

Enfermedad de Gaucher en Argentina

Un informe del Registro Internacional de Gaucher y del Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher



ARTICULO ORIGINAL

Drelichman G¹; Fernández Escobar N¹; Basack N¹; Aversa L¹; Kohan R²; Watman N³; Bolesina M³; Elena G⁴; Veber SE⁴; Dragosky M⁵; Annetta F⁵; Feliu A⁶; Sciuccati G⁶; Cuello MF⁷; Fynn A⁷; Dodelson de Kremer R⁸; Angaroni CJ⁸; Giner-Ayala AN⁸; Oller de Ramirez A⁸; Guelbert NB⁸; Delgado MA⁸; Becerra A⁸; Oliveri B⁹; Larroude MS¹⁰; Masllorens FM¹¹; Szlago M¹²; Schenone AB¹²

¹Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires, Argentina; ²L Coordinadora del Registro Argentino de Gaucher; ³Hospital Ramos Mejía, Bs As, Argentina; ⁴Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires; ⁵Hospital de Oncología Marie Curie, Buenos Aires; ⁶Hospital de Pediatría Prof. Dr Juan P. Garrahan, Buenos Aires; ⁷Hospital de Niños Superiora Sor María Ludovica, La Plata, provincia de Buenos Aires; ⁸Centros de Estudios de las Metabolopatías Congénitas, Córdoba; ⁹Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires; ¹⁰Centro Médico TIEMPO, Buenos Aires; ¹¹Hospital Nacional "Prof. Dr. A. Posadas, Provincia de Buenos Aires; ¹²Fundación para el estudio de las enfermedades Neurometabólicas / Laboratorio de Neuroquímica "Dr. N. A. Chamoles", Buenos Aires.

drgdrelichman@yahoo.com.ar

Fecha de recepción: 15/07/2013
Fecha de aprobación: 5/08/2013

HEMATOLOGÍA
Suplemento Enfermedad de Gaucher
Agosto 2013

Resumen

La Enfermedad de Gaucher por su baja frecuencia está incluida dentro de las enfermedades huérfanas. En 1991 comenzó el ingreso de pacientes en el Registro Internacional de Gaucher. En 1992 se incorporaron los primeros dos pacientes de Latinoamérica. En 2006 se creó el Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher siendo sus objetivos principales el entendimiento de la prevalencia, presentación, manejo y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher en Argentina.

Hasta el 1 de febrero del 2013 ingresaron al Registro Internacional 5.986 pacientes provenientes de 60 países, de los cuales 133 (2.22%) fueron argentinos. El análisis de esta publicación fue realizado sobre 133 pacientes con Enfermedad de Gaucher. Esta es la primera publicación del Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento en base a los datos del Registro Internacional. La casuística argentina mostró un predominio femenino y la forma clínica más frecuente fue el tipo 1 (97.7%, n=128). El genotipo fue identificado en 57 pacientes (42.9%), siendo el más frecuente el N370S/ otro alelo (82.5%). Entre los pacientes con datos reportados, los síntomas basales predominantes, previos al inicio del tratamiento

con Imigluerasa que predominaron fueron la esplenomegalia (100%, n=13) y la hepatomegalia (88.9%, n=8) y como citopenias más frecuentes, la trombocitopenia (64.2%, n=34) y la anemia (45.9%, n=28). La infiltración de la médula ósea como un marcador específico de enfermedad ósea se encontró en el 50% de los pacientes.

En total, el 85.7% de los pacientes argentinos reciben terapia de reemplazo enzimático con Imigluerasa, lográndose las metas terapéuticas, en la mayoría de los casos, en la última evaluación. Las metas terapéuticas más frecuentemente alcanzadas resultaron: el control de las manifestaciones óseas (dolor óseo y crisis ósea, 81.9% y 99% respectivamente) y la normalización de la hemoglobina (86.5%).

La terapia de reemplazo enzimática con Imigluerasa, a largo plazo en la población argentina demostró ser una herramienta eficaz para mejorar los parámetros clínicos y bioquímicos de la Enfermedad de Gaucher tipo 1

Palabras clave: Enfermedad de Gaucher, Argentina, enfermedad de depósito lisosomal

Abstract

Due to its low frequency, Gaucher Disease is considered to be an orphan disease. The enrollment of patients in the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry (supported by Genzyme, a Sanofi company) started in 1991. The first two patients from Latin America were enrolled in 1992. The Argentinian Group for Diagnosis and Treatment of Gaucher Disease was created in 2006 and its main objective was to understand the prevalence, presentation, management and treatment of Gaucher disease in Argentina.

As of February 01, 2013 the ICGG Registry has 5986 patients from 60 countries and 133 (2.22%) of them, were from Argentina. This analysis focuses on 133 patients with Gaucher disease from Argentina. This is the first publication from the Argentinian Group for Diagnosis and Treatment of Gaucher Disease using data from the ICGG Gaucher Registry. The analysis showed female predominance and the most common clinical phenotype found was Gaucher Disease Type 1 (97.7%, n=128). Genotype was obtained in 57 patients (42.9%), and the

most frequent mutation was the association N370S with another allele (82.5%). Among patients with data reported, the most prevalent symptoms observed at initiation of Imiglucerasa therapy were hepatomegaly (88.9%, n=8), splenomegaly (100%, n=13), thrombocytopenia (64.2%, n=34) and anemia (45.9%, n=28). Bone marrow infiltration as a specific marker of bone disease was reported in 50% of the patients. In total, 85.7% of argentinian patients are receiving therapy with Imiglucerasa, and most of them have achieved their therapeutic goals at the most recent assessment. The most frequently achieved therapeutic goals were: bone manifestations (bone pain and bone crisis with 81.9% and 99%, respectively) and hemoglobin normalization (86.5%). Enzyme therapy with Imiglucerasa in argentinian patients proved to be an effective tool to improve clinical and biochemical parameters of Gaucher Disease.

Key words: Gaucher disease, Argentina, lysosomal storage disease

Introducción

La Enfermedad de Gaucher (EG) es la patología de atesoramiento lisosomal más frecuente, de herencia autosómica recesiva. Es el resultado de una mutación en el gen que codifica la síntesis de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa. Esta enzima es codificada por el gen GBA localizado en el cromosoma 1 región q2.1¹. Este desorden genético, conduce al acúmulo del sustrato específico, la glucosilceramida, en los lisosomas del Sistema Monocítico Macrofágico (SMM) de la médula ósea, bazo, hígado, huesos, pulmones y en las formas neurológicas en cerebro, causando daño celular y disfunción orgánica^{2,3,4,5}.

Se describieron 3 diferentes fenotipos clínicos en base a la ausencia (EG Tipo 1) o presencia de síntomas neurológicos (EG Tipo 2 y Tipo 3), resultando la forma no neuropática la más prevalente. La EG Tipo 1 es relativamente común en todos los grupos étnicos y presenta una frecuencia en el mundo que varía desde 1:40.000 hasta 1:100.000 de la población general⁶. Por otra parte, exhibe una alta prevalencia en individuos de Europa Central y del Este, con ascendencia judía askenazi^{7,8,9}.

La Terapia de Reemplazo Enzimática (TRE) es la opción terapéutica ampliamente utilizada en estos pacientes, con el propósito de revertir los síntomas más frecuentes tales como visceromegalias, compro-

miso óseo y citopenias periféricas.

El Registro del Grupo Colaborativo Internacional de Gaucher (ICGG) es una base de datos activa que colecta la historia natural y los resultados en pacientes con EG, independientemente de sus síntomas y de su tratamiento. En la actualidad, contiene la base de datos de seguimiento a largo plazo más grande para una enfermedad huérfana.

Esta información ha permitido múltiples publicaciones^{10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22}.

Hasta la fecha, más de 700 médicos pertenecientes a 60 países han brindado en forma voluntaria, información acerca de aproximadamente 6.000 pacientes con EG. El registro del ICGG se encuentra supervisado por un grupo colaborativo de expertos internacionales, siendo la privacidad de los pacientes una preocupación central. La información sólo puede ser ingresada por el médico tratante luego de la autorización pertinente del paciente.

El Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher (GADTEG), quien promueve el entendimiento de la presentación, manejo y tratamiento de la enfermedad de Gaucher, fomenta la inclusión de nuevos pacientes argentinos al Registro.

Los pacientes enrolados reciben un número de

identificación y no son reconocidos por sus nombres. El registro ICGG ofrece una herramienta de gran valor para los profesionales médicos y biomédicos participantes ya que pueden evaluar en la individualidad, la evolución, progresión y monitoreo de la respuesta al tratamiento. En nuestro país, en el año 2006, se crea el GADTEG, siendo sus principales objetivos los de difundir la enfermedad, realizar un Consenso Nacional para la EG y estimular el registro de pacientes en el ICGG. El primer Consenso fue realizado en el año 2006 y actualizado en el 2011.

Este es el primer reporte del GADTEG sobre 133 pacientes argentinos con EG incluidos en el ICGG. El objetivo de esta publicación es comparar los datos clínicos, bioquímicos y moleculares al diagnóstico inicial con los datos de respuesta a la TRE entre los pacientes argentinos y aquellos otros registrados en el ICGG.

Materiales y Métodos

Se evaluaron datos demográficos en 133 pacientes argentinos incluidos en el registro ICGG desde el año 1992 hasta el 1 de febrero del 2013. Los parámetros analizados se correspondieron al diagnóstico exacto y al grado de cumplimiento de las Metas Terapéuticas (MT) establecidas por el consenso internacional de expertos²³. Dichas MT se expresan en la **Tabla 1** involucrando los siguientes parámetros: cambios hematológicos (anemia y trombocitopenia), mediciones cuantitativas volumétricas del hígado y del bazo, además del compromiso óseo. Para este último punto fueron considerados los antecedentes clínicos de dolor óseo y crisis óseas, sumados a los hallazgos radiológicos que demostraban la presencia de deformidad de Erlenmeyer, necrosis avascular, infartos óseos, lesiones líticas y reportes de fracturas. La infiltración medular fue detectada por resonancia nuclear magnética (RNM) y la disminución de la densidad mineral ósea por absorciometría dual de rayos X (DXA).

Se definió como el punto basal, para los pacientes en tratamiento, a una ventana de no más de 8 + 2 semanas (inclusive) desde el inicio del tratamiento para hemoglobina y plaquetas y de 6 meses + 6 semanas (inclusive) desde el inicio del tratamiento para la el volumen hepático y esplénico. En cuanto a los parámetros óseos fue definido como el dato más cercano al inicio del tratamiento con Imigluc-

rasa con una ventana de no más de 2 años + 6 meses (inclusive). Se evaluó el logro de la MT durante el tratamiento para cada una de las variables al punto de evaluación más reciente reportado al Registro ICGG. Cada variable fue evaluada en forma independiente.

La alta presunción diagnóstica de compatibilidad fenotípica fue establecida por el médico tratante y la definición nosológica de la patología se estableció mediante la determinación enzimática de la β glucocerebrosidasa en pella y en gota de sangre seca en papel de filtro. El análisis molecular no fue realizado en todos los pacientes debido a la limitación de los recursos materiales.

Los pacientes evaluados recibieron TRE con Imiglucerasa (Cerezyme®, Genzyme, compañía de Sanofi, Cambridge, MA, USA).

Cada variable fue evaluada en forma individualizada. Los datos fueron expresados como media con su Desvío Estándar (DE), mediana con percentilos 25 y 75, o distribución de frecuencias, según lo apropiado. Son reportados el número y el porcentaje de los pacientes con datos disponibles en cada punto de la evaluación.

Resultados

Hasta el 1 de febrero del año 2013 han ingresado al ICGG 5.986 pacientes provenientes de 60 diferentes países, de los cuales 133 (2.22%) son de Argentina.

El detalle de los datos demográficos obtenidos en este estudio se encuentra señalado en forma comparativa con los datos del registro ICGG en la **Tabla 2**.

En relación al sexo de los pacientes encontramos una mayor presencia femenina en nuestra población, expresada en una relación femenino/masculino de 1.66, contrastando con 1.13 del resto del Mundo.

Del total de pacientes argentinos (n=133), el 97.7% (n=128) resultaron con diagnóstico de EG Tipo 1, porcentaje mayor en comparación con el resto del mundo del Registro ICGG (91.5%): 5.273/5.761 pacientes. Respecto a la EG Tipo 3 se reportó un menor porcentaje de sujetos afectados en Argentina en comparación con el resto del mundo (Argentina con 0.8%, n=1 versus resto del mundo con 7.4%, n=428).

El genotipo fue identificado en 57 pacientes (42.9%) de Argentina. El más frecuente fue el

N370S/otro alelo (82.5%) como se observa en la **Tabla 3**. Las combinaciones más frecuentes fueron: N370S/alelo raro (29.8 %), N370S/L444P (19.3 %) y N370S/N370S (17.5 %). Los hallazgos genotípicos completos se resumen en la **Tabla 3**.

Las características hematológicas y viscerales de los pacientes argentinos en tratamiento con Imiglucerasa en la evaluación basal son presentadas en la **Tabla 4**. Los hallazgos basales encontrados fueron: anemia (45.9%, n=28) y trombocitopenia moderada a severa en pacientes no esplenectomizados (64.2%, n=34). En comparación al resto del mundo no se encontraron diferencias significativas en los porcentajes de anemia, en cambio, la trombocitopenia fue menos frecuente en Argentina en comparación con el resto del mundo (resto del mundo con 75.7%, n=1417 versus 64.2%, n=34).

Se realizaron estudios de volumen esplénico por RNM en sólo 13 pacientes. Volúmenes basales aumentados (esplenomegalia) se observaron en el 100% de los pacientes: moderado (>5 a ≤15 MN) en el 46.2% (n=6) y severo (>15 MN) en el 53.8% (n=7). Estudios volumétricos hepáticos por RNM fueron realizados en sólo nueve pacientes observándose hepatomegalia leve o ausente (≤1.25 MN) en un paciente, moderada (>1.25 a ≤2.25 MN) en el 55.6% (n=5) y severa (>2.5 MN) en el 33.3% (n=3).

Al punto basal, el 50% de los pacientes argentinos presentaba infiltración de la médula ósea como marcador de compromiso óseo en comparación con 88.1% en el resto del mundo. La frecuencia de las manifestaciones óseas se pueden observar en la **Tabla 5**. Se postulan dos posibles causas para explicar la menor frecuencia observada en el compromiso óseo: 1) en Argentina el inicio de la terapia enzimática es más temprano en comparación con el resto del mundo (mediana de edad: 12.2 años versus 25.8 años) y 2) en Argentina la mayoría de los pacientes son estudiados por radiología convencional y no por resonancia magnética.

Las lesiones óseas más frecuentemente halladas en los pacientes argentinos fueron la infiltración de la médula ósea por células de Gaucher (50%, n=4) y la deformidad en Erlenmeyer (33.3%, n=7). El dolor óseo fue reportado en el 29.2% (n=19) de los pacientes y las crisis óseas en el 5.3% (n=3). El análisis del score Z de la columna lumbar por DXA fue realizado sólo en 5.3% (n=6) de los pacientes y las deficiencias moderadas (entre -2.5 a -1) a severas (≤-2.5) en

la densidad mineral ósea fueron observadas en 5 de 6 pacientes en el punto basal.

En relación al tratamiento con Imiglucerasa en Argentina, 114 pacientes (85.7%) recibieron al menos una dosis, con una edad media de iniciación en el tratamiento de 19.3 años versus 27.5 años para el resto del mundo. La dosis inicial de Imiglucerasa (TRE) en Argentina fue de 15 a 45 U/Kg cada 2 semanas en el 49.5% (n=54) de los pacientes y de 45 a 90 U/Kg cada 2 semanas en el 43.1% (n=47) de los pacientes. Estos datos son similares a los reportados en el resto del mundo, con 38.4% (n=1.639) y 49.3% (n=2.103), respectivamente.

El logro en las MT (respuesta evaluada al tratamiento con la TRE con Imiglucerasa al punto de seguimiento más reciente) es presentado en la **Tabla 6**. Con un seguimiento prolongado de 8.4 años usando terapia enzimática con Imiglucerasa, los pacientes argentinos lograron en un gran porcentaje de los casos las MT para cada uno de los parámetros analizados, resultados similares a los obtenidos por el resto del mundo. Entre las citopenias, la MT para la anemia fue la más lograda (86.5%, n=90) y en relación a las organomegalias, la MT para la esplenomegalia fue lograda en el 72.7% (n=32) y para la hepatomegalia en el 70% (n=28) de los casos. Las MT para el compromiso óseo fueron las mejores logradas, con 81.9% (n=86) para el dolor óseo y 99% (n=99) para las crisis óseas en los pacientes en tratamiento con Imiglucerasa.

Discusión

Debido a la naturaleza heterogénea de la EG, destacándose el gran espectro de manifestaciones clínicas iniciales, el Registro del ICGG resulta una herramienta indispensable para el análisis de las características de los pacientes y los resultados de sus evaluaciones, permitiendo el estudio de diferencias locales y/o regionales y sus manifestaciones.

Los hallazgos demográficos de la EG Tipo 1 en Argentina son muy similares a los del resto del mundo, sin embargo, encontramos algunas diferencias que podemos puntualizar. La muestra de pacientes argentinos representa el 2.22% de los pacientes del Registro ICGG (133/5986), siendo el 97.7% pacientes con diagnóstico de EG Tipo 1. Este porcentaje de pacientes con EG tipo 1 es mayor en comparación con el resto del mundo (91.5%). La relación feme-

nino/masculino es de 1.66, mostrando mayor prevalencia femenina en nuestra población en comparación con el resto del mundo.

En el resto del mundo hay mayor porcentaje de enfermedad Tipo 3 en comparación con Argentina (resto del mundo con 7.4% versus 0.8% en Argentina) a expensas de un mayor número de casos neuropáticos registrados en Egipto, Gran Bretaña, Polonia y Suecia, posiblemente relacionado con los genotipos de estos países y con la menor frecuencia en nuestra población de las mutaciones L444P homocigota, D409H homocigota o la combinación de L444P/D409H, todas ellas asociadas a enfermedad neurológica^{24, 25}. Además, encontramos en los análisis de los genotipos un menor porcentaje del estado de homocigota para la mutación N370S en Argentina comparado con el resto del mundo (Argentina con 17.5% versus resto del mundo con 30.3%).

En Argentina la edad media al diagnóstico de la EG es de 14.1 años, versus 19.9 en el resto del mundo. Este dato muestra que, en nuestro país, se realizan los diagnósticos en forma más temprana, como consecuencia del importante progreso en los programas de educación y de detección temprana por sospecha clínica de EG.

En nuestro país el 85.7% de los pacientes reciben, o han recibido, TRE con Imiglucerasa²⁶. Si bien el porcentaje de pacientes en tratamiento es alto, son frecuentes las suspensiones transitorias o prolongadas de la TRE con la consecuente reaparición de la sintomatología^{27, 28}. Hace unos años, en la Argentina algunos pacientes suspendieron en forma prolongada la TRE con Imiglucerasa observándose progresión de la enfermedad y graves lesiones óseas²⁶. Hallazgos similares fueron reportados en otros estudios^{28, 29, 30, 31}.

Dentro de las manifestaciones de la EG al punto basal, la trombocitopenia moderada y severa fue el hallazgo más frecuente entre las manifestaciones hematológicas (64.2% en pacientes no esplenectomizados); valor inferior al observado en el resto del mundo (75.7%).

Es importante destacar que el porcentaje de pacientes esplenectomizados es menor en relación al resto del mundo (Argentina con 15.9% versus resto del mundo con 23.6%), demostrando que la introducción precoz de la TRE con Imiglucerasa evita el desarrollo de esplenomegalia masiva causante de hiperesplenismo severo. La esplenomegalia y la he-

patomegalia moderada o severa fueron mucho más frecuentes en nuestros pacientes (100 y 88.9%, respectivamente) en comparación con los datos de los pacientes del resto del mundo del Registro ICGG (88.5% y 72.7%, respectivamente). En nuestro país, sólo un pequeño número de estudios volumétricos hepáticos y esplénicos fueron realizados (9 y 13 respectivamente) debido a las dificultades para acceder a ellos.

Las manifestaciones óseas basales en los pacientes argentinos fueron menos frecuentes que en el resto del mundo. Pudimos observar menor porcentaje de dolor óseo (Argentina con 29.2% versus resto del mundo con 49.4%), de crisis óseas (Argentina con 5.3% versus resto del mundo con 13.4%), de necrosis avascular (Argentina con 25.7% versus resto del mundo con 32.4%), de infartos óseos (Argentina con 12.0% versus resto del mundo con 45.6%) y en la deformidad de Erlenmeyer (Argentina con 33.3% versus resto del mundo con 73.7%). Estos datos pueden tener una explicación en el hecho que en la Argentina hay un menor número de pacientes estudiados por RNM y un mayor número estudiado por radiología convencional para detección de la enfermedad ósea.

La dosis media de Imiglucerasa inicial entre los pacientes argentinos fue de 41.7 U/Kg cada 2 semanas y en la última evaluación fue de 48.3 U/Kg cada 2 semanas. Si comparamos estos datos con el resto del mundo, al inicio del tratamiento la dosis media fue de 45.6 U/kg/ cada 2 semanas y de 40.3 U/Kg cada 2 semanas en la última evaluación. Es muy importante tener en cuenta que la dosis estándar de Imiglucerasa es de 60 UI/kg cada 2 semanas³¹, sin embargo el tratamiento se debe individualizar según requerimiento de cada paciente. El Consenso 2010 para la Enfermedad de Gaucher realizado por GADTEC y patrocinado por la Sociedad Argentina de Hematología recomienda TRE con Imiglucerasa de 60 UI/kg cada 2 semanas para los pacientes de alto riesgo y de 30 UI/kg cada 2 semanas para los pacientes de bajo riesgo. Posteriormente, durante el seguimiento, las dosis se reducen o aumentan de acuerdo al logro de las MT³².

En Argentina, la mayoría de las MT fueron logradas debido a la TRE. Con un seguimiento de más de 8 años utilizando Imiglucerasa los pacientes lograron las MT globales en más del 70% de los casos, resultado similar a los obtenidos por el resto del mundo.

Tanto en Argentina como en el resto del mundo las MT alcanzadas con mayor frecuencia son el control de las manifestaciones óseas (dolor óseo con 81.9% y crisis óseas con 99.0%) y la normalización de la hemoglobina (86.5%). La MT para la esplenomegalia se logró en el 72.7% de los pacientes. Estos datos confirman la eficacia de la TRE con Imiglucerasa y coinciden con los publicados por el Registro ICGG para Latinoamérica³³.

En conclusión, este es el primer reporte del GADTEG con los datos del Registro ICGG que presenta estadística útil para caracterizar los parámetros demográficos, clínicos, biomédicos y de respuesta a la TRE en población de pacientes con EG de Argentina. Estos datos son comparables con los datos del resto del mundo. La terapia a largo plazo con Imiglucerasa en nuestra población demuestra ser una herramienta efectiva en lograr las metas terapéuticas en la Enfermedad de Gaucher.

En la actualidad, el GADTEG está realizando un estudio multicéntrico denominado "Proyecto Óseo en 150 pacientes argentinos con Enfermedad de Gaucher tratados con terapia de reemplazo enzimática" que utiliza resonancia corporal total, resonancia volumétrica para hígado y bazo y estudio de la densidad mineral ósea evaluada por DXA. Se utilizan puntos basales, a 1 y a 2 años de haber entrado al proyecto, buscando mejorar sustancialmente la calidad de los datos de los estudios y mejorar el entendimiento de la Enfermedad de Gaucher en Argentina.

AGRADECIMIENTOS: a la Dra. Soledad Suarez Ordoñez por la ayuda con los datos del registro ICGG.

A la Dra. Regina Kohan por su labor de coordinadora Argentina del GADTEG en el registro ICGG.

Declaración de conflictos de interés:

El Registro ICGG está patrocinado por Genzyme Corporation.

Bibliografía

- Cormand B, Montfort M. Genetic fine localization of the beta-glucocerebrosidase (GBA) and prosaposin (PSAP) genes: implications for Gaucher disease. *Human Genetics*. 1997 jul; 100 (1): 75-9
- Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol*. 2005 Apr;129(2):178-88
- Beutler E; Grabowski GA. Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed, Vol III, Mc Graw-Hill, New York, 2001 pp 3635-3668
- Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of Glucocerebrosides. II. Evidence of an Enzymatic Deficiency in Gaucher's Disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 18: 221-5
- Grabowski G, Kolodny E, Weinreb N, et al. Gaucher disease: Phenotypic and genetic variation. In: Scriver C, Beaudet A, Valle D, Slye W, Eds. *The Online Metabolic and Molecular Basis of Inherited Metabolic Disease*. Chapter 146.1 Ed. New York: McGraw-Hill Publishers; 2010
- Mehta A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. *European Journal of Internal Medicine*. 2006 nov; 17 Suppl: S2-5
- Brady RO. Gaucher's disease: past, present and future. *Baillieres Clin Haematol* 1997; 10:621-34
- Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008; 372:1263-71.
- Elstein D, Abrahamov A, Dweck A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Gaucher disease: pediatric concerns. *Paediatr Drugs* 2002; 4:417-26
- Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, Erikson A, Giraldo P, Goldblatt J, Hollak C, Ida H, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores GM, Pires R, Prakash-Cheng A, Rosenbloom BE, Scott CR, Sobreira E, Tylki-Szymanska A, Vellodi A, vom Dahl S, Wappner RS, Zimran A; International Collaborative Gaucher Group (ICGG). Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol*. 2004 Oct; 41(4 Suppl 5):15-22
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 2004; 144:112-20
- Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr* 2012 July 8 (open access).
- Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004; 41:4-14
- Weinreb N, Taylor J, Cox T, Yee J, vom Dahl S. A benchmark analysis of the achievement of therapeutic goals for type 1 gaucher disease patients treated with imiglucerasa. *Am J Hematol* 2008; 83:890-5?

15. Mistry PK, Deegan P, Vellodi A, Cole JA, Yeh M, Weinreb NJ. Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis. *Br J Haematol* 2009;147: 561-70
16. Fairley C, Zimran A, Phillips M, Cizmarik M, Yee J, Weinreb N, Packman S. Phenotypic heterogeneity of N370S homozygotes with type I Gaucher disease: An analysis of 798 patients from the ICGG Gaucher Registry. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31:738-44.
17. 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 Aug 1;113(2):112-9.
18. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuropathic gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 603-8
19. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2835-43
20. Andersson H, Kaplan P, Kacena K, Yee J. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with gaucher disease type 1. *Pediatrics* 2008; 122:1182-90
21. Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, et al. Long-term clinical outcomes in type 1 gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inherit Metab Dis* 2012 Sep 14 (open access).
22. Sobreira E, Pires RF, Cizmarik M, Grabowski GA. Phenotypic and genotypic heterogeneity in gaucher disease type 1: a comparison between Brazil and the rest of the world. *Mol Genet Metab* 2007; 90: 81-6.
23. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Prakash-Cheng A, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 2004; 144:112-20
24. Germain DP. Gaucher's disease: a paradigm for interventional genetics. *Clin Genet* 2004; 65:77-86.
25. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giral M, Grabowski GA, Mistry PK, Tylki-Szymanska A. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004 Oct;41 (4 Suppl 5): 4-14
26. Drelichman G, Linares A, Villalobos J, et al. Gaucher disease in Latin America. A report from the Gaucher Disease International Registry and the Latin American Group for Gaucher Disease. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 273-82
27. Tylki-Slymanska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, et al. Neuropathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the international collaborative gaucher group neurological Outcomes subregistry. *J. Inherit Metab Dis* 2010; 33:339-46.
28. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Whitdrawal of enzyme replacement therapy in Gaucher disease. *Br J Haematol* 2000; 110. 488-492
29. Giraldo P, Capablo JL, Alfonso P, Latre P, García B, Pocovi M. Manifestaciones neurológicas en pacientes con enfermedad de Gaucher y en sus familiares. *Med Clin (Barc)* 2008; 131(5):175-9
30. Drelichman G; Ponce E; Basack N; Freigeiro D ; Aversa L ; Graciela E; Kohan R. Consequences of Interrupting Enzyme Replacement Therapy in Children with Type 1 Gaucher Disease. *The Journal of Pediatrics* 2007, 151:197-201
31. Grinzaid KA, Geller E, Hanna SL, Elsas LJ, 2nd. Cessation of enzyme replacement therapy in gaucher disease. *Genet Med* 2002; 4: 427-33
32. Hans C Andersson, Joel Charrow, Paige Kaplan et al. Individualization of long-term Enzyme Replacement Therapy for Gaucher Disease. *Genetics in Medicine* (2005) 7, 105-110.
33. Dweck A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Bdolach-Avram T, Zimran A, Elstein D. Type I Gaucher disease in children with and without enzyme therapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19:389-97

Tabla 1. Metas terapéuticas post-inicio de la TRE en la EG. Modificado de Pastores GM et al.^{11, 21,22,23,24}

| |
|---|
| Anemia* |
| Incrementar los niveles de hemoglobina en los primeros 12-24 meses > 11 g/dl a mujeres y niños > 12 g/dl para hombres > 12 años |
| Eliminar el requerimiento transfusional |
| Reducir la fatiga, disnea y angina |
| Mantener los valores de hemoglobina alcanzados luego de los primeros 12-24 meses |
| Trombocitopenia |
| Todos los pacientes Incrementar el recuento de plaquetas durante el primer año de tratamiento lo suficiente para prevenir hemorragias (quirúrgicas, obstétricas, espontáneas) |
| Pacientes esplenectomizados Normalización del recuento plaquetario en el primer año de tratamiento |
| Pacientes con bazo intacto Trombocitopenia basal moderada: el recuento plaquetario debe incrementarse 1,5 a 2 veces en el primer año y aproximarse al nivel normal en el segundo Trombocitopenia basal severa: el recuento plaquetario debe incrementarse 1,5 veces el primer año y continuar incrementándose hasta el quinto año (alcanzando el doble en el segundo año), pero no se debe esperar la normalización |
| Evitar la esplenectomía (puede ser necesaria durante hemorragias que comprometan la vida) |
| Mantener estable el recuento plaquetario para eliminar los riesgos de hemorragia luego de que se ha alcanzado una respuesta terapéutica |
| Hepatomegalia |
| Reducir y mantener el volumen hepático en 1 a 1,5 veces de lo normal |
| Reducir el volumen hepático en un 20-30 % en el primer y segundo año, y un 30-40 % en los siguientes 3 a 5 años |
| Esplenomegalia |
| Reducir y mantener el volumen esplénico en < 2 a 8 veces su tamaño normal |
| Reducir el volumen esplénico en un 30-50 % en el primer año y 50-60 % en los siguientes 2 a 5 años |
| Aliviar los síntomas por la esplenomegalia: Distensión abdominal, saciedad precoz, nuevo infarto esplénico |
| Eliminar el hiperesplenismo |
| Compromiso óseo |
| Disminuir o eliminar el dolor óseo en los primeros 2 años de tratamiento |
| Prevenir las crisis óseas |
| Prevenir la osteonecrosis y el colapso articular subcondrial |
| Mejorar la densidad mineral ósea (DMO) En pacientes pediátricos: Alcanzar la masa esquelética pico normal o ideal Incrementar la DMO cortical y trabecular al segundo año En pacientes adultos: Incrementar la DMO entre el tercer y quinto año |

* Complemento bibliográfico: 21, 22, 23,24
TRE = Terapia de Reemplazo Enzimática
EG = Enfermedad de Gaucher

Tabla 2: Datos demográficos globales de los pacientes argentinos comparados con los inscritos en el registro ICGG

| | Argentina | | Registro ICGG | |
|--|------------|------------------|---------------|------------------|
| | N (%) | Edad en años | N (%) | Edad en años |
| Total Pacientes* | 133 | | 5853 | |
| Enfermedad Gaucher (EG) Tipo† | 131 | | 5761 | |
| Tipo 1 | 128 (97.7) | | 5273 (91.5) | |
| Tipo 2 | 2 (1.5) | | 60 (1.0) | |
| Tipo 3 | 1 (0.8) | | 428 (7.4) | |
| Sexo | 133 | | 5853 | |
| Masculino | 50 (37.6) | | 2751 (47.0) | |
| Femenino | 83 (62.4) | | 3102 (53.0) | |
| Edad al diagnóstico de la EG | | | | |
| | 129 | | 5591 | |
| Mediana (SD) | | 14.1 (14.29) | | 19.9 (18.28) |
| Media (25th,75th) | | 7.9 (3.9, 21.0) | | 14.0 (4.7, 30.7) |
| Min - Max | | 0.1- 67.1 | | -0.9 - 91.1 |
| Estado inicial de la TRE | 133 | | 5853 | |
| Tratado con Imiglucerasa | 114 (85.7) | | 4642 (79.3) | |
| Nunca Tratado | 19 (14.3) | | 1211 (20.7) | |
| Edad al Inicio de la Imiglucerasa | 114 | | 4642 | |
| | | | | |
| Media (SD) | | 19.3 (16.86) | | 27.5 (20.12) |
| Mediana (25th,75th) | | 12.2 (7.9, 30.7) | | 25.8 (9.3, 42.3) |
| Min - Max | | 0.9 - 70.9 | | 0.0 - 87.1 |
| Estatus esplénico | 132 | | 5806 | |
| Esplenectomizado | 21 (15.9) | | 1369 (23.6) | |
| No esplenectomizado | 111 (84.1) | | 4437 (76.4) | |

* “Total de Pacientes” incluye a todos los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión

† Tipo de EG reportado por el médico a cargo

ICGG: Registro del Grupo Internacional de Gaucher

TRE: Terapia de Reemplazo Enzimática

Tabla 3 Distribución de los genotipos en pacientes con EG de Argentina y del Registro ICGG

| | Argentina N (%) | Registro ICGG N (%) |
|--|----------------------------|--------------------------------|
| Pacientes con estudios moleculares/Total Pacientes* | 57/133 | 4179/5853 |
| N370S/Otro alelo† | 17 (29.8) | 599 (14.3) |
| N370S/L444P | 11 (19.3) | 634 (15.2) |
| N370S/N370S | 10 (17.5) | 1268 (30.3) |
| Otro alelo†/Otro alelo† | 5 (8.8) | 193 (4.6) |
| N370S/84GG | 4 (7.0) | 261 (6.2) |
| N370S/?‡ | 3 (5.3) | 406 (9.7) |
| D409H/Otro alelo† | 2 (3.5) | 13 (0.3) |
| L444P/L444P | 1 (1.8) | 266 (6.4) |
| N370S/IVS2+1 | 1 (1.8) | 102 (2.4) |
| L444P/?‡ | 1 (1.8) | 88 (2.1) |
| Otro alelo†/?‡ | 1 (1.8) | 38 (0.9) |
| N370S/D409H | 1 (1.8) | 32 (0.8) |
| L444P/Otro alelo† | - | 151 (3.6) |
| D409H/D409H | - | 28 (0.7) |
| ?‡/?‡ | - | 27 (0.6) |
| L444P/D409H | - | 24 (0.6) |
| 84GG/Otro alelo† | - | 20 (0.5) |
| IVS2+1/Otro alelo† | - | 13 (0.3) |
| 84GG/?‡ | - | 7 (0.2) |
| L444P/84GG | - | 3 (0.1) |
| L444P/IVS2+1 | - | 3 (0.1) |
| 84GG/IVS2+1 | - | 1 (0.0) |
| D409H/?‡ | - | 1 (0.0) |
| IVS2+1/?‡ | - | 1 (0.0) |

*"Pacientes Totales" incluye todos los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión

† "Otro alelo" se define como cualquier alelo identificado diferente a N370S, L444P, IVS2+1, D409H, o 84GG

?‡ Alelo no identificado

EG = Enfermedad de Gaucher

ICGG: Registro del Grupo Internacional de Gaucher

Tabla 4. Manifestaciones Hematológicas y Viscerales Basales† de pacientes argentinos con EG y del Registro ICGG

| | Argentina N (%) | Registro ICGG N (%) |
|---|----------------------------|--------------------------------|
| Total Pacientes* | 114 | 4642 |
| Anemia‡ | 61 | 2533 |
| No | 33 (54.1) | 1450 (57.2) |
| Si | 28 (45.9) | 1083 (42.8) |
| Trombocitopenia (Recuento Plaquetario x 10³/mm³)entre los pacientes no esplenectomizados | 53 | 1871 |
| Leve o Ninguno (≥120) | 19 (35.8) | 454 (24.3) |
| Moderado (60 a <120) | 21 (39.6) | 954 (51.0) |
| Severo (<60) | 13 (24.5) | 463 (24.7) |
| Trombocitopenia (Recuento Plaquetario x 10³/mm³) entre los pacientes esplenectomizados | 6 | 629 |
| Leve o Ninguno (≥120) | 5 (83.3) | 530 (84.3) |
| Moderado (60 a <120) | 0 | 75 (11.9) |
| Severo (<60) | 1 (16.7) | 24 (3.8) |
| Esplenomegalia (Volumen en Múltiplos de lo Normal) | 13 | 1206 |
| Leve o Ninguno (≤5) | 0 | 139 (11.5) |
| Moderado (>5 a ≤15) | 6 (46.2) | 490 (40.6) |
| Severo (>15) | 7 (53.8) | 577 (47.8) |
| Hepatomegalia (Volumen en Múltiplos de lo Normal) | 9 | 1421 |
| Leve a Ninguno (≤1.25) | 1 (11.1) | 388 (27.3) |
| Moderado (>1.25 a ≤2.5) | 5 (55.6) | 755 (53.1) |
| Severo (>2.5) | 3 (33.3) | 278 (19.6) |

† “Basal” se define como el punto más cercano al inicio del tratamiento con imiglucerasa con una ventana de 8 semanas + 2 semanas desde el inicio para el recuento de hemoglobina, recuento de plaquetas y 6 meses + 6 semanas desde el inicio del tratamiento para los volúmenes hepáticos y esplénicos

*Total pacientes incluye todos los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión

‡ Anemia se define de acuerdo a la edad y género. Para la hemoglobina las concentración fue: <12 g/dL para varones mayores de 12 años; <11 g/dL para mujeres mayores de 12 años; <10.5 g/dL para niños entre >2 a 12 años; <9.5 para niños en entre 6 meses a 2 años; <10.1 g/dL para niños menores de 6 meses de edad

EG = Enfermedad de Gaucher

ICGG: Registro del Grupo Internacional de Gaucher

Tabla 5. Manifestaciones óseas Basales† de pacientes con EG argentinos y del Registro ICGG

| | Argentina N (%) | Registro ICGG N (%) |
|------------------------------------|--------------------|------------------------|
| Total de Pacientes* | 114 | 4642 |
| Dolor Óseo | 65 | 2409 |
| No. | 46 (70.8) | 1220 (50.6) |
| SI | 19 (29.2) | 1189 (49.4) |
| Crisis ósea | 57 | 2238 |
| No | 54 (94.7) | 1937 (86.6) |
| SI | 3 (5.3) | 301 (13.4) |
| Infiltración de la MO | 8 | 1226 |
| Ausente | 4 (50.0) | 146 (11.9) |
| Presente | 4 (50.0) | 1080 (88.1) |
| Necrosis Avascular | 35 | 1033 |
| Ausente | 26 (74.3) | 698 (67.6) |
| Presente | 9 (25.7) | 335 (32.4) |
| Infartos | 25 | 924 |
| Ausente | 22 (88.0) | 503 (54.4) |
| Presente | 3 (12.0) | 421 (45.6) |
| Lesiones Líticas | 34 | 645 |
| Ausente | 24 (70.6) | 457 (70.9) |
| Presente | 10 (29.4) | 188 (29.1) |
| Deformidad en frasco de Erlenmeyer | 21 | 1155 |
| Ausente | 14 (66.7) | 304 (26.3) |
| Presente | 7 (33.3) | 851 (73.7) |
| Fracturas | 28 | 709 |
| Ausente | 26 (92.9) | 632 (89.1) |
| Presente | 2 (7.1) | 77 (10.9) |

† “Basal” se define como el punto más cercano al inicio del tratamiento con imiglucerasa con una ventana de no más de 2 años + 6 semanas inclusive desde el inicio del tratamiento para todos los parámetros

*”Total pacientes” incluye todos los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión

EG = Enfermedad de Gaucher

ICGG: Registro del Grupo Internacional de Gaucher

MO = Médula Ósea

Tabla 6. MT logradas en la última valoración de los pacientes con EG argentinos y del Registro ICGG con TRE†

| | Argentina N (%) | Registro ICGG N (%) |
|----------------------|--------------------|------------------------|
| Total Pacientes* | 114 | 4642 |
| Hemoglobina | 104 | 4320 |
| MT lograda | 90 (86.5) | 3788 (87.7) |
| MT no lograda | 14 (13.5) | 532 (12.3) |
| Recuento plaquetario | 104 | 4320 |
| MT lograda | 77 (74.0) | 3534 (81.8) |
| MT no lograda | 27 (26.0) | 786 (18.2) |
| Volumen Esplénico | 44 | 2006 |
| MT lograda | 32 (72.7) | 1417 (70.6) |
| MT no lograda | 12 (27.3) | 589 (29.4) |
| Volumen Hepático | 40 | 2429 |
| MT lograda | 28 (70.0) | 2095 (86.2) |
| MT no lograda | 12 (30.0) | 334 (13.8) |
| Dolor Óseo | 105 | 3754 |
| MT lograda | 86 (81.9) | 2367 (63.1) |
| MT no lograda | 19 (18.1) | 1387 (36.9) |
| Crisis Ósea | 100 | 3675 |
| MT lograda | 99 (99.0) | 3568 (97.1) |
| MT no lograda | 1 (1.0) | 107 (2.9) |

† “Última valoración en el seguimiento” se define como los datos más recientes obtenidos e incorporados al Registro ICGG para cada parámetro.

* “Total de Pacientes” incluye todos los pacientes que cumplen los criterios de inclusión para este análisis. Los datos descriptos corresponden a la disponibilidad de pacientes aptos para la evaluación de cada parámetro

EG = Enfermedad de Gaucher

ICGG: Registro del Grupo Internacional de Gaucher

MT = Meta Terapéutica