado pacientes con enfermedad de Gaucher en 18 estados. En el cuadro I se muestra la distribución geográfica de los pacientes en Brasil. La mayoría concentrados en la zona sudeste (63,8%) seguida de la zona sur (15,8%), nordeste (10,6%), norte (4,1%) y centro-oeste (0,8%). En el cuadro se presenta también la comparación entre densidad de población y distribución geográfica de la enfermedad de Gaucher en Brasil. Existe una buena correlación entre población y pacientes con enfermedad de Gaucher, sugiriendo que no existe influencia ambiental en relación a la distribución.

ASPECTOS GENERALES

La distribución de los pacientes con Enfermedad de Gaucher en Brasil es la siguiente 57% son mujeres y 43 % varones (cuadro II). Esta distribución no es diferente de la que se recoge en el Registro Internacional de Enfermedad de Gaucher que está formada por 52% de mujeres y 48% de varones (6).

CUADRO I
DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD
DE GAUCHER TIPO I POR REGIONES Y ESTADOS DE BRASIL

			Número de pacientes	
Región	*Población*	*Estado*	*Diagnosticados*	*En TES*
Sudeste	72.297.351	São Paulo	116	98
		Rio de Janeiro	62	55
		Minas Gerais	63	61
		Espirito Santo	06	05
Sur	25.089.783	Rio Grande do Sul	19	19
		Paraná	18	15
		Santa Catarina	08	08
Nordeste	47.693.253	Ceara	12	10
		Pernambuco	11	10
		Maranhão	07	04
		Bahia	06	06
		Alagoas	04	03
Norte	12.893.561	Amazonas	05	04
		Tocantins	02	02
		Pará	08	00
Centro-oeste	11.616.745	Mato Grosso	06	06
		Brasília (DF)	08	07
		Goiás	02	00
TOTAL	169.590.693	18 estados	365	324

CUADRO II
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES PORTADORES DE ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO I EN BRASIL

	Pacientes	*% del total*	*Gaucher Registry (6)*
	(n = 365)		
Masculino	157	43	48
Femenino	208	57	52
	(n = 275)		
Pediátrico (< 18 años)	138	50,2	66
Adulto (> 18 años)	137	49,8	44
	(n = 188)		
No esplenectomizado	138	73,4	72 (parcial+intacto)
Esplenectomía parcial	4	2,1	
Esplenectomía total	46	24,5	28

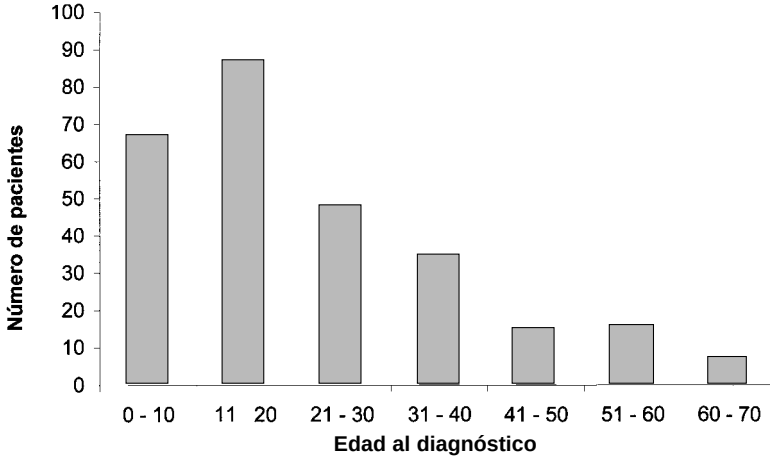


Figura 1.— Edad al diagnóstico de los pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1 en Brasil.

En 275 pacientes se dispone de la edad (cuadro II), de ellos el 49,8% son adultos (>18 años) mientras que la población pediátrica (≤ 18 años) corresponde el 50,2%. La edad al diagnóstico de los pacientes con Enfermedad de Gaucher en Brasil no difiere de la que se refiere en el Registro Internacional (figura 1), y se concentra en las décadas de 0-10 años y 11-20 años (6). La edad media al diagnóstico es de 17,8 años (5).

De los 365 pacientes identificados, 324 (89%), están en tratamiento enzimático sustitutivo (cuadro I).

El 24,5 % de los pacientes habían sido esplenectomizados, de ellos el 2,1 % de forma parcial (cuadro II), y cerca del 73,4 % tiene el bazo intacto.

GENOTIPO

En Brasil existen dos grandes centros universitarios que realizan el estudio genético de la enfermedad de Gaucher, el Servicio de Genética Médica de HCPA y el Instituto de Biociencias de la Universidad de São Paulo. En estos dos centros se estudian las mutaciones más frecuentes descritas en la literatura: N370S, L444P, L461P, IVS2+1 y 84GG. En relación al genotipo tenemos información referente a 115 pacientes (31,5%). En este grupo de individuos fueron estudiadas inicialmente las mutaciones N370S y L444P. El genotipo N370S/L444P es el más frecuente 56/115 (48,7%) de los pacientes analizados. En el Registro Internacional este genotipo se refiere en el 17% de los pacientes. El genotipo heterocigoto N370S/? se identificó en 28/115 (25,1%) porcentaje próximo al 23% de los casos del registro Internacional (6). Los genotipos N370S/N370S y L444P/? se detectaron en 8/115 (6,9%) y 7/115 (6%) respectivamente.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRETRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO

En 35 de los 87 pacientes analizados antes del TES (40%) se detectaba anemia grave (hemoglobina <10 g/dL), en 15/28 (53%) el genotipo era N370S/L444P. De esta serie 14/87 (16%) presentaban trombocitopenia grave ($<60 \times 10^9$/L); el genotipo predominante era N370S/L444P 6/13 (46%).

Las dificultades para el acceso a las técnicas de imagen (ultrasonografía, tomografía computarizada y resonancia magnética), la medida del tamaño de hígado y bazo se realizó preferentemente por medición externa en cm por debajo del reborde costal. En 66 casos evaluados al inicio del TES, la medida por debajo de reborde costal izquierdo fue de 12,8 cm correspondiente a tamaño esplénico y de 6,6 cm por debajo de reborde costal derecho para el hígado en 79 casos evaluados.

La valoración de la sintomatología ósea se realizó mediante cuestionario, de 103 pacientes que contestaron el cuestionario antes del TES, 69 (67%) referían dolor óseo en algún momento antes del tratamiento y 34/100 (34%) tenían por lo menos un episodio de crisis ósea. La mutación N370S/L444P se identificó en 19/34 pacientes (56%). Estas proporciones son compatibles con las descritas en el Registro Internacional (6).

La afectación pulmonar es considerada como localización rara de la enfermedad de Gaucher (7). En 127 pacientes analizados, se refieren 2 que presentan hipertensión pulmonar y fibrosis intersticial pulmonar (1,5%). En ambos casos el genotipo identificado era N370S/L444P. De la misma manera la infiltración renal

por células de Gaucher es muy rara, siendo su prevalencia desconocida (8). En 1/127 (0,8%) se detectó un síndrome nefrótico; el genotipo era N370S/L444P.

EFECTO DEL TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO

Con la incorporación en 1991 del TES se produce un cambio drástico en el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1. En 1992 recibió TES el primer paciente con enfermedad de Gaucher en Río de Janeiro (Brasil) (9) y desde entonces se ha llegado a un total de 324 pacientes que están en TES (cuadro I). Los dos puntos más polémicos en este país desde la aparición del TES son la dosis mínima eficaz versus el coste.

El TES es subvencionado casi en su totalidad por el gobierno de Brasil a través del Sistema Único de Salud (SUS) del Ministerio de Sanidad y la mayoría de los pacientes identificados iniciaron el TES con una dosis entre 15 y 60 U/kg infundiendo como dosis media 34,7 U/kg en la primera infusión realizada (n=155).

Las figuras 2, 3, 4 y 5 representan respectivamente la respuesta en los parámetros de concentración de hemoglobina, recuento de plaquetas, tamaño hepático y esplénico tras un periodo de 3 años en TES. Se aprecia incremento en el 22,8% en la concentración de hemoglobina y aumento en el 48,8% en el recuento de plaquetas. El hígado se redujo en el 40%, y el bazo se redujo aproximadamente en el 50%. El aumento en la concentración de hemoglobina y la reducción de las visceromegalias con el TES, está de acuerdo con los efectos obtenidos en una serie de 34 pacientes tratados en Río de Janeiro descritos por Paula et al en 1997 (10).

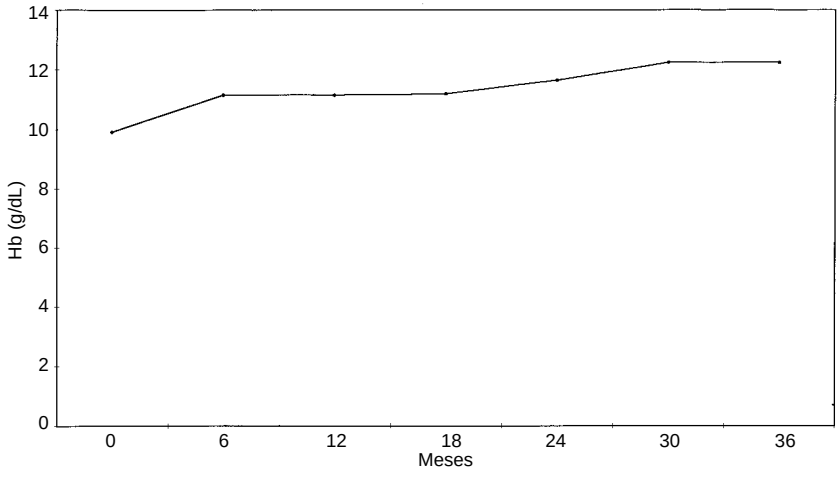


Figura 2.— Efecto del TES sobre la concentración de hemoglobina.

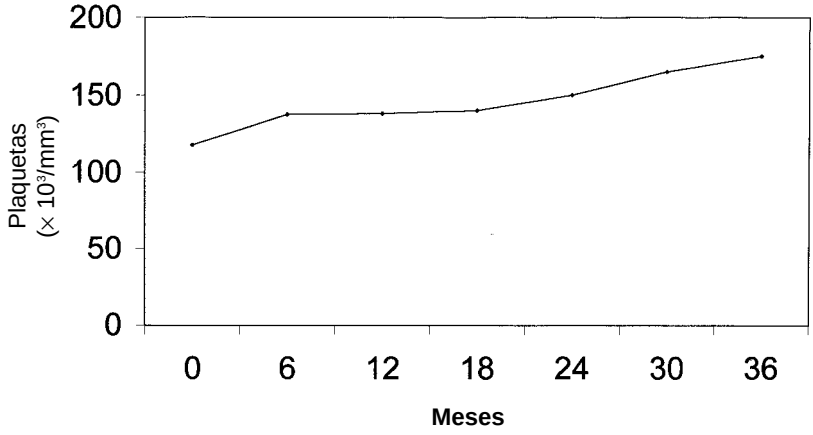


Figura 3.— Efecto del TES sobre el recuento de plaquetas.

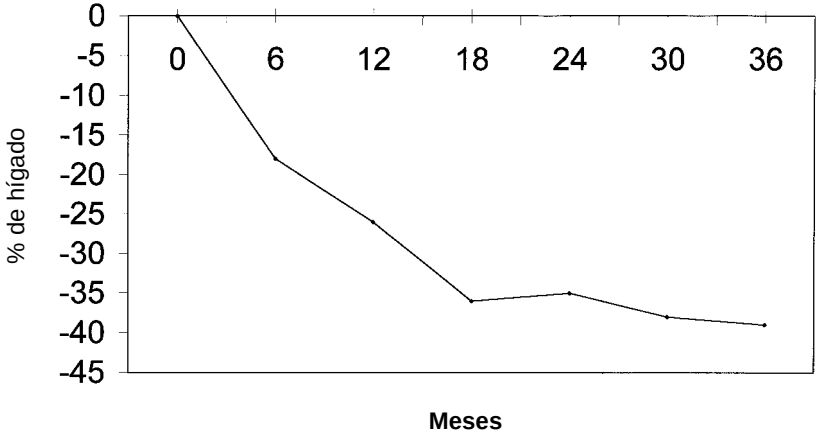


Figura 4.— Efecto del TES sobre el tamaño del hígado.

En relación a la enfermedad ósea, los pacientes en TES 45/81 (55%) presentaban dolor al inicio del tratamiento y solamente 3/32 (9%) mantenían la clínica después de 36 meses.

OTROS ASPECTOS REFERENTES A BRASIL

Desde marzo de 2001 se iniciaron las actividades del Registro Brasileño de Enfermedad de Gaucher que actualmente está coordinado por los autores vinculados al International Collaborative Gaucher Group (ICGG).

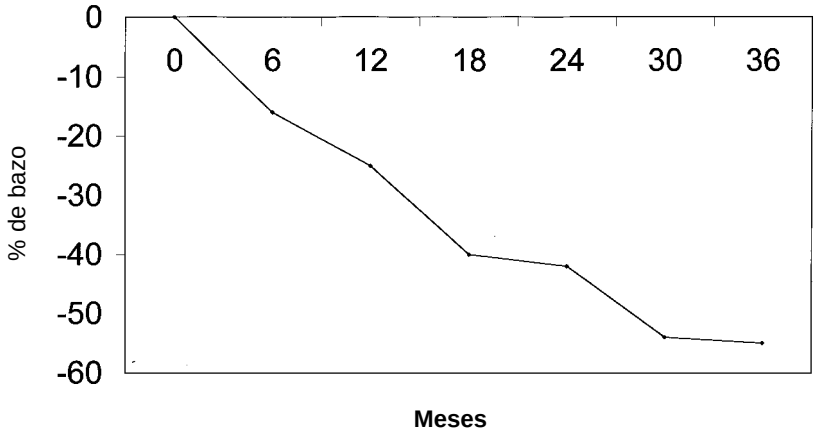


Figura 5.— Efecto del TES sobre el tamaño del bazo.

En septiembre de 2001 cerca de 13 médicos de Brasil con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la EG formaron el Grupo Brasileiro de Estudos em Gaucher e outras Doenças de Depósito Lisossômico (GBDDL) y dirigen el Consenso para establecer las directrices mínimas para el inicio de TES y el seguimiento de los pacientes brasileños(11).

En julio de 2002 el Ministerio de Sanidad, velando regularmente por optimizar la utilización de medicamentos de alto coste y complejidad, publicó en Portaria SAS/MA no 449 la reglamentación para el TES de la enfermedad de Gaucher. El documento establece un protocolo de diagnóstico, criterios de inclusión, exclusión, dosificación, monitorización y orientación a la creación de Centros de Referencia Estatales para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher. En Brasil (12).

CONCLUSIONES

Los datos recolectados de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 en Brasil de forma general no difieren de los recogidos en el International Collaborative Gaucher Group (ICGG). La inclusión de mayor número de pacientes proporcionará un Registro más detallado y ayuda necesaria para tener una idea más precisa respecto a la evolución natural de la enfermedad y del TES en esta población.

El trabajo continuado produce gran cantidad de datos y de información siendo la mejor herramienta para aclarar las cuestiones para las que aún no se ha encontrado respuesta. En este sentido es esencial mantener los programas de Registro como el Registro Brasileño de Enfermedad de Gaucher, el seguimiento de los pacientes y del TES a través del tiempo produce una mejor comprensión de la enfermedad.

AGRADECIMIENTO

Os autores agradecem aos colegas e colaboradores: Janice Coelho, Maria Luiza Pereira, Roberto Giugliani, Kristiane Michelin, Maria Teresa de Paula, Maria Cristina Jorge Pereira, Vera Ferreira, Jovino Ferreira, Roberto Rozemberg, Alberto Farias, Ana Maria Martins, Ana Martinelli, Doralice Tan, Eduardo Cansado, Gilda Porta, Ivo Pezzotti, João Bighetti, Jordana Fuzato, Marcelo Kerstenetzky, Marco Benedetti, Maria Inês Fernandes, Marilene Ribeiro, Maura Ikoma, Paula Bruniera e Tereza Cristina Bortolheiro.

REFERENCIAS

1. Beutler ER, Grabowski GA. Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS (ed.) The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th. Edition. Mac Graw-Hill. New York, 2001, pp 3635-3668.
2. Lee RE. The natural history and pathology of Gaucher's disease. Technology Assessment Conference. National Institute of Health, Bethesda Maryland, 1995; 23-25.
3. Almanaque Abril, 28a ed. Editora Abril, São Paulo, 2002.
4. Coelho JC, Burin MG, Wajner M, Vargas CR, Souza FT, Giugliani R. Selective screening of 18.000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn error of metabolism. Revista do HCPA 2001; 21: 286-29.
5. Coelho JC, Michelin K. Comunicação pessoal, 2003.
6. Charrow J, Anderson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosembloom BE, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ and Zimram. Demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher Disease. Arch Intern Med, 2000; 160:2835-2843.
7. Santamaria F, Parenti G, Guidi G, Filocamo M, Strisciuglio P, Grillo G, Farina V, Sarnelli P, Rizzolo MG, Rotondo A, Andria G. Pulmonary manifestations of Gaucher disease – an increased risk for the L444P homozygotes? Am J Respir Crit Care Med, 1998; 157: 985-989.
8. Hollak CEM. Renal involvement in type 1 Gaucher disease. Gaucher Clin Perspect, 1998; 6:14-15.
9. Vivaldi R. Comunicação pessoal, 2003.
10. de Paula MT, Pereira MC, Burata KB, Andrade MR, Oliveira AM, Gurgel S, Costa MH, Kischinhevski W, Vivaldi R. Doença de Gaucher: apresentação de 34 casos em tratamento com alglucerase no HEMORIO. Rev. IEHE, 1997; 14: 1-8.
11. Martins AM, Lobo CL, Sobreira EAP, Valadares ER, Porta G, Filho JS, Piaonovsky MAD, Kerstenetzky MS, Montoril MFP, Aranda PC, Pires RF, Mota RMV, Bortolheiro TC, de Paula MTM. Consenso Brasileiro de Gaucher. Rev Bras Hem , in press, 2003.
12. Portaria SAS/MS no. 449, de 08 de julho de 2002.

Enfermedad de Gaucher en el paciente pediátrico: La experiencia mexicana

L. CARBAJAL RODRÍGUEZ, E. VARGAS QUEVEDO

La etapa pediátrica en el paciente que cursa con algún tipo de padecimientos es de gran importancia por las características de la misma. El niño se encuentra en pleno crecimiento físico y desarrollo neurológico, ya que puede dejar en este alteraciones (dependiendo del momento en el que se presente el evento patológico) transitorias o permanentes ya sea que este sea agudo y cause poco impacto en el enfermo restableciéndose prácticamente su homeostasis o ser este crónico y evolutivo dejando de esta manera un sin número de problemas; la gran mayoría de las veces difíciles de resolver y debiendo de ser atendido este enfermo por un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud.

Esto es lo que sucede en forma específica con la enfermedad de Gaucher, la cual tiene como característica dentro de su evolución clínica la de ser crónica y evolutiva de no recibir el manejo terapéutico oportuno para algunas de sus formas de presentación.

La enfermedad de Gaucher como desorden genético lisosomal por atesoramiento más común (6.3% de la patología por organelos) (1) se hereda en forma de carácter autosómico recesivo, definida por desórdenes en los genes que codifican la producción de glucocerebrosidasa (presencia de dos alelos mutantes en el gen de esta enzima ubicado en la región q21 del cromosoma 1) que degrada a los glucoenfingolipidos mecanismo éste que no puede ser llevado a cabo; normalmente (2) ocasiona que en cada embarazo de una pareja de padres heterocigotos con la mutación del gen de la glucocerebrosidasa existan 25% de probabilidades de tener un producto con la enfermedad, 50% de no tener este niño la enfermedad como tal pero sin ser portador del gen defectuoso y 25% de no ser portador el paciente ni estar afectado; para lo cual deberán recibir el consejo o asesoria genética los padres del menor, ante la posibilidad de nuevos embarazos. No se deben de omitir otro tipo de combinaciones como en el caso en que ambos padres son portadores y entonces transmiten 25% de posibilidades al producto en gestación de que herede el gen defectuoso de cada uno de los padres y padecer la enfermedad, 50% de posibilidades de tener un hijo que herede el gen defectuoso de un padre, tener un gen normal y ser portador y 25% de tener la probabilidad de un hijo que herede dos genes normales, sin ser de esta manera portador o enfermo.

Casos aun menos habituales son aquellos en los que hay un padre portador y una madre normal en donde el niño que nazca tenga 50% de probabilidades de que herede el gen Gaucher del padre portador y ser de esta manera portador.

Hay que hacer notar que el padecimiento se puede heredar en forma autosómica dominante por pareamiento de heterocigotos (3).

Con la clonación del gen de la glucocerebrosidasa hace ya casi 20 años se han identificado en el mundo más de 150 mutaciones del gen de la glucocerebrosidasa y al menos dos en su activador saposina C siendo 4 alelos los más importantes para desencadenar la enfermedad; éstos son: la sustitución de aspargina por serina en el aminoácido 37 y de leucina por prolina en la posición 444 (N 370S) (L444P), el 8466 y el IVS2+1, debiendo recordar que éstos se han obtenido mayormente en la raza judía de origen Ashkenazi en aproximadamente el 90% de los casos, a diferencia de lo que sucede en el resto de la población donde se encuentra entre el 50 y 60%. Parecen existir otros factores genéticos y ambientales que intervienen en la expresión de la enfermedad.

El registro internacional de la enfermedad de Gaucher (grupo colaborativo 1999) (4), refiere que el 29% de esta población representó el genotipo N 370/N370S, 16% el N370S/L444P, 12% con genotipo N370/84GG.

En Estados Unidos de Norte América para el año 2000 existían entre 2000 a 2467 pacientes (47%), en Israel 2256 (16%) y en el resto del mundo 6% (5).

La enfermedad se ve más frecuente en la población Judía Ashkenazi. En ellos se presenta en uno de 400-600 personas. El riesgo de ser portador entre los individuos de esta etnia es de 1:10-20, a diferencia de lo que sucede en otros grupos étnicos donde el riesgo de ser portador es de 1 en 3500-7000, recién nacidos vivos y la frecuencia de padecer la enfermedad es de aproximadamente 1:75000 a 1:100.000. En Latinoamérica se han diagnosticado aproximadamente 500 pacientes a la fecha actual (6).

En la República Mexicana se tienen captados 43 pacientes de los cuales 19 son del género femenino y 24 del masculino; con edades comprendidas de la 6/12 a 35 años (22 son pacientes pediátricos). Del total de pacientes, 27 se encuentran bajo tratamiento médico (7), 3 pacientes son de tipo III y 24 del tipo I.

Los esfingolìpidos se encuentran formando parte de las membranas celulares; éstos se basan en esfingosina (ácido palmítico más serina), que al combinarse con un ácido graso a través del grupo amino, forman la ceramida; cuando ésta es receptor de azúcares, forma la glucosilceramida, la cual es parte del grupo de glucocerebrósidos o glucoesfingolìpidos. Este compuesto se encuentra distribuido en diversos tejidos humanos (como metabolito intermedio en la síntesis y degradación de glucoesfingolìpidos complejos del tipo de los gangliósidos o globósidos), primariamente de todas la membranas celulares (8).

La enzima que degrada a estos compuestos es la B glucosidasa ácida o N-acil esfingosil -1-0-B-D- glucosidasa, también denominada glucoceramida, beta-glucosidasa ceramida o glucocerebrosidasa (9).

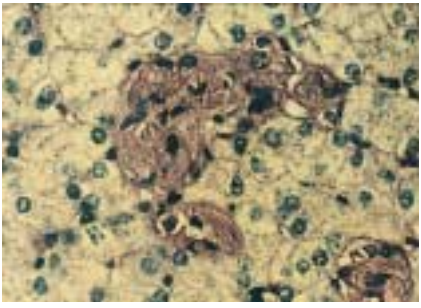


Figura 1.

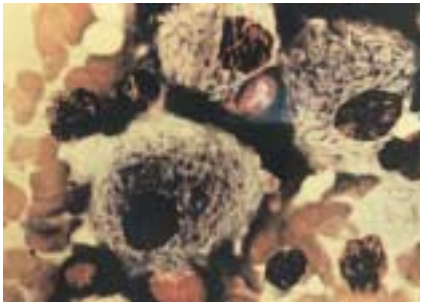


Figura 2.

Figura 3.

Figura 4.

Figura 5.

Figura 6.

Cuando esta enzima está disminuida en su actividad catalítica o no existe, los macrófagos no degradan adecuadamente estos compuestos (glucosilceramida), almacenándose en exceso en los lisosomas de las células reticuloendoteliales perivasculares y endoteliales de los vasos sanguíneos de pequeño calibre (10), este aumento se localiza en vísceras como el bazo, el hígado, también en medula ósea, huesos y sistema nervioso central principalmente (11), dando la apariencia a estas células de papel fino arrugado llamadas "células de Gaucher", las cuales se mantienen tiempo indefinido en el organismo (12, 13). Todo esto motiva que se desencadene un proceso inflamatorio mediante la acción de las interleucinas 6 y 10 y del factor de necrosis tumoral (14,15).

El hiperesplenismo es la manifestación más constante de la enfermedad, éste se encuentra entre el 90 y 100% de los casos, en promedio dos de cada tres pacientes lo presentan, (4).

La hepatomegalia puede presentarse en el 50% de los pacientes, más frecuentes en el tipo I que en los otros tipos, hay infiltración de "Células de Gaucher" en las células de Kupffer y sinusoides; pudiendo desencadenar hipertensión portal (16, 17) (figura 1).

Las alteraciones esqueléticas juegan un papel importante en estos pacientes; en promedio se afectan entre el 80 al 100% de los enfermos del tipo I sobre todo, conforme avanza la enfermedad. Estas alteraciones se caracterizan por lesiones líticas, escleróticas, osteonecrosis y colapso subcondral (18, 19, 20, 21, 22). El dato más característico para los tipos I y III son las crisis óseas que se observan del 30 al 40% de estos casos, dando como manifestación clínica artralgias. Los cambios radiológicos predominan sobre todo en los miembros inferiores donde la infiltración de la médula ósea causa remodelación tubular, dando las imágenes en Matraz de Erhlenmeyer.

El compromiso hematológico se expresa por diversos mecanismos, primordialmente por cursar con hiperesplenismo dando como consecuencia pancitopenia con plaquetopenia y sangrados secundarios; también se encuentra disminución de la eritropoyesis por infiltración de la enfermedad a la médula ósea o infarto de la misma, dando anemia (23) (figura 2).

La afección neurológica no se observa en el tipo I de la enfermedad; sin embargo pueden aparecer alteraciones neurológicas en forma secundaria como son comprensión medular debido a colapso óseo (24) o por producción de émbolos a partir de fracturas patológicas o a sangrado por trombocitopenia (25,26).

Por el contrario en los tipos II y III hay depósitos de "células de Gaucher" en el espacio perivascular de Virchow Robin de la corteza cerebral, en la sustancia blanca y con menos frecuencia sobre la gris, el tálamo y tejidos subependimarios de la médula espinal, esto representa una gran pérdida de neuronas sobre todo en el tipo II del padecimiento, en ganglios básales, el cerebelo, las amígdalas cerebelosas y el hipotálamo (26).

En menor proporción hay infiltración a la cóclea (27) y en los lóbulos occipitales del cerebelo (28), sobre todo en el tipo II.

Mención importante en el paciente pediátrico son las alteraciones en el crecimiento, causándose esto por varios factores desencadenantes, entre los que se tiene conocimiento participan, la anemia crónica, las visceromegalias y otros órganos; ocasionando con esto alteraciones importantes en el metabolismo calórico (29,39). Se ha demostrado que estos niños tienen un consumo energético hasta en un 40% mayor al normal en reposo (31), también ha sido visto que las alteraciones musculoesqueléticas dadas por fracturas patológicas e infartos óseos contribuyen para desencadenar peso y talla bajas.

La afección pulmonar cuando es observada resulta de mal pronóstico, se puede expresar como lesión intersticial, alveolar, lobar o dar datos de hipertensión pulmonar observando el síndrome hepatopulmonar (32,33).

El diagnóstico actualmente debe de basarse en la determinación de la actividad de la enzima en leucocitos de sangre periférica, de fibroblastos de la piel o de otras células nucleadas (positivo el estudio con una lectura menor o igual al 30% de la actividad enzimática normal) (34, 35, 36).

El diagnóstico prenatal se obtiene midiendo esta actividad enzimática en el líquido amniótico o en las vellosidades coriónicas (1).

Asimismo se puede hacer el diagnóstico mediante la determinación de dos alelos mutantes del gen de la enzima (37, 38).

Aun se sigue practicando biopsia de médula ósea o hepática para la búsqueda de “Células de Gaucher”; sin embargo hay que tener en mente que hay casos donde se obtienen células “pseudo Gaucher”, lo que da como consecuencia diagnósticos erróneos ya que son otras las enfermedades que se confunden con esta patología como es el caso de la leucemia mielóide crónica o aguda, la enfermedad de Hodgkin o el linfoma nodular centrocítico no Hodgkin o en otras enfermedades por atesoramiento como la enfermedad de Nieman-Pick o diversos como la talasemia o el mieloma múltiple (39).

Hay algunos otros estudios en los que también se ha apoyado el clínico para el diagnóstico del padecimiento como es la fosfatasa ácida, la cual representa la actividad lisosomal, sin embargo tampoco esto es concluyente (34); como tampoco lo es la determinación de la enzima convertidora de angiotensina II.

Manifestaciones clínicas y experiencia en el paciente pediátrico en centros de referencia de México con la enfermedad (Instituto Nacional de Pediatría).

La enfermedad se ha clasificado tradicionalmente en 3 tipos clínicos principales, aunque recientemente esta clasificación ha sufrido algunas modificaciones de las que hablaremos más tarde y que han sido estudiadas en el paciente pediátrico.

El tipo 1 o también llamado no neuronopático es la forma más común, se refiere con una presentación de 1 en 40,000 a 60,000 casos en población general,

siendo de tipo panètnico su distribución; sin embargo como mencionamos en la población judía Ashkenazi esto se ha visto en proporción de 1:4000 a 1:6000 (40,41).

La edad de aparición es muy variable pudiéndose ver desde la primera infancia hasta la edad adulta; tiene una expectativa de vida entre los 6 a los 80 años.

Como su nombre lo indica los pacientes no desarrollan afección neurológica; pero el cuadro clínico difiere entre los mismos pacientes de este tipo, pudiéndose presentar en forma asintomática (14% promedio de casos) hasta situaciones muy severas aun en individuos con el mismo genotipo; incluso entre hermanos gemelos idénticos (42).

Las manifestaciones clínicas características están dadas por hepatoesplenomegalias, anemia y lesiones óseas (figuras 3 y 4).

El tipo 2 o forma neuronopàtica aguda es rara, también tiene una distribución de tipo panétnico y afecta a 1:50,000 individuos (43). Se ve en niños pequeños con una expectancia de vida corta por presentar una sintomatología rápidamente progresiva entre 4 a 6 meses, falleciendo los pacientes antes de los 2 años de edad.

Los datos clínicos son mucho más severos que para la forma anterior; encontrando gran infiltración a vísceras con gran hepatoesplenomegalia y afección a sistema nervioso central, expresado como estrabismo bilateral, apraxia óculomotora, rigidez del cuello, opistótonos, además pueden aparecer signos bulbares, movimientos coreoatetòsicos y crisis convulsivas, sobreviniendo la muerte del niño (44).

Tipo 3 o neuronopática subaguda, suele observarse con una frecuencia de 1 en 50,000 a 100,000 recién nacidos vivos. También como los dos tipos anteriores tiene distribución panétnica. La aparición del padecimiento suele observarse antes de los 2 años de edad (con promedio de 1 a 14 años) o entre la tercera y cuarta década de la vida, con una expectativa de sobrevivencia de los 2 a los 60 años de edad. El curso de la enfermedad progresa lentamente (45).

Por tal motivo los síntomas son menos intensos que para el tipo II; se encuentran entre ellos: signos bulbares y piramidales, trismus, espasticidad generalizada, apraxia óculomotora y nistagmo optoquinético, además de convulsiones generalizadas de tipo mioclónico; en etapas más avanzadas puede aparecer demencia. (46).

Se han descrito 4 subtipos:

-Tipo 3 A con aparición en la niñez o en los adultos jóvenes, con presentación de los datos clínicos ya mencionados.

-Tipo 3 B con comienzo en la niñez y datos clínicos más agresivos.

-Tipo 3 C, descrita en población árabe, teniendo como único dato neurológico el nistagmo y oftalmoplejia supranuclear, además de calcificaciones valvulares (aórtica y mitral), opacidades corneales, esplenomegalia así como alteracio-

nes pulmonares (en la primera o segunda década de la vida), tiene un curso subagudo. Los pacientes son homocigotos para el alelo D 4 0 9 H. (47, 48).

Variante de tipo Norbottniana (suecos), con una sola mutación del gen L444P, originada de una sola familia con variaciones dentro de la misma ya que se han presentado casos tipo I; los síntomas no varían con mucho de los anteriores.

Hay una forma letal perinatal dada por alelos recombinantes con heterogeneidad fenotípicamente significativa. Las mutaciones descritas para estos casos son la S 196P, R131L, R120W y R257Q (49). El cuadro está dado por ictiosis neonatal, muy importante parecida a la de los "niños colodión" o a los casos de hidrops fetalis no inmune.

Todo esto se atribuye a lesiones en el estrato córneo de la piel, debido a incorrecta degradación de la glucosilceramida (50, 51).

CUADRO I
DATOS CLÍNICOS GASTROINTESTINALES PRESENTES EN 14 NIÑOS CON LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Datos	*Número de pacientes*	*Porcentaje*
Esplenomegalia	14	100
Hepatomegalia	14	100
Hiperesplenismo	10	71
Esplenectomía	8	57
Infartos esplénicos	2	14
Abscesos esplénicos	2	14
Infiltración apéndice cecal	2	14
Fibrosis hepática	1	7
Hipertensión portal	1	7

CUADRO II
ALTERACIONES ESQUELÉTICAS EN 14 PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER

Datos	*Número de pacientes*	*Porcentaje*
Osteonecrosis	4	29
Lesiones líticas	4	29
Osteoesclerosis	3	21
Ensanchamiento		
Metafisario	3	21
Sinovitis	2	14
Seudoartrosis	2	14
Artralgias	2	14

CUADRO III
COMPROMISO HEMATOLÓGICO EN 14 PACIENTES
CON ENFERMEDAD DE GAUCHER

Datos	*Número de pacientes*	*Porcentaje*
Anemia	14	100
Trombocitopenia	5	36
Leucopenia	4	29
Discrasias sanguíneas	3	21
Pancitopenia	1	7
Neutropenia	1	7

CUADRO IV
ALTERACIONES NEUROLÓGICAS EN 14 PACIENTES
CON ENFERMEDAD DE GAUCHER

Datos	*Número de pacientes*	*Porcentaje*
Deterioro mental progresivo	2	14
Estrabismo	2	14
Espasticidad	1	7
Crisis convulsivas	1	7

CASUISTICA

En 30 años de vida del Instituto Nacional de Pediatría en el Departamento de Medicina Interna se han estudiado 14 pacientes que han padecido la enfermedad.

En relación al sexo se vieron siete pacientes del género femenino y siete del masculino entre los seis meses y los dieciocho años de edad.

Todos estos casos fueron niños mestizos mexicanos, no se observó ascendencia judía en ellos. Se detectaron once pacientes del tipo I y 3 del tipo II, no hubo ninguno del tipo III.

En cuanto a las manifestaciones clínicas el 100% tenía hepatoesplenomegalia, 10 de ellos con hiperesplenismo, a 8 se les realizó esplenectomía, dos de ellos con infartos esplénicos (cuadro I) (figura 5).

Las alteraciones esqueléticas más sobresalientes que se encontraron fueron osteonecrosis y lesiones líticas en 4 pacientes respectivamente (cuadro II) (figura 6).

De los hallazgos hematológicos el 100% presentó anemia y en menor proporción (39%) trombocitopenia (cuadro III).

La afección neurológica se caracterizó por deterioro mental progresivo en 2 pacientes (14%) así como estrabismo en la misma proporción (cuadro IV).

Desde el punto de vista endocrinológico, 8 pacientes presentaron detención

ÍNDICE GENERAL
ÍNDICE DE MATERIAS
CUBIERTA

CUADRO V
DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Núm. Paciente linfático	*Fosfatasa Acida*	*Medula Osea*	*Biopsia Hepática*	*Biopsia Ganglio*	*Biopsia Bazo*	*Biopsia Apéndice cecal*	*Determinación de enzima*
1	(+)	(+)	(+)				
2	(+)	(+)	(+)				
3	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	
4	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)		
5	(+)		(+)		(+)		
6	(+)	(+)					
7	(+)	(+)	(+)				
8	(+)				(+)	(+)	(+)
9	(+)	(+)					(+)
10	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)		
11	(+)						
12	(+)				(+)		
13		(+)					(+)
14		(+)					
TOTAL	12	10	7	3	6	2	3
%	85%	71%	50%	21%	43%	14%	21%

del crecimiento, un paciente presentó infiltración pulmonar y otro presentó esto mismo al corazón.

El diagnóstico se realizó por médula ósea en 10 pacientes, en siete por biopsia hepática, en seis por biopsia de bazo (durante la esplenectomía), por biopsia de ganglio linfático en tres, la fosfatasa ácida resultó positiva en doce y en los tres últimos se determinó la enzima deficiente (cuadro V).

REFERENCIAS

1. Grabowsky GA. Gaucher Diease. Enzymology, genetics and treatment. En: Harris H. (ed.). Advances in human genetics. Plenum Press, 1993;pp377-441.
2. Inserti C. Gaucher disease: An overview. Seminars in Hematology 1995;32:3-9.
3. Esplin JA, Overview: Gaucher Disease. Gaucher clinical perspectives. 1994;2:1-16
4. Bleutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In Scriver CR, Beaud, Sly WS. Eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. McGraw-Hill New York 1995; 2641-2661.
5. Pastores GM, Gaucher Disease. Gene Clinics Medline Searches, 2000; 1-18
6. Simposio latinoamericano sobre enfermedades lisosomales. Veracruz, México 2002.
7. Casamayor RM. Asociación de Gaucher México. (Comunicación personal).
8. Gatt S. Enzymatic hydrolysis of sphingolipids. I. Hydrolysis and synthesis of ceramides by an enzyme from rat brain. J. Biol Chem, 1966;24:2724.
9. Mislow K. The geometry of esphingosine. Am Chem, 1953;74:155
10. Lee RE. The pathology of Gaucher disease. Prong clin Biol Res 1982;95:177-217.
11. Nilsson O, Grabowsky GA, Ludman MD, Desnick RJ, Svennerholm L. Glycoesphingolipid studies of visceral tissues and brain from type I Gaucher disease variant. Clin Genet 1985;27:443-450.
12. Falled S, Grase ME, Sibille A. Enzyme augmentation in moderate to life-threatening Gaucher disease. Pediatr Research 1992;31:496-502.
13. Mankin HJ. Indications for complications of skeletal surgery in patients with Gaucher Clinical Perspectives 1996;4:7-11.
14. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM. Proinflammatory cytokines and the pathogenesys of Gaucher disease: Increased release of interleukin-6 and interleukin-10, Chem J Med, 1990;90:1925.
15. Michelakakis H, Spanou C, Kondyli A. Plasma tumor necrosis factor –a levels in Gaucher disease. Biochem Biophys Acta 1996;1317:219-222.
16. Henderson JM, Gilinsky NH, Lee EY, Greenwood MF. Gaucher´s disease complicated by bliding esophageal varices and colonic infiltration by Gaucher Cells. Am J Gastroenterol 1991;86:346-348.
17. Carloson DE, Busuttil RW, Giudici TA, Barranger JA. Orthotopic liver transplantation in the treatment of complications of type 1 Gaucher disease. Transplantation 1990;49:1192-1194.
18. Pastores GM, Einhorn TA. Skeletal complications of Gaucher disease: pathophysiology, evaluation, and treatment. Seminars in Hematology 1995;32:20-7.
19. Silverstein MN, Kelly PJ. Osteo-articular manifestation of Gaucher´s disease. AM J Med Sci 1967;253:569-577.
20. Einhorn TA. Managing ortophaedic manifestations of Gaucher´s disease. En: Pawling NY (ed) Caduceus Medical Publishers 19933:1-14Grace MF, Grabowski GA. Human acid B-glucosidase: Glycosylation is required for catalytic activity. Biochem Biophys Res Commun 1990;168:771-777.
21. Pastores GM, Sibille AR; Gravowsky GA. Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: dosage efficacy and adverse effects in 33 patients treated for 6 to 24 months. Blood 1993;82:408-416.
22. Goldblatt J, Sacks S, Beighton P. The orthopedic aspects of Gaucher disease. Clin Orthop 1978;137:208-214.

23. Esplin JA. Clinical effects of enzyme replacement therapy of Gaucher disease: A review of various dosing regimens. Seminar in Hematology 1995;32:28-32.
24. Herman G, Wagner LD, Gendal ES, Ragland RL, Ulin RL, Spinal cord compression in type 1 Gaucher disease. Radiology 1989;170:147-148.
25. Neudorfer O, Hiladi N, Elstein D, Abrahanof A, Tureskite T Ahai E, Reches A, Bembi B, Zimram A. Ocurrence of Parkinson´s syndromes in type I Gaucher disease. Chem J Med 1996;89:691-694.
26. Adachi M, Walance BJ, Schenck L, Volk BW. Fine structure of central nervous system in early infantile Gaucher´s disease. Arch Pathol 1967;83:513.
27. Lacey DJ, Terplan K. Correlating auditory evoked and brainstem histological abnormalities in infatile Gaucher´s disease. Neurology 1984;34:539-541.
28. Conradi NG, Kalimo H, Sourander P. Reactions of vessel walls and brain parenchyma to the accumulations of Gaucher Cells in the Norrbottnians type (type 3) of Gaucher disease. Actas Neuropathol 1988;75:385-390.
29. Pastores GM, Lenz P. Growth and development in children with type 1 Gaucher disease. Gaucher Clinical Perspectives 1995;3:1-5.
30. Kingma W, Rosemberg M, Richards SM. Antibody formations in patients receiving imilglucerase and impact on safety and clinical response. Gaucher Clinical Perspectives 1988;6:8-11.
31. Barton DJ, Ludman MD, Benkov K. Resting energy expenditure in Gaucher´s disease type 1: Effect of Gaucher´s cell burden on energy requirements. Metabolism 1989;38:1238-1243.
32. Pastores GM, Miller A. Pulmonary hypertension in Gaucher disease. Lancet, 1998;352:580.
33. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. Gut, 2000;46:1-4
34. NIH Technology Assessment panel on Gaucher Disease: Gaucher disease: Current issues in diagnoses and treatment. JAMA, 1996;275:548-553
35. Carbajal RL, Burbano MG, Casamayor RM, Reynes MJ, Rodriguez HR, Barrios FR, Zarco RJ, Luna FM. Alternativas en el tratamiento de enfermedades por daño metabólico. Enfermedad de Gaucher, como modelo de terapia de reemplazo enzimático. Acta Pediatr Mex, 2002;21:86-87.
36. Carbajal RL. Lipidosis cerebral. En: Loredo AA. Edit. Medicina Interna Pediatrica. McGraw-Hill Interamericana, 1997; 359-367.
37. Aerts JMFG, Boot RG, Renkema GH. Molecular and biochemical abnormalities of Gaucher disease: Chitotriosidase, a newly identified biochemical marker. Seminars in Hematology, 1995;32:10-13.
38. Dursma SA, Aerst JMFG, Belmatou N. Management of Gaucher disease, current status and future directions. A round table discussions. Seminars in Hematology, 1995;32:45-52.
39. Alterini R, Rigacci L, Stafanacci S. Pseudo-Gaucher cells in the bone marrow of patients with centrocytic nodular non Hodkings lymphoma. Hematologica 1996;81:282-283.
40. Zimran A, Gelbart T, Westwood B, Grabowsky GA, Bautler E. High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. Am J Hum Genet 1991;49:855-889.
41. Grace MF, Grabowski GA. Human acid B-glucosidase: Glycosylation is required for catalytic activity. Biochem Biophys Res Commun 1990;168:771-777.
42. Desnick RJ. Gaucher disease: A century of delineation and understanding. Prog Clin Biol Res 1982;95:1-30.
43. Barranger JA, Rice E. An overview of Gaucher disease. (Boletin) Gaucher clinical perspectives 1993;1:1-5.
44. Conradi N, Kyllerman M, Mansson JE, Persy AK, Svennerholm L. Late-infantile Gaucher disease in a child with myoclonus and bulbar signs : neuropathological and neurochemical findings. Acta Neuropathol 1991;82:152-157.
45. Erikson A, Bembi B, Schiffman R. Neuronopathic forms of Gaucher´s disease. Baillieres Clin Haematol, 1997;10:711-723.
46. Harris CM, Taylor DS, Vellodi A. Ocular motor abnormalities in Gaucher disease. Neuropediatrics 1999;30:289-293.

47. Chabas A, Cormand B, Grinberg D, Burguera JM, Balcells S, Merino JL, Mate I, Sobrino JA, Gonzalez DR, Vilageliu L. Unusual expression of Gaucher´s disease: cardiovascular calcifications in three sibs homozygous for the D409H mutation. J Med Genet 1995;32:740-742.
48. Uyama E, Uchino M, Ida H, Eto Y, Owada M. D409H-D409H genotype in Gaucher-like disease. J Med Genet 1997;34:175.
49. Stone DL, carey WF, Christodoulou J, Silence D, Nelson P, Callahan M, Tayebi N, Sidransky E. Type II Gaucher disease: Collodion baby phenotype revisited. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2000;82:163-166.
50. Tybulewycs VLJ, Tremblay ML, LaMarca ME, Willensem R, Stubblefield BK, Winfield S, Zablocka B, Sidransky E, Martin BM, Huang SP, Mintzer KA, Westphal H, Mulligan RC, Gins El. Animal model of Gaucher´s disease from targeted disruption of the mouse glucocerebrosidase gene. Nature, 1992;357:407-412.
51. Sindrasky E. New perspectives in type 2 Gaucher disease. Adv Pediatr, 1997;44:73-107.

Apéndice
Guía de actuación

Guía de actuación en pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1

REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

- Experiencia recogida por el Grupo de Trabajo de Gaucher tras 8 años de seguimiento de la cohorte de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, diagnosticados en España.
- Análisis de los datos obtenidos del Registro Internacional de Enfermedad de Gaucher.
- Experiencias publicadas de los grupos europeos y americanos en diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher.

DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica de enfermedad de Gaucher se apoya en:

- Antecedente de hermanos ya diagnosticados.
- Presencia de visceromegalias (hepato y/o esplenomegalia) no atribuibles a otras causas.
- Dolores óseos en forma de crisis sobre todo en la infancia.
- Presencia de anemia y/o trombocitopenia.
- Alteraciones neurológicas.
- Alteraciones cardiacas o pulmonares (hipertensión pulmonar sin causa que la justifique).
- Apraxia oculomotora.

PRUEBAS A REALIZAR AL DIAGNÓSTICO

1. Historia clínica detallada con especial atención a la presencia de síntomas neurológicos, dolores óseos, manifestaciones hemorrágicas, cansancio crónico, o signos de insuficiencia cardiorespiratoria.
2. Antecedentes familiares. Arbol familiar.
3. Exploración física minuciosa con especial atención en determinar tamaño de hígado y bazo, lesiones cutáneas, pinguécula. peso y talla.
4. Determinación de actividad enzimática de β-glucocerebrosidasa ácida (GBA).
5. Hemograma, bioquímica elemental, fosfatasa ácida no prostática, perfil hepático, perfil lipídico, metabolismo férrico, estudio proteico con cuantificación de inmunoglobulinas, lisozima, examen de hemostasia.
6. Actividad y genotipo de quitotriosidasa.

7. Estudio genético para la detección de mutaciones.
8. Estudio de imagen: ultrasonografía abdominal, TAC toracoabdominal, ecocardiograma, radiología ósea, resonancia magnética de medula ósea según protocolo que se adjunta en apéndice, densitometría ósea.
9. Evaluación de la calidad de vida, mediante cuestionario autocumplimentado (SF-36).

EVALUACIÓN CLÍNICO-ANALÍTICA: CRONOGRAMA

Prueba	*Inicial*	*6 meses*	*12 meses*
Historia clínica	X	X	X
Examen físico	X	X	X
Peso, talla	X		X
Hemograma y VSG	X	X	X
Bioquímica	X	X	X
Inmunoglobulinas	X		X
Actividad GBA	X		
Quitotriosidasa (QT)	X	X	X
Perfil lipídico	X	X	X
Fosfatasa ácida	X		X
ECA	X		X
Estudio de hemostasia	X		
Rx tórax, CV, fémures	X		
Ecografía abdominal	X		X
Ecocardiograma	X		
Resonancia magnética*	X		X
Densitometría ósea	X		X
SF-36 (>14 años)	X	X	X

* Ver protocolo de estudio de MO por RM (página).
Las exploraciones a realizar a los 6 y 12 meses varían en dependencia de que el paciente se halle o no en TES (ver Seguimiento, página).

PUNTOS CLAVE

- Para el diagnóstico de EG es suficiente la determinación de actividad enzimática GBA en extractos de células sanguíneas o en otros tejidos. El procedimiento se realiza en el laboratorio de referencia que tiene estandarizada la técnica, mediante un sustrato artificial.
- En la experiencia del Grupo de Trabajo en EG la prueba tiene la fiabilidad y especificidad necesarias para afirmar la presencia del defecto enzimático.
- Es recomendable realizar estudio genético para identificar las mutaciones o alteraciones en la secuencia genética que originan la ausencia de actividad enzimática.

- Con estas determinaciones no es necesario efectuar un aspirado medular o biopsia tisular para identificar células de Gaucher.

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE LA MEDULA ÓSEA POR RM

De la experiencia acumulada en estos años en EG, los protocolos recomendados incluyen la realización de un estudio por RM de columna vertebral y pelvis, con cortes de orientación sagital sobre vértebras lumbares y coronales sobre pelvis-fémures.

Sobre este esquema básico puede realizarse el estudio de otras áreas con antenas de superficie, según la exploración clínica y sospecha de afectación en ellas.

En el balance de extensión se realizan secuencias potenciadas en T1 y T2 analizando el comportamiento medular en ambas secuencias.

En el estudio de complicaciones que aparecen durante el seguimiento de la enfermedad, es prioritaria la realización de secuencias potenciadas en T2 donde puede diferenciarse la infiltración del edema medular.

El estudio de control de tratamiento valorando las modificaciones en la extensión de las áreas infiltradas o aclaramiento medular, puede realizarse mediante secuencias potenciadas en T1, siendo imprescindible la comparación con estudios previos.

La seuencia Spin Eco T1 es básica para el estudio de medula ósea.

Los estudios se completan mediante la utilización de STIR que suma un efecto de supresión grasa y una eliminación de artefacto por desplazaiento químico. Conviene recodar que la medula roja presenta alta intensidad de señal en esta secuencia. También utilizando secuencias Fast Spin Eco T2, secuencias rápidas a las que puede añadirse un efecto de supresión grasa, aunque son más sensibles a los artefactos de movimiento.

Un protocolo ampliamente recomendado es

SE T1 + STIR o Fat Sat SE T2.

Antena Body. FOV 40-45 cm. Slides 5 mm. en columna vertebral y pelvis.

EVALUACION DE LA AFECTACIÓN DE MEDULA ÓSEA POR RESONANCA MAGNÉTICA

Patrón	*Puntuación*
No afectación (N)	0
Homogéneo (H)	4
No homogéneo:	
Reticular (NHR)	1
Moteado (NHM)	2
Difuso (NHD)	3
Complicaciones (no detectadas por Rx simple)...	4

EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD

Índice de gravedad de Zimran

Variable	*Puntuación*
Citopenias	
No esplenectomizado	1
Esplenectomizado	
Leucopenia	1
Anemia	1
Trombocitopenia	1
Esplenomegalia	
No	0
Mínima	1
Moderada	2
Masiva	3
Esplenectomía	3
Hepatomegalia	
No	0
Mínima	1
Moderada	2
Masiva	3
Enzimas hepáticas	
Normales	0
Alguna elevada	1
Todas elevadas	2
Signos clinicos de hepatopatía	4
Afectación del SNC	20
Afecación de otros órganos	4
Afectación ósea (escoger uno por categoría)	
- Objetiva (Rx convencional)	
No dolor	0
Dolor ocasional moderado	2
Dolor crónico	3
- Fracturas	
Postraumática	1
Necrosis avascular o fractura patológica	5

TRATAMIENTO

Recomendaciones del grupo de consenso europeo Hilversuum - Holanda, 1995

A) INDICACIONES

A1. **Absolutas.** Iniciar tratamiento:
- Pacientes sintomáticos por la efnermedad.
- Pacientes asintomáticos con afectación ósea extensa o grave.

A2. **Preferentes.** Considerar seriamente el inicio inmediato del tratamiento:
- Niños menores de 5 años sintomáticos.
- Niños con hermanos afectos de enfermedad grave o progresiva.
- Enfermos con signos de deterioro en el seguimiento (aunque sea subclínico) a cualquier edad.

A3. **Relativas.** Considerar la posibilidad de iniciar tratamiento en el futuro:
- Pacientes con signos de progresión, sin deterioro, aunque sea subclínica y cualquiera que sea su edad.

B) INDICACIONES COMPLEMENTARIAS
- Anemia: niveles de hemoglobina inferiores en al menos 1,5 g/dL respecto al valor normal.
- Trombocitopenia: plaquetas $\geq 100 \times 10^9$/L.
- Hepatomegalia: volumen ≥ 10 veces el normal.
- Dolor óseo recurrente.
- Afectación esquelética (excepto ostopenia leve difusa o deformidad en matraz).
- Afectación pulmonar.
- Evidencia de progresión.

Ambos sistemas de indicación A y B son complementarios.

PAUTAS DE TRATAMIENTO

De manera orientativa se detallan las situaciones clínicas más habituales y la recomendación de dosis de tratamiento enzimático sustitutivo (TES) para cada una de ellas.

	Imiglucerasa. Dosis IV
Enfermedad ósea avanzada	60 U/Kg cada 2 semanas
Visceromegalias importantes.....	30-60 U/Kg cada 2 semanas
Anemia y/o trombocitopenia	30-60 U/Kg cada 2 semanas
Afectación pulmonar *	60 U/Kg cada 2 semanas
Aumento progresivo de actividad de quitotriosidasa.....	30-60 U/Kg cada 2 semanas

* En los casos con hipertensión pulmonar, considerar que a pesar del TES puede empeorar y hay alguna evidencia incluso de que puede aumentar el grado de hipertensión. Por tanto se requiere una vigilancia más estrecha y supresión del TES si hay evidencia de agravamiento de la hipertensión pulmonar.

INDICADORES DE RESPUESTA

Son parámetros que indican respuesta al TES:
- El incremento de los niveles de hemoglobina.
- El aumento de los recuentos plaquetarios.
- La reducción del volumen de las visceromegalias.
- La disminución de la actividad quitotrioxidasa.

A título orientativo se detallan los porcentajes observados en los pacientes bajo TES incluidos en el registro nacional.

A los seis meses de iniciado el tratamiento

- El 80 % de los pacientes ha normalizado la concentración inicial de hemoglobina.
- El 40 % de los pcientes ha normalizado la cifra plaquetaria inicial.
- El 25 % de los pacientes ha reducido al 50 % el tamaño inicial de las visceromegalias.
- Los niveles de quitotrioxidasa se reducen en aproximadamente un 40 % respecto al valor inicial.

Al año de iniciar el tratamiento

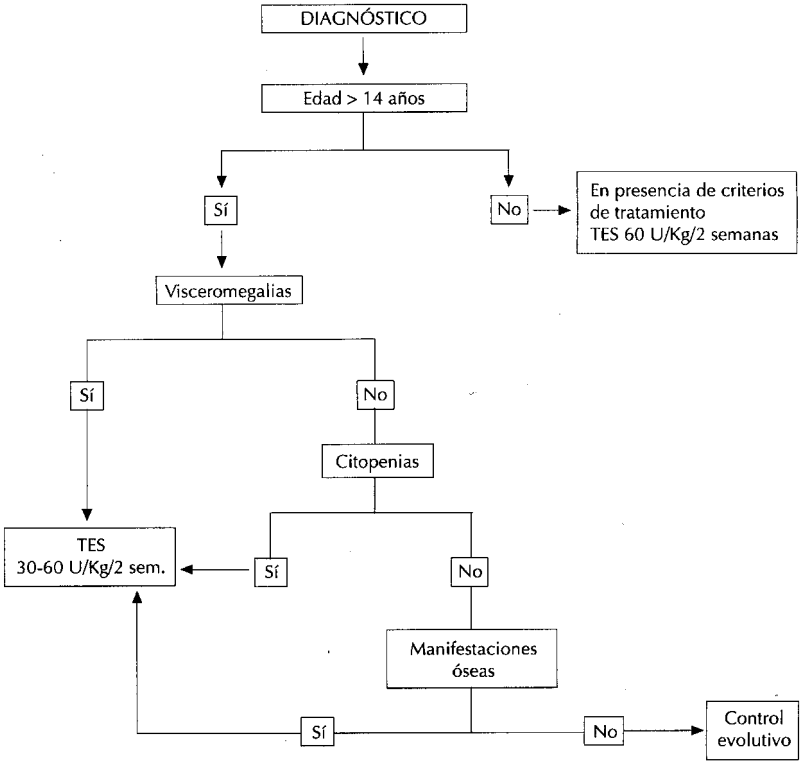
- El 90 % de los pacientes ha normalizado la contracepción de hemoglobina.
- El 45 % de los pacientes ha normalizado la cifra plaquetaria.
- El 50 % de los pacientes ha reducido al 50 % el tamaño de las visceromegalias.
- El 50 % de los pacientes ha reducido al 50 % la actividad quitotriosidasa.

REDUCCIÓN DE DOSIS

En caso de objetivarse criterios de respuesta se recomienda:

- Disminuir la dosis inicial en un 25 %.
- Realizar la determinación de quitotriosidasa cada 6 messes; si se mantiene actividad estable continuar 6 meses más a la misma dosis y después reducir al 50 % de la dosis inicial.
- En caso de aumentar la actividad QT volver a la dosis anterior o si el paciente está asintomático y se produce incremento de la actividad QT, vigilancia estrecha para detectar signos precoces de progresión.

ARBOL DE DECISIÓN



SEGUIMIENTO

Cada 6 meses efectuar evaluación clínica, analítica y ultrasonografía abdominal, siguiendo el modelo.

Una vez al año realizar RM, densitometría ósea y pasar cuestionario de CVRS (en caso de TES, realizar cuestionario a los 6 meses de iniciar el tratamiento).

Prueba	6 meses	12 meses
Historia clínica	X	X
Examen físico	X	X
Peso, talla		X
Hemograma y VSG	X	X
Bioquímica	X	X
Inmunoglobulinas		X
Quitotriosidasa	X	X
Perfil lipídico	X	X
Fosfatasa ácida		X
ECA		X
Ecografía abdominal		X
Resonancia magnética		X
Densitometría ósea (a criterio)		X
SF-36 (>14 años)	X*	X

* Si TES.
Ajustar dosis según reducción de síntomas, datos analíticos y actividad QT.

Situaciones especiales

- Afectación neurológica (tipo 3): Dosis recomendadas: 120 U/Kg cada dos semanas.
- Embarazo: Interrumpir tratamiento durante el primer trimestre y después continuar con la pauta de administración habitual.
- Afectación pulmonar: Realizar ecocardiograma, estudio del funcionalismo pulmonar. Considerar la posibilidad de deterioro a pesar del TES, en cuyo caso debería suprimirse.
- Ausencia de respuesta visceral al TES: Evaluar la presencia de fibrosis y acúmulos celulares no accesibles al TES.
- Afectación ósea con necrosis articulares: Considerar la colocación de una prótesis, en caso de que la limitación funcional sea importante la CVRS esté por debajo del 60 %.

INDICE DE MATERIAS

Pág.

Gaucher, enfermedad de
- Bioquímicas, alteraciones 64, 151
- Brasil 247
- Calidad de vida 229
- Cardiopatía 101
- Célula de Gaucher (CG) (ver citología)
- Citología 107
- Clinica 59, 77
- Comorbilidad 95
- Corazón, alteración 65
- Correlaciones genotipo-fenotipo 141
- Crecimiento y desarrollo 83
- Densitometría ósea 190
- Diagnóstico 79
- Diagnóstico prenatal 115
- Embarazo 67
- Epidemiología, en España 39
- Ferritina 157
- Fosfatasa ácida 159
- Gammagrafía ósea 190
- Genética 129
- Glucocerebrosidasa, actividad 151
- Guía de actuación 277
- Hematología, alteraciones 64
- Hidrolasas lisosomales 159
- Hipertensión pulmonar 97
- Histología 108
- Hueso, alteración 62
- Iberoamérica 241
- Inmunoglobulinas 158
- Linfoma 96
- Lípidos, alteraciones 152
- Manifestaciones extrapiramidales 100
- Metabolismo óseo, marcadores bioquímicos 163
- México 255
  Microarrays 169
- Mieloma 96
- Morfologia CG 107
- Mutación N370S, origen 29
- Mutaciones 133
- Neoplasias 96
- Osteoporosis 89
- Parkinson 66, 100
- Piel, alteración 64
- Proteínas plasmáticas 154
- Pulmón, alteración 65
- Quitotriosidasa 160
- Radiografía simple 184
- Registro español, datos 42
- Registro español, historia 41
- Repercusiones psicológicas 223
- Resonancia magnética 186
- Riñon, alteración 66
- Técnicas de imagen 183
- TES (ver tratamiento enzimático sustitutivo)
- Tipo 1 57
- Tipos 2 y 3 73
- Tomografía computarizada 190
- Transcobalamina 157
- Tratamiento 197, 205
  - Enzimático sustitutivo 207
  - Enzimático sustitutivo, efectos secundarios 215
  - Enzimático sustitutivo, eficacia 210
  - Oral 215
- Ultraestructura CG 111
- Vasos, alteración 65
- Visceromegalias 60

Lisosomales, enfermedades
- Clínica 19
- Diagnóstico 19
- Tratamiento 20
- Futuro 21