

Agradecimientos

A nuestros pacientes, que son quienes nos motivan a trabajar día a día. Por su sonrisa.

Bibliografía

1. Halböök T, Sjölander, Amark P, Miranda M, BjurulfBjörn, Dahlin M. Effectiveness of the ketogenic diet used to treat resistant childhood epilepsy in Scandinavia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19:29–36.
2. Pablos-Sánchez T, Oliveros-Leal L, Núñez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Moreno Villares JM, Simón-de las Heras R. Experiencia en el tratamiento con dieta cetogénica de la epilepsia refractaria en la edad pediátrica. *Rev Neurol*. 2014;58:55–62.
3. Kossoff EH, Wang HS. Dietary therapies for epilepsy. *Biomed J*. 2013;36:2–8.
4. Thamrongkol S, Vears DF, Bicknell-Royle J, Nation J, Draffin K, Stewart KG, et al. Efficacy of the ketogenic diet: Which epilepsies respond? *Epilepsia*. 2012;53:e55–9.
5. Nangia S, Caraballo RH, Kang HC, Nordli DR, Scheffer IE. Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy Res*. 2012;100:252–7.
6. Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R., Rios V, Soraru A, Arroyo H, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: Multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure*. 2011;20:640–5.

Nerea Gorria Redondo^{a,*}, María Luz Angulo García^a,
María Montesclaros Hortigüela Saeta^b
y David Conejo Moreno^a

^a Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

^b Servicio de Neurología Infantil, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: nereagorria@hotmail.com,
ngorria@saludcastillayleon.es (N. Gorria Redondo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.10.012>

Enfermedad de Gaucher: tratamiento enzimático sustitutivo iniciado en la edad pediátrica. Experiencia de 20 años



Gaucher disease: enzyme replacement treatment initiated at pediatric age; 20-year experience

Sra. Editora:

La enfermedad de Gaucher (EG) se origina por el déficit de la enzima beta glucosidasa ácida (GBA)¹. La clasificación aceptada actualmente es: tipo 1 (no neuronopática, EG-1), tipo 2 (neuronopática aguda, EG-2) y tipo 3 (neuronopática crónica). Desde 1994, el tratamiento enzimático sustitutivo (TES) está disponible en España. Debido a la limitada experiencia con la que se cuenta con relación a su eficacia y seguridad a largo plazo, pensamos de interés describir la experiencia en un hospital infantil terciario en el que se empezó a utilizar esta terapia en cuanto estuvo disponible.

Se describe retrospectivamente la evolución de siete pacientes con EG (5 EG-1 y 2 EG-2) tratados en los últimos 20 años en el Hospital Infantil La Fe de Valencia. El diagnóstico fue confirmado mediante medición de la actividad de GBA en leucocitos (AGL) y estudio de mutaciones en el gen GBA. Al diagnóstico, y posteriormente cada año, se evaluaron peso, talla, IMC, grado de hepatomegalia-esplenomegalia, hemograma, hemostasia, quitotriosidasa, quimiocina ligando 18 (CCL18) y densitometría ósea de la columna. Se realizó resonancia magnética (RM) abdominal para evaluar el volumen hepático y el esplénico, calculando el múltiplo del valor normal². En pacientes con afectación ósea se llevó a cabo RM de los huesos largos. El TSE se administró por infusión

intravenosa de 2 h cada 2 semanas en dosis de 60 UI/kg en pacientes con EG-1.

La **tabla 1** muestra la evolución de los 5 pacientes con EG-1. La edad al diagnóstico osciló entre los 22 meses y los 11 años. En todos los casos se encontraron células de Gaucher en el aspirado de médula ósea. El análisis genético detectó la mutación N370S en heterocigosis en 3 de los pacientes y la mutación L444P en 2. Todos los pacientes presentaron hepatoesplenomegalia y anemia. La hepatomegalia inicial era de 1,9 a 3,5 veces el volumen normal, y la esplenomegalia de 9 a 65 veces el volumen normal. Un paciente presentó lesiones por infarto óseo y 2 tenían fémures con forma de matraz de Erlenmeyer. La AGL osciló entre 0,26 y 2,87 nM/mg Prot.h (por debajo del 8% del valor control en todos los casos). Los pacientes 1 y 2 fueron tratados con alglucerasa entre 1995 y 1998 y, a partir de entonces, con imiglucerasa. Todos los pacientes mejoraron en peso y talla, y en los niveles de hemoglobina y plaquetas. El TSE redujo el volumen hepático hasta 3 veces, y el esplénico entre 4 y 5. Estas mejoras ocurrieron principalmente durante los primeros 12-24 meses de tratamiento. Los pacientes no requirieron transfusiones de sangre. En el año 2009, debido a una escasez en el suministro de imiglucerasa que duró 6 meses⁴, 2 pacientes empezaron a ser tratados con miglustat. Ambos mostraron un incremento en la quitotriosidasa y la CCL18; y los niveles de estos 2 biomarcadores se normalizaron al reintroducir el TSE a las dosis previas. Estos pacientes no presentaron afectación hematológica u ósea ni mostraron cambios en la hepatoesplenomegalia. En 4 pacientes con EG-1, el TSE se inició antes de los 10 años de edad (en 2 de ellos a los 2 años). Dos pacientes han recibido TSE durante 20 años y uno durante 13 años. En ningún caso hubo eventos adversos relacionados con el TSE, y en todos se alcanzaron y mantuvieron los objetivos terapéuticos⁵. La mutación N370S protege contra la afectación neurológica, mientras que la mutación L444P, presente en el 77% de los alelos de la EG neuronopática, aumenta el riesgo de esta

Tabla 1 Características basales y evolución de pacientes con EG tipo 1

	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3		Paciente 4		Paciente 5	
Sexo	Niño		Niña		Niño		Niña		Niña	
Edad al inicio de síntomas	2 años		5 años		2 años		10 años		16 meses	
Edad al diagnóstico	4 años		5 años		2,4 años		11,9 años		22 meses	
Edad (año) al inicio de TSE	10 años (1995)		8 años (1995)		2 años (2002)		12 años (2005)		2 años (2013)	
Síntomas/signos	HEM		HEM		HEM		HEM		HEM	
Células de Gaucher en AMO	++++		++++		++++		++++		++++	
Genotipo	N370/G113E		N370S/Del 55		N370S/P182L		L444P/A456P		L444P/L444P	
Actividad de la GBA en leucocitos (nM/mg Pr.h)	0,26		0,70		0,52		2,87		0,7	
Última densitometría de columna (z score)	-0,7		-1,0		-0,2		0,4		ND	
Evolución: Año	1995	2014	1995	2014	2002	2014	2005	2013	2013	2014
Peso (z score ^a)	-1,25	-0,27	-0,86	0,67	-1,10	-1,05	-0,60	0,02	0,49	0,29
Talla (z score ^a)	-0,87	1,23	-1,0	-0,38	-1,54	-1,41	-1,57	-1,95	-0,69	-0,92
Hb (g/dl)	10,4	14,1	9,6	12,5	7,8	14,7	7	10,9	11,7	12,2
Plaquetas/mm ³	88.000	214.000	89.000	207.000	69.000	171.000	41.000	176.000	82.000	185.000
Serie ósea	Infarto óseo	Lesiones residuales	Matraz de Erlenmeyer	Lesiones residuales	Trastornos hueso trabecular	Lesiones residuales	Osteoporosis	Normal	Normal	Normal
Volumen hepático (cc) (% pc) M.V.N.	2.813 (10,6%) 3	1.835 (2,7%) 1,1	1.075 (5,2%) 2,1	1.146 (1,8%) 1	975 (7,7%) 3,1	1.191 (2,2%) 1	3.312 (8,1%) 3,5	1.497 (2,5%) 1	623 (4,7%) 1,9	681 (4,7%) 1,9
Volumen esplénico (cc) (% pc) M.V.N.	1.900 (7,2%) 36	346 (0,5%) 2,5	411 (1,9%) 9,5	126 (0,2%) 1	423 (3,3%) 16,5	266 (0,5%) 2,5	4.800 (13%) 65	551 (0,9%) 4,5	557 (4,2%) 21	146 (1,0%) 5
Quitotriosidasa nM/mL/h	7.808	2.176	1.123	147	2.293	1.335	37.132	212	26.669	2.065
CCL 18 (ng/ml) ^a	322	186	51	56	338	153	3.763	213	1.970	372

AMO: aspirado de médula ósea; CCL 18: quimiocina (motivo C-C) ligando 18; EG: enfermedad de Gaucher; GBA: glucocerebrosidasa; Hb: hemoglobina; % pc: porcentaje con respecto al peso corporal; HEM: hepatoesplenomegalia; M.V.N.: múltiplo del valor normal (valor normal: hígado: 2,5% del peso corporal; bazo: 0,2% del peso corporal); ND: no hay datos.

^a Puntuación Z según Carrascosa et al.³

Tabla 2 Características basales de pacientes con EG tipo 2

	Paciente 1	Paciente 2
Año del diagnóstico	1998	2006
Sexo	Niño	Niña
Edad al inicio de los síntomas (meses)	4-5	3
Edad al diagnóstico (meses)	5	7
Peso/talla/PC (z score)	-0,94/-0,37/-1,71	-2,19/-1,37/-0,36
Razón de la primera visita médica	Síndrome febril y esplenomegalia	Disnea y disfagia
Síntomas/signos neurológicos	Estrabismo convergente; hipertonía axial; opistótonos	Hiperextensión cervical; hipertonía axial; hipotonía de las extremidades; estrabismo
Hepatoesplenomegalia	H: 3 cm; S: 10 cm	H: 4 cm; S: 4 cm
Hemoglobina (g/dl) Plaquetas (U/ μ l)	10,3 208.000	10,7 191.000
Serie ósea	Fémur con deformidad de matraz de Erlenmeyer	Escoliosis dorsolumbar; aumento de densidad ósea en metafisis femorales/humerales proximales; metafisis femorales distales ensanchada
RM craneal	Normal; mielinización normal	Normal; mielinización normal
Células de Gaucher en aspirado de MO	++++	++++
Quitotriosidasa (nM/mL/h)	3.454	8.736
CCL 18 (ng/ml)	ND	752
Actividad de glucocerebrosidasa en leucocitos (nM/mg Pr.h)	0,26	1,70
Genotipo	L444P/S364R	L444P/c,1263-1317del55
TSE (UI/kg cada 2 semanas)	No	120 (total de 4 dosis)
Edad al morir (meses)	8,5	9

CCL18: quimiocina (motivo C-C) ligando 18; EG: enfermedad de Gaucher; MO: médula ósea; ND: no hay datos; PC: perímetro cefálico; RM: resonancia magnética; TSE: terapia de sustitución enzimática.

forma de la enfermedad. No obstante, la coexistencia de determinados polimorfismos puede modificar este riesgo⁶. El paciente 4, que no presentó síntomas neurológicos, mostró lesiones hiperintensas en la sustancia blanca periventricular en RM que se han mantenido estables. De modo similar, en el paciente 5, homocigoto para la mutación L444P, la RM craneal y el examen neurológico fueron normales y respondió bien a la TSE.

Como se aprecia en la [tabla 2](#), los pacientes con EG-2 presentaron hepatoesplenomegalia, trastornos óseos y quitotriosidasa elevada, pero la RM craneal no mostró lesiones importantes. Ambos tenían la mutación L444P en heterocigosis y murieron antes de los 9 meses de edad. Uno de estos pacientes fue tratado con 4 dosis de TSE de 120 UI/kg. Hemos de resaltar que una RM craneal normal no descarta la EG-2.

En resumen, en los 20 años en los que se ha utilizado el TSE en pacientes con EG en nuestro centro hemos observado la evolución de pacientes de diferentes características: a) Tres pacientes con EG-1 con la mutación N370S evolucionaron bien, excepto durante el período de escasez del TSE, que afectó a 2 pacientes que mostraron incrementos considerables en los valores de quitotriosidasa y CCL18; estos marcadores son más sensibles y precoces que los cambios observados en parámetros hematológicos y óseos; b) Dos pacientes con EG-1 con la mutación L444P no presentaron ningún signo o síntoma neurológico durante los

períodos de 10 y 2 años, respectivamente, en los que recibieron TSE, y c) Los 2 pacientes con EG-2 fallecieron a los 2-3 meses del diagnóstico, a pesar de haber sido tratados con dosis altas de TSE. Esta es la razón por la que las guías de tratamiento actuales no recomiendan el uso del TSE en la EG-2⁷.

Bibliografía

1. Kaplan P, Baris H, de Meirleir L, di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr.* 2013;172:447-58.
2. Genoves Terol I, Martínez Porcal C, Ferrer Lorente B, Menor Serrano F, Dalmau Serra J. Gaucher's disease: Results of enzymatic treatment with beta glucosidase acid [Article in Spanish]. *An Esp Pediatr.* 1997;46:406-8.
3. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández M, López-Siguero JP, López D, Sánchez E. Estudios españoles de crecimiento 2010. Asociación Española de Pediatría; 2010.
4. Giraldo P, Irun P, Alfonso P, Dalmau J, Fernández-Galán MA, Figueredo A, et al. Evaluation of Spanish Gaucher disease patients after a 6-month imiglucerase shortage. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;46:115-8.
5. Baldellou A, Dalmau J, Sanjurjo P. Guía clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Gaucher en la infancia. *Acta Pediatr Esp.* 2006;64:175-80.

6. Alfonso P, Navascues J, Navarro S, Medina P, Bolado-Carrancio A, Andreu V, et al. Characterization of variants in the glucosylceramide synthase gene and their association with type 1 Gaucher disease severity. *Hum Mutat.* 2013;34:1396–403.
7. Vellodi A, Tytki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: Revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32:660–4.

Isidro Vitoria Miñana* y Jaime Dalmau Serra

Nutrition and Metabolopathies Unit, Hospital Infantil La Fe, Valencia, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vitoria_isi@gva.es (I. Vitoria Miñana).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.08.016>