

Guía clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Gaucher en la infancia

A. Baldellou¹, J. Dalmau², P. Sanjurjo³

¹Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital «Miguel Servet». Zaragoza. ²Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital «La Fe». Valencia. ³Unidad de Metabolismo. Hospital de Cruces. Bilbao

Introducción

La enfermedad de Gaucher, con una frecuencia media de uno por cada 40.000 recién nacidos como mínimo, debuta en más de la mitad de los pacientes antes de los 18 años. Cuando se inicia en la infancia suele tener una evolución clínica más rápida y grave que en la edad adulta, existe una relación directa entre el tratamiento precoz y la adecuada respuesta terapéutica, y es muy probable que la aparición de algunas importantes manifestaciones clínicas de la enfermedad necesiten ser prevenidas durante la infancia. Por ello, resulta fundamental aplicar lo antes posible las medidas diagnósticas adecuadas ante todo enfermo con sintomatología compatible con enfermedad de Gaucher.

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

Con el fin de recibir la mejor asistencia sanitaria posible, todo paciente afectado debe ser asistido por un equipo multidisciplinario en un centro pediátrico con experiencia en el tratamiento de enfermedades metabólicas en la infancia.

Diagnóstico

Sospecha clínica

Se basa en la presencia aislada o en combinación de los siguientes signos o síntomas:

- Astenia.
- Retraso del crecimiento.
- Retraso de la maduración sexual.
- Palidez, petequias, equimosis, sangrado «espontáneo».
- *Esplenomegalia*, hepatomegalia.
- Dolor abdominal, distensión abdominal.
- *Alteraciones esqueléticas*: osteopenia, osteoporosis, osteonecrosis, dolor óseo agudo, fracturas patológicas, lesiones líticas, deformidades esqueléticas.
- Alteraciones cutáneas: hidropesía fetal, recién nacido colodión, ictiosis congénita.

- *Alteraciones del sistema nervioso central (SNC)*: alteración de los movimientos sacádicos, estrabismo, ataxia, trismo, epilepsia mioclónica, deterioro intelectual.

Analítica compatible

Los siguientes hallazgos analíticos apoyan fuertemente el diagnóstico:

- Anemia. Trombocitopenia.
- Fosfatasas ácidas tartratoresistentes (TRAP) elevadas.
- Quitotriosidasa elevada.
- Presencia de células de Gaucher en el aspirado medular.

Confirmación diagnóstica

La certeza diagnóstica requiere en todos los casos (incluso en los hermanos de los afectados):

- Comprobación de una *actividad de la β -glucocerebrosidasa disminuida* en leucocitos, fibroblastos u otras células nucleadas del paciente.

Comentarios

Se han subrayado los datos más significativos para el diagnóstico, por su frecuencia o importancia.

Evaluación inicial del paciente

Examen clínico

Antecedentes familiares

- Etnia (si procede, por la epidemiología de la enfermedad).
- Genealogía familiar.
- Peso, talla y perímetro craneal de padres y hermanos.
- Antecedentes patológicos (hemopatías, Parkinson, demencia).

Antecedentes personales

- Embarazo, parto, periodo neonatal.
- Desarrollo psicomotor.
- Crecimiento.

Enfermedad actual

- Falta de medro.
- Astenia, polipnea.
- Dolor o distensión abdominal.
- Palidez, hematomas, sangrado mucoso.

- Dolor óseo, fracturas.
- Alteración del comportamiento social.
- Disminución del rendimiento escolar.
- Cualquier síntoma neurológico.

Examen físico

- Peso, talla, perímetro craneal, índice de masa corporal (IMC) (percentiles).
- Estadio de desarrollo puberal (Tanner).
- Palidez, equimosis, petequias.
- Esplenomegalia. Hepatomegalia.
- Examen de la motilidad ocular.
- Examen de audición.
- Examen neurológico.
- Examen cardiovascular.
- Examen del aparato respiratorio.
- Examen del sistema esquelético.

Exámenes complementarios

- Hematología:
 - Hemograma. Metabolismo del hierro.
 - Pruebas de coagulación.
- Bioquímica:
 - Perfil lipídico.
 - Calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas, proteínas, albúmina.
 - Función hepática. Función renal.
 - Fosfatasa ácida tartratorresistente, quitotriosidasa.
- Biología molecular:
 - Examen de mutaciones del gen codificador de la glucocerebrosidasa.
- Diagnóstico por imagen:
 - Examen del esqueleto: radiografía simple de fémur, tibia, columna y áreas sintomáticas; radiografía (Rx) de carpo izquierdo; Rx de tórax; resonancia magnética (RM) T1 (médula) y T2 (estado vascular) ponderadas de fémur y tibia.
 - Densitometría ósea: absorciometría de rayos X con energía dual (DEXA) o ultrasonidos.
 - Volumen de hígado y bazo: cuantificado mediante RM o ecografía.
- Electrooculografía.
 - Examen de los movimientos sacádicos (videoculografía).
- Oftalmoscopia.
- Electrofisiología:
 - Electroencefalografía (EEG) y potenciales evocados tronculares (PET).
- Examen audiométrico:
 - Audiometría.
 - RM cerebral y troncular.
 - Si existe enfermedad neurológica o en pacientes con sospecha de alteración neurológica y con mutación génica «de riesgo».
- Examen de la función pulmonar.
- Ecocardiografía.
- Desarrollo intelectual:
 - Brunet-Lezine (o Bayley II) <3 años.
 - McCarty 3-7 años.

- Wechsler >7 años.
- Valoración de la calidad de vida.

Comentarios

La evaluación inicial es muy importante ya que permite definir el grado de riesgo del paciente y seguir de forma adecuada su evolución. La práctica de algunos exámenes complementarios que precisan colaboración activa vendrá condicionada por la edad del niño, pero en todos los casos se realizará un examen lo más riguroso y minucioso posible.

El examen de la función pulmonar puede efectuarse mediante ecocardiografía para medir el gradiente transpulmonar por debajo de los 4 años y, por encima de esta edad, puede usarse ecocardiografía, espirometría o pletismografía. La alteración de la función pulmonar no es habitual durante la primera década de la vida.

En el caso de que exista la posibilidad de utilizar diferentes métodos de exploración, se utilizará aquel para el que se posea más experiencia y se procurará que sea siempre el mismo a lo largo del tiempo.

Para la evaluación de la calidad de vida debe usarse el cuestionario expresamente confeccionado y validado para la infancia: «Versión española del cuestionario PedsQL aplicado a niños con enfermedad de Gaucher».

Definición de los objetivos terapéuticos

El objetivo del tratamiento es recuperar al paciente de los síntomas presentes y evitar las posibles manifestaciones futuras. En pediatría, los aspectos preventivos alcanzan su máximo significado y, por ello, es muy importante definir los objetivos terapéuticos de un modo que permita su cuantificación y valoración de forma objetiva a lo largo del tiempo.

- Hemoglobina (Hb):
 - Aumentar la Hb a 11 g/dL a los 12-24 meses de tratamiento.
- Plaquetas:
 - Aumentar las plaquetas para evitar el sangrado durante el primer año. En la trombocitopenia moderada, incrementar las plaquetas de 1,5 a 2 veces durante el primer año y alcanzar el nivel mínimo normal al segundo año de tratamiento.
 - En la trombocitopenia grave, aumentar las plaquetas 1,5 veces el primer año e incrementar lentamente durante los años 2 a 5 (lo ideal es que durante el segundo año se dupliquen), aunque no se normalice la cifra.
 - Evitar la esplenectomía.
 - Mantener la máxima cifra alcanzada sin sangrado de un modo estable.
- Hepatomegalia:
 - Reducir y mantener el volumen, como máximo, entre 1 y 1,5 veces su valor normal.
 - Disminuir el volumen un 20-30% en los años 1 y 2 de tratamiento, y un 30-40% en los años 3 a 5.

- Esplenomegalia:
 - Reducir y mantener el volumen, como máximo, entre 1 y 1,5 veces su valor normal.
 - Reducir el volumen un 20-30% en los años 1 y 2 de tratamiento, y un 30-40% en los años 3 a 5.
- Alteraciones óseas:
 - Eliminar el dolor óseo en 1-2 años. Evitar crisis de dolor óseo.
 - Evitar osteonecrosis y colapso articular subcondral.
 - Alcanzar el pico de masa ósea ideal para su edad.
 - Aumentar el espesor cortical y la densidad mineral trabecular en 2 años.
- Crecimiento y maduración:
 - Alcanzar la talla normal para su edad a los 3 años de tratamiento.
 - Alcanzar un desarrollo puberal normal.

Comentarios

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

El hígado supone en varones normales de entre 5 y 12 años el 3,5% del peso corporal y el 2,5% después de esta edad. En mujeres, los valores normales son del 3,2 y el 2,9%, respectivamente. La equivalencia aproximada es de 1 gramo por cada centímetro cúbico de volumen hepático.

El bazo supone, aproximadamente, el 0,2% del peso corporal y la equivalencia aproximada es de 0,45-0,6 g por cada centímetro cúbico de volumen.

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

Definición individual del riesgo

Una vez establecidos los objetivos terapéuticos, los pacientes pueden definirse en función del grado de riesgo que tienen para desarrollar una evolución clínica grave y, por tanto, seleccionar el tipo de tratamiento inicial de acuerdo con los datos obtenidos de la evaluación basal.

Enfermedad sin manifestaciones neurológicas

- Riesgo alto:
 - Enfermedad que produce síntomas subjetivos (astenia, anorexia, dolor, etc.).
 - Retraso de crecimiento.
 - Evidencia de afectación esquelética.
 - Plaquetas $<60.000/\text{mm}^3$ y/o hemorragia «anómala».
 - Hemoglobina <2 g/dL, por debajo del valor normal para la edad.
 - Afectación de la calidad de vida.
 - Hermano afecto de enfermedad de Gaucher grave.
- Riesgo normal:

- Cualquier niño con déficit de β -glucuronidasa y síntomas clínicos presentes.

Enfermedad con manifestaciones neurológicas

Todos los niños con síntomas neurológicos secundarios a la enfermedad de Gaucher son niños de alto riesgo para la evolución clínica.

Comentarios

La clasificación de alto o bajo riesgo se hace *a priori*, por lo tanto, puede ocurrir que la evolución del paciente esté en contradicción con ella. En todo momento el pediatra deberá ajustar su conducta a las necesidades individuales de su paciente.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Gaucher viene condicionado por la presencia o no de manifestaciones neurológicas.

Tratamiento del paciente sin patología neurológica

- Pacientes tributarios de tratamiento:
 - Todos los pacientes con síntomas deben recibir tratamiento, con independencia de su edad o la gravedad de las manifestaciones clínicas.
- Tipo de tratamiento:
 - En el momento actual, por debajo de los 18 años, el tratamiento debe efectuarse en todos los casos con glucocerebrosidasa manosa-terminal recombinante (Cerezyme®) por vía intravenosa (tratamiento enzimático sustitutivo [TES]).
- Dosis:
 - Niños de alto riesgo: iniciar 60 U/k cada 2 semanas. A los 3 meses, iniciar la valoración de la respuesta terapéutica.
 - Niños de bajo riesgo: iniciar 30-60 U/k cada 2 semanas. A los 3 meses, iniciar la valoración de la respuesta terapéutica.
- En todos los casos:
 - Se recomiendan aumentos o reducciones de dosis en fracciones de 30 unidades.
 - No reducir la dosis antes de los 12-18 meses de tratamiento. A partir de ese momento, se puede valorar la dosis a utilizar cada 6 meses.
 - Dosis mínima a utilizar: 30 U/k cada 15 días.
 - No retirar el TES durante la infancia.

Tratamiento del paciente con patología neurológica

Tratamiento de la forma crónica neuronopática

- Pacientes tributarios de tratamiento:
 - Forma crónica neuronopática identificada: niños con enfermedad tipo 3 comprobada.
 - Niños con riesgo de desarrollar la forma crónica neuronopática: 1. Niños con enfermedad de Gaucher que son hermanos de niños con tipo 3 comprobada; 2. Niños con genotipos de

«riesgo»; por ejemplo: L444P/L444P, D409H/D409H, L444P/D409H, etc., y 3. Niños con inicio de la enfermedad antes de los 2 años de edad y síntomas clínicos graves.

- Tipo de tratamiento:
 - Hoy en día el único tratamiento farmacológico autorizado en este tipo de pacientes es el uso del TES. Los resultados son poco efectivos en la mayoría de los casos, pero los pacientes con esta forma clínica deben beneficiarse de un intento terapéutico.
 - El tratamiento de esta forma de la enfermedad con inhibidores de la síntesis de la glucosilceramida y TES está en fase de ensayo clínico y todavía no se conocen los resultados definitivos.
 - Puede considerarse el trasplante de médula o de células de cordón procedentes de donante no emparentado cuando no se obtenga buena evolución con el TES en estos pacientes. Esta opción terapéutica, aunque no está definitivamente descartada, cada vez es menos utilizada porque el balance entre el riesgo y los beneficios obtenidos no parece muy positivo en la mayoría de los casos.
- Dosis:
 - Forma crónica neuronopática identificada: iniciar 120 U/kg/15 días. Si la patología neurológica progresa, pasar a 240 U/kg/15 días durante 6 meses como máximo. Si no se produce mejora, disminuir la dosis a un nivel que permita controlar los síntomas viscerales.
 - Niños en riesgo para desarrollar forma crónica neuronopática: iniciar 60 U/kg/15 días y vigilar de forma cuidadosa la evolución por si aparecen síntomas de alteración neurológica orgánica o funcional. Vigilar especialmente la normalidad de los movimientos sacádicos.

Tratamiento de la forma aguda neuronopática

- Pacientes tributarios de tratamiento:
 - Puede ensayarse el tratamiento específico de estos pacientes con el objetivo de mejorar su calidad de vida. A efectos prácticos, es conveniente diferenciar entre los que tienen afectación piramidal y los que no la tienen.
- Tipo de tratamiento:
 - Está autorizado el uso del TES y no está contemplado por el momento otro tipo de tratamientos.
- Dosis:
 - Pacientes sin afectación piramidal y predominio de patología bulbar (estridor, dificultad para deglución): probar con 120 U/k cada 2 semanas; revisar dosis y la continuidad del tratamiento a los 6 meses de su inicio.
 - Pacientes con afectación piramidal (opistótonos, espasticidad, trismo) y afectación cognitiva importante: ensayar una dosis de 15 U/k cada 2 semanas solamente para mejorar la visceromegalia.

Comentarios

El tratamiento enzimático sustitutivo para niños con formas no neuronopáticas de la enfermedad suele iniciarse, por lo general, con 60 unidades por kilo cada 15 días.

En los niños con enfermedad neuropática, especialmente en las formas agudas, no debe insistirse de forma indefinida en el tratamiento y es conveniente decidir conjuntamente con la familia la retirada del TES después de un tiempo prudencial (entre 6 y 12 meses) sin resultados terapéuticos satisfactorios.

Criterios de pérdida en el mantenimiento de los objetivos previamente alcanzados

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

- Criterios determinantes de pérdida:
 - Si la Hb desciende 1,5 g/dL por debajo del valor previo a la reducción de la dosis.
 - Si las plaquetas descienden un 25% por debajo del valor previo a la reducción de la dosis, o si la cifra es inferior a 80.000/mm³.
 - Si aparece sangrado «espontáneo».
 - Si el hígado o el bazo aumentan un 20% de volumen respecto al anterior.
 - Si la enfermedad ósea progresa (empeora el dolor, fractura, infarto, necrosis).
 - Si empeora la calidad de vida.
 - Agravamiento de síntomas pulmonares, si los hay.
 - Disminución del crecimiento.
- Criterios optativos:
 - Aumento de quitotriosidasa (valorar variaciones que sean superiores al 5%).
 - Descenso de la densidad mineral ósea.

Comentarios

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

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

Seguimiento

El seguimiento de los niños con enfermedad de Gaucher debe ser individualizado, pero el uso de un protocolo de

«mínimos» facilita el control adecuado de los pacientes a largo plazo.

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

En los niños con enfermedad neurológica debe practicarse un seguimiento específico de esta patología, con independencia de los controles que puedan ser comunes con los otros pa-

cientes y de acuerdo con las exigencias derivadas de su propia situación clínica.

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

Con las recomendaciones recogidas en esta guía es posible diseñar un algoritmo para el tratamiento individualizado de cada paciente, que es el objetivo final deseado en el tratamiento de los niños con enfermedad de Gaucher. ■

A. Seguimiento de niños sin enfermedad neurológica detectada

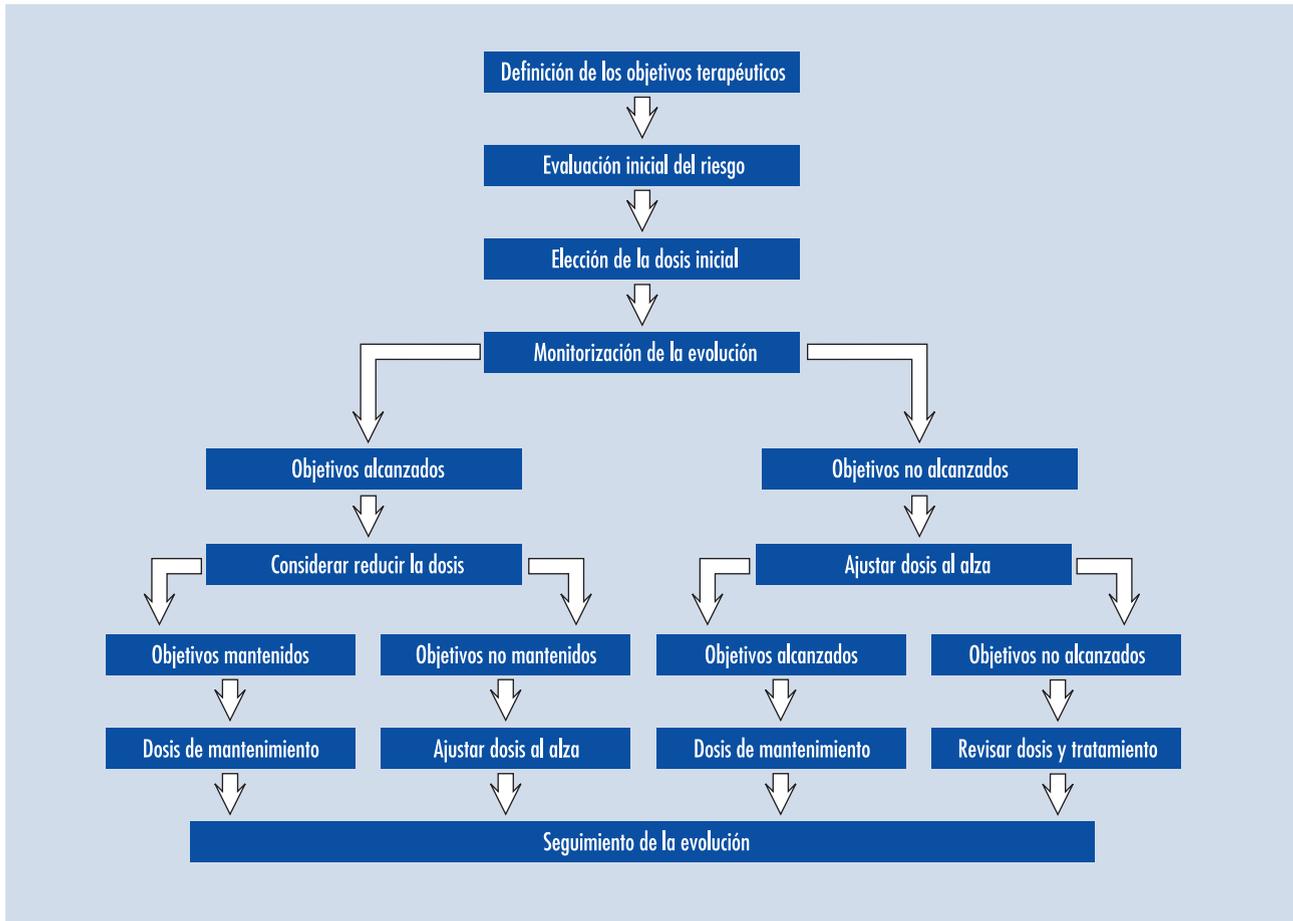
	Pacientes sin TES		Pacientes con TES		
	Cada 12 meses	Cada 12-24 meses	Sin alcanzar los objetivos terapéuticos		Alcanzados los objetivos terapéuticos Cada 12-24 meses
			Cada 3 meses	Cada 12 meses	
Examen físico	X (cada 6 meses)		X		X
Hemoglobina, plaquetas	X (cada 6 meses)		X		X
Quitotriosidasa, o TRAP	X		X		X
Volumen visceral		X		X	X
Función pulmonar ^a	X			X	X
Función cardiovascular	X			X	X
Examen de los movimientos sacádicos ^b	X			X	X
RM de columna y fémur ^c		X (24 m)		X	X
Rx simple de tórax, columna y huesos largos ^d		X		X	X
Densitometría ósea		X		X	X (24 m)
Calidad de vida	X			X	X
Anticuerpos contra la enzima					X

^aPara el examen de la función pulmonar puede utilizarse el método más adecuado para la edad del niño. ^bEl examen de los movimientos sacádicos es obligado en pacientes no N370S. ^cLas exploraciones por resonancia magnética (RM) pueden limitarse en ausencia de síntomas esqueléticos en pacientes con buena evolución clínica y analítica. ^dLos exámenes radiológicos simples pueden simplificarse en ausencia de síntomas esqueléticos en pacientes con buena evolución clínica y analítica. TRAP: fosfatasa ácida tartratoresistente.

B. Seguimiento de la patología neurológica en niños con enfermedad neuronopática

Control	Metodología	Frecuencia
Clínico	Examen neurológico	3-6 meses
Neurooftalmológico	Movimientos sacádicos	12 meses
Audición	Audiometría clínica PET	12 meses
Imagen SNC	RM	Si los síntomas la justifican
Neurofisiología	EEG	Si los síntomas lo justifican
Desarrollo cognitivo	Brunet-Lezine (o Bayley) McCarty Wechsler	12 meses

Comentarios: La frecuencia y el tipo de controles a realizar deberán adaptarse a la evolución de cada paciente. SNC: sistema nervioso central; PET: potenciales evocados tronculares; RM: resonancia magnética; EEG: electroencefalografía.



Bibliografía

- Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Dopplet SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1991; 324: 1.464-1.470.
- Stocker JT, Dehner LP. *Pediatric pathology.* Filadelfia: JB Lippincott, 1992.
- Downey MT. Estimation of splenic weight from ultrasonographic measurements. *Can Assoc Radiol J.* 1992; 43: 273-277.
- Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel E, et al. 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.
- Cox TM, Aerts FG, Andria G, Beck M, et al. The Advisory Council to the European Working Group on Gaucher Disease (EWGGD). The role of the iminosugar N-butyldeoxyjirimycin (Miglustat) in the management of the type I (non neuronopathic) Gaucher disease: a position statement. *J Inherit Metab Dis.* 2003; 26: 513-526.
- Kluhs L, Teichgraber UK, Schneider U, Ludwig WD, Dorken B, Benter T. Accuracy of the sonographic determination of the splenic weight in comparison with the weight at autopsy. *Fortschr Röntgenstr.* 2003; 175: 532-535.
- Grabowski GA. Gaucher disease lessons from a decade of therapy. *J Pediatr.* 2004; 144: S15-S19.
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr.* 2004; 144: 112-119.
- Baldellou A, Andrea G, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Grabowski GA, et al. Paediatric non-neuropathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr.* 2004; 163: 67-75.
- Lebel E, Dweck A, Foldes J, Golowa Y, Itzhaky M, Zimran A, et al. Bone changes with enzyme therapy for Gaucher disease. *J Bone Miner Metab.* 2004; 22: 597-601.
- Grabowski GA. Recent clinical progress in Gaucher disease. *Curr Opin Pediatr.* 2005; 17: 519-524.
- Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, Midtry P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, et al. Individualization of long term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med.* 2005; 7(2): 105-110.
- Weinberg NJ, Barranger JA, Charrow J, Grabowski GA, Mankin HJ, Mistry P. Guidance on the use of miglustat for treating patients with type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2005; 80: 223-229.
- Alentado N, Escrig R, Dalmau J. Enfermedad de Gaucher tipo I: 10 años de experiencia en el tratamiento enzimático sustitutivo. *Acta Pediatr Esp.* 2005; 63: 373-376.
- Andrea G, Parenti G. Oligosaccharidosis and related disorders. En: Blau N, Hoffmann GF, Leonard J, Clarke JTR, eds. *Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases.* Berlin: Springer-Verlag, 2006; 205-215.