I. Genovés Terol, C. Martínez Porcal,
B. Ferrer Lorente, F. Menor Serrano,
J. Dalmau Serra

An Esp Pediatr 1997;46:406-408.

Enfermedad de Gaucher: Resultados del tratamiento enzimático con β -glucosidasa ácida

Introducción

La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad de depósito lisosomal, causada por una actividad deficiente de la enzima glucocerebrosidasa, con acumulación secundaria de glucocerebrósidos en los lisosomas de los macrófagos. El tipo I, no neuropático, se caracteriza por su inicio tardío en la época de lactante y por una alteración multisistémica con progresiva visceromegalia y acúmulo gradual de macrófagos cargados de lípidos en la médula ósea, que da lugar a anemia y trombopenia sintomáticas, junto con cambios óseos estructurales⁽¹⁻³⁾.

Antes de la introducción de la terapia enzimática, el tratamiento para los pacientes más afectados era únicamente de soporte y trasplante de médula ósea. Actualmente, el tratamiento enzimático sustitutivo con infusión i.v. regular de β -glucosidasa ácida produce una regresión en las manifestaciones clínicas de los pacientes^(4,5). La alglucerasa (Ceredase®) es una forma comercial de β -glucosidasa ácida placentaria modificada para tener como células diana a los macrófagos. Sin embargo, la dosis más efectiva de enzima todavía no ha sido establecida⁽⁴⁾.

Presentamos los resultados obtenidos en dos pacientes con EG tipo I tras 9 meses de tratamiento enzimático sustitutivo con alglucerasa.

Observación clínica

Caso 1

Varón de 11 años y 5 meses de edad con hepatoesplenomegalia desde los 7 meses y medio. Diagnosticado a los 4 años por punción de médula ósea (MO) compatible con EG que se confirmó mediante medición de la actividad de β -glucosidasa ácida que era del 5-8% de la actividad normal, tanto en leucocitos como en fibroblastos. Genotipo N370S/?. Mantiene buen estado general hasta los 8-9 años en que se produce un progresivo aumento de la hepatoesplenomegalia, anemia, trombopenia y alteración ósea (evidenciada en la resonancia magnética de fémures) con importante afectación de la medular y un infarto óseo en diáfisis distal del fémur izquierdo. Dado el empeoramiento sufrido, se inicia tratamiento enzimático sustitutivo a los 10 años y medio.

Tabla I Criterios de respuesta al tratamiento

Resultado	Hemoglobina (g/dl)	Recuento de plaquetas (/mm ³)	Volumen Hígado/bazo
Sin respuesta/ progresión	Aumento < 1,6	Aumento < 15.000	Sin modificación
Buena respuesta	Aumento > 1,6	Aumento > 15.000	Reducción > 10%
Respuesta completa	Aumento > 3,2	Aumento > 30.000	Reducción > 30%
Recaída	Normal	Normal	< 2 x normal
	Descenso > 1,6	Descenso > 15.000	Aumento > 10%

Modificado de Hollack et al.⁽⁶⁾

Caso 2

Niña de 9 años y 4 meses de edad. A los 5 años y 7 meses se detectó, por dolor abdominal, importante esplenomegalia. La punción de MO mostró células de Gaucher. Se determinó en leucocitos y fibroblastos la actividad de β -glucosidasa ácida que fue de un 5% del valor control. Genotipo (fibroblastos) N370S/N370S. En el momento del diagnóstico presentaba anemia y esplenomegalia. Inicio empeoramiento a los 7 años y medio con epistaxis y hematomas espontáneos, aumento importante de megalias y de la anemia, junto con trombopenia. Se inició el tratamiento a los 8 años y 5 meses.

La determinación del genotipo en ambos pacientes fue realizada en el Instituto de Bioquímica clínica de Barcelona (Dra. Chabas).

Ambos pacientes han sido evaluados antes y durante el tratamiento, realizándose, entre otros: hemograma, fosfatasa ácida, glucocerebrósidos en plasma y Ac. antialglucerasa. Previo al tratamiento, a los 6 y 9 meses se realizó además ECG, serie ósea, RM y TC abdominal para valorar los volúmenes viscerales. Ambos pacientes eran HIV y HBsAg negativos.

Pauta de tratamiento: Alglucerasa i.v. a una dosis de 30 UI/kg /2 semanas durante los 6 primeros meses y 60 UI/ kg /2 semanas posteriormente.

Para valorar la respuesta al tratamiento, se han utilizado los criterios de Hollack y cols.⁽⁶⁾, que incluyen los de Barton⁽²⁾, y que se pueden ver en la **tabla I**. La respuesta se clasifica como completa, buena, parcial o sin respuesta o recaída según las mejoras que se producen en la Hb, plaquetas y en la reducción de visceromegalias. Los pacientes citopénicos son clasificados como respondedores si se cumplen, al menos, dos de los tres cri-

Centro de trabajo: Hospital Infantil La Fe.
Avenida de Campanar nº 21. 46009 Valencia.
Correspondencia: J. Dalmau Serra. H. Infantil La Fe.
Avda. de Campanar nº 21. 46009 Valencia.
Recibido: Octubre 1996
Aceptado: Diciembre 1996

Tabla II Evolución de ambos pacientes tras 9 meses de tratamiento. En niños sanos la proporción de hígado/peso corporal es de 2,5% y el bazo es de 0,2%

	Caso 1			Caso 2		
	Pretratamiento	6 Meses	9 Meses	Pretratamiento	6 Meses	9 Meses
Peso (kg)/percentil	26,5 / P10	26,5 / P3-10	29,5 / P10-25	20,5 / P3-10	23,8 / p10-25	25 / P10-25
Talla (cm) /percentil	136,5 / P25-50	139 / P25-50	141 / P25-50	119 / P3-10	123,5 / P3-10	125 / P3-10
Hg (g / dl)	10,4	12,8	12,3	9,6	11,8	12
Leucocitos / mm ³	3.700	3.800	4.700	4.370	5.200	6.400
Plaquetas/mm ³	88.000	120.000	109.000	89.000	123.000	173.000
F. ácida	13 U/l	8,3 U/l	6,1 U/l	9,5 U/l	11 U/l	8 U/l
Serie ósea	Infarto óseo	Nuevo	Sin cambios	Metáfisis	Sin cambios	Sin cambios
Hígado/% peso	2.813cc / 10,6%	2.409 cc / 9%	2.310 cc / 7,8%	1.982 cc / 9,6%	1.980 cc / 8,3%	1.980 cc / 7,9%
Proporción	x 4,2	x 3,6	x 3	x 3,8	x 3,3	x 3,1
Variación	—	- 15%	- 26,4%	—	- 13,5%	- 17,7%
Bazo/% peso	1.900cc / 7,2%	1.900 cc / 7,2%	1.782cc / 6%	822cc / 4%	820 cc / 3,4%	668 cc / 2,6%
Proporción	x 36	x 36	x 30	x 20	x 17	x 13
Variación	—	0%	- 16,3%	—	- 15%	- 35%

terios. En los no citopénicos se valora únicamente el cambio en los volúmenes viscerales.

Según estos criterios, tal como se aprecia en la **tabla II**, el *caso 1* presenta a los 6 meses de tratamiento una respuesta parcial/sin respuesta en la esplenomegalia. Además, al 5º mes de tratamiento presentó un nuevo infarto óseo en rodilla izquierda. En el *caso 2* existe una respuesta parcial en todos los parámetros evaluados, con buena respuesta en las plaquetas.

Dada la escasa respuesta, se dobló la dosis de enzima en ambos casos. Tras 3 meses de tratamiento con 60 U/kg/2 semanas se comprueba (Tabla II) : En el *caso 1* una respuesta parcial en todos los parámetros, sin que haya vuelto a presentar empeoramiento, aunque tampoco mejoría, de su afectación ósea. En el *caso 2*, la mejoría es mayor, con respuesta parcial de Hb, completa de las plaquetas y respuesta parcial/buena en las megalias (parcial en el hígado y buena en el bazo con una reducción del 35%).

Hemos valorado, según estos mismos criterios, la respuesta al tratamiento de algunos de los pacientes pediátricos descritos^(1-4,7-10), dividiéndolos, según la dosis de enzima administrada, en un grupo que recibía una dosis alta con baja frecuencia (30-60 U/kg/2 semanas) y uno que recibía una dosis baja con alta frecuencia (2,3 U/kg 3 veces /semana = 15 U/kg/2 semanas). Los pacientes tratados con dosis altas parecen tener mejor respuesta al tratamiento; sin embargo, ambos grupos son escasos y muy heterogéneos entre sí, por lo que no se pueden establecer conclusiones definitivas en cuanto a la mejor dosis de alglucerasa en pacientes pediátricos.

Comentarios

Actualmente existe escasa experiencia con este tratamiento, especialmente en niños, con resultados discordantes. En los dos casos presentados, la mejoría, cuando la ha habido, no ha sido

tan importante como se esperaba según los resultados publicados con la dosis de 30 UI/kg^(1,4,9,11), por lo que se ha aumentado en ambos pacientes a 60 UI/kg, obteniendo a los 3 meses una discreta mejoría.

Aun cuando se han descrito efectos secundarios con la alglucerasa, tales como reacciones cutáneas, aparición de anticuerpos antialglucerasa o 4 casos de hipocalcemia en niños tratados⁽³⁾, nuestros pacientes no han presentado ningún efecto secundario. No han desarrollado Ac. antialglucerasa.

Se desconoce por qué unos pacientes responden al tratamiento, incluso con dosis menores y otros no. Actualmente, no hay variables que puedan predecir qué pacientes se beneficiarán de dosis bajas y cuales no, por lo que dada la gran variabilidad en la expresión clínica de esta enfermedad y su evolución según el genotipo y otros factores aún por determinar, parece justificado individualizar la dosis de tratamiento para cada paciente hasta que la dosis óptima haya sido definida⁽⁶⁾.

El primer caso presentado, tuvo un segundo infarto óseo durante los 6 primeros meses de tratamiento. Recientemente se han descrito en 10 pacientes pediátricos el desarrollo de nuevas lesiones óseas durante el tratamiento (5,10,13). Todas ellas se han producido con dosis bajas, (< 60 UI /kg /2 semanas).

Bibliografía

- 1 Parker RI, Barton NW, Read EJ, Brady RO: Hematologic improvement in a patient with Gaucher's disease on long-term enzyme replacement therapy. Evidence for decreased splenic sequestration and improved red blood cell survival. *Am J Haematol*, 1991; **38**:130-137.
- 2 Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, De Bisceglie AD, Doppelt SH, Hill SC, Mankin HJ, Murray GJ, Parker RI, Argoff CE, Grewal RP: Replacement therapy for inherited enzyme deficiency - Macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med*, 1991; **324**:1464-1470.

- 3 Bembi B, Zanatta M, Carozzi M, Baralle F, Gornati R, Berra B, Agosti E: Enzyme replacement treatment in type 1 and type 3 Gaucher's disease. *Lancet*, 1994; **344**:1679-1682.
- 4 Pastores GM, Sibille AR, Grabowski GA: Enzyme therapy in Gaucher disease type I: Dosage, efficacy and adverse effects in 33 patients treated for 6 to 24 months. *Blood*, 1993; **82**:408-416.
- 5 Incerti C: Gaucher disease: An overview. *Semin Hematol*, 1995; **32** (suppl 1):3-9.
- 6 Hollack CE, Aerts JM, Goudsmit R, Phoa SS, Ek M, Van Weely S, Von dem Borne AE, Van Oers MH: Individualised low-dose alglucerase therapy for type 1 Gaucher's disease. *Lancet*, 1995; **345**:1474-1478.
- 7 Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Doppelt SH, Hill SC, Holder CA, Murray GJ, Parker RI: Dose-dependent responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase in a child with Gaucher disease. *J Pediatr*, 1992; **120**:277-280.
- 8 Fallet S, Grace ME, Sibille A, Mendelson DS, Shapiro RS, Hermann G: Enzyme augmentation in moderate to life-threatening Gaucher disease. *Pediatr Res*, 1992; **31**:496-502.
- 9 Beutler E, Kay A, Saven A, Garver P, Thurston D, Dawson A, Rosebloom B: Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood*, 1991; **78**:1183-1189.
- 10 Zaizov R, Frisch A, Cohen IJ: Lower-dose, high frequency enzyme replacement therapy in children with Type I Gaucher disease: Experience at the Schneider Children's Medical Center of Israel. *Semin Hematol*, 1995; **32** (suppl 1):39-44.
- 11 Zimran A, Hollack 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.
- 12 Pastores GM, Einhorn TA: Skeletal complications of Gaucher disease: Pathophysiology, evaluation and treatment. *Semin Hematol*, 1995; **32** (suppl 1):20-27.