

Actualización del consenso argentino de enfermedad de gaucher: grupo argentino para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de gaucher

Argentina Gaucher Disease Consensus Update:
Argentine Group for diagnosis and Treatment
of Gaucher Disease



ARTÍCULO
ORIGINAL

Drelichman G.¹; Fernández Escobar N.¹; Basack N.¹; Aversa L.¹;
Aguilar G.²; Larroudé MS.³; Watman N.⁴; Bolesina M.⁴;
Kohan R.⁴; Elena G.⁵; Veber SE.⁵; Dragosky M.⁶; Márquez M.⁶;
Feliú A.⁷; Sciuccati G.⁷; Cuello MF.⁸; Fynn A.⁸; Aznar M.⁸;
Guelbert NB.⁹; Oliveri B.¹⁰; Schenone AB.¹¹; Reichel P.¹²; Ruiz A.¹²;
Chain JJ.¹³; Arizo A.¹⁴; Bietti J.¹⁴; Barr D.¹⁴; Zirone S.¹⁵;
Bacciedoni V.¹⁶; Del Río F.¹⁶; Cédola A.¹⁷; Gatto E.¹⁸; Echeverry J.¹⁸;
Borchichi S.¹⁹; Schweri M.²⁰; Aggio M.²¹; Kisinovsky I.²²;
Fernández V.²³; Rozenfeld P.²⁴; Soberon B.²⁵; Lezscano A.²⁶;
Núñez G.²⁷; Baduel C.²⁷; Fernández Sasso D.²⁸; Diez B.²⁹.

¹Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", CABA;

²Centro de Diagnóstico E. Rossi, CABA; ³Hospital C. Milstein, CABA;

⁴Hospital Ramos Mejía, CABA; ⁵Hospital de Niños Pedro de Elizalde, CABA;

⁶Hospital de Oncología Marie Curie, CABA;

⁷Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, CABA;

⁸Hospital de Niños Superiora Sor María Ludovica, La Plata, Provincia de Bs. As.;

⁹Centros de Estudios de las Metabopatías Congénitas, Córdoba;

¹⁰Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA;

¹¹Fundación para el estudio de las enfermedades Neurometabólicas / Laboratorio de Neuroquímica "Dr. N. A. Chamoles", CABA;

¹²Hospital CEPSE Eva Perón, Santiago Del Estero;

¹³Hospital Del Niños Jesús, Tucumán; ¹⁴Hospital Iturraspe, Santa Fe;

¹⁵Clínica del Niño del Rosario, Santa Fe; ¹⁶Hospital Lagomaggiore, Mendoza;

¹⁷Sanatorio San Lucas, Neuquén; ¹⁸INEBA, CABA;

¹⁹Hospital Provincial de Pediatría, Posadas, Misiones;

²⁰SAMIC El Dorado, Misiones;

²¹Instituto Lavalle de Oncología Bahía Blanca, Provincia de Bs. As.;

²²Sanatorio Urquiza, Quilmes, Provincia de Bs. As.;

²³Hospital Privado Dr. Raúl Matera, Bahía Blanca, Provincia de Bs. As.;

²⁴IIFP, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata-CONICET, La Plata, Provincia de Bs. As.;

²⁵Equipo de infusiones domiciliarias de Enfermedades Lisosomales;

²⁶Sanatorio Finochietto, CABA; ²⁷Hospital C. Argerich, CABA;

²⁸Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento (IADT); ²⁹ FLENI, CABA.

drgdrelichman@yahoo.com.ar

Fecha de recepción: 18/11/2015

Fecha de aprobación: 4/12/2015

HEMATOLOGÍA: 4 - 51
Suplemento: Enfermedad de Gaucher
Diciembre 2015

Palabras clave: Enfermedad de Gaucher, metas terapéuticas, grupos de riesgo, terapia de reemplazo enzimática, tratamiento de por vida.

Resumen

La enfermedad de Gaucher (EG) es un padecimiento crónico, progresivo y multisistémico. La determinación del nivel de actividad de la enzima lisosomal β -glucosidasa ácida (β -Casa) es indispensable para el diagnóstico y esencial antes de iniciar el tratamiento con terapia de reemplazo enzimática (TRE). La biopsia de médula ósea (MO) y/o de hígado no debería usarse para el diagnóstico de la EG ya que si bien puede orientar al diagnóstico, no reemplaza a la determinación de la actividad enzimática. La TRE es el tratamiento estándar actual que ha mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes con EG tipo 1. El tratamiento es de por vida y establecer las metas terapéuticas (MT) estimula el cumplimiento del tratamiento y minimiza sus interrupciones. El alcance de las MT sirve como marcador para evaluar cambios o ajustes en el régimen terapéutico. Los ajustes de la dosis sólo deben ser considerados cuando las MT han sido alcanzadas, las que deberán mantenerse ante cualquier modificación del régimen terapéutico. La pérdida de alguna MT alcanzada indica, más que una falla terapéutica, una adherencia irregular al tratamiento, una dosificación inadecuada de la TRE o la posibilidad de una patología asociada que pueda confundir el análisis de la evolución de la enfermedad. El tratamiento individualizado de los pacientes con TRE dirigido por un equipo multidisciplinario es el método más eficiente y de mejor relación costo-beneficio para mejorar la salud de los pacientes con EG tipo 1. El presente trabajo representa la evaluación de la información científica actual, la que será revisada, analizada y ampliada periódicamente.

Introducción

La EG es el trastorno metabólico de depósito lisosomal más frecuente. Es un padecimiento crónico, progresivo y multisistémico. Los síntomas más frecuentemente encontrados al diagnóstico son citopenias periféricas, visceromegalias y distintos grados de enfermedad ósea¹. La enfermedad es el resultado de una mutación autosómica recesiva en el gen que

Keywords: Gaucher Disease, therapeutic goals, risk groups, enzyme replacement therapy and full life Treatment

Abstract

Gaucher disease (GD) is a chronic, progressive and multisystemic disease. The diagnosis of GD must be established by enzyme analysis, acid β -glucosidase (GCase) activity. This determination is essential for diagnosis and relevant before initiating treatment with enzyme replacement therapy (ERT). Bone marrow biopsy (BM) and/or liver biopsy are not necessary for diagnosis purpose, the presence of Gaucher cells may guide to a suspicion but does not replace the need to determine enzyme activity. ERT is the current standard treatment for GD type 1 patients. It has significantly improved the quality of life of these patients.

Treatment is lifelong. Marking therapeutic goals (TG) encourages compliance and minimizes treatment interruptions. TG are used to monitor the response to treatment.

The achievement of TG is used to evaluate adjustments in the therapeutic regimen. Dosage adjustments should only be considered when the TG have been achieved and maintained. When a TG is lost one must rule out other causes other than treatment failure as: irregular adherence to treatment, inadequate dosing of ERT or the possibility of an associated pathology that could be affecting the monitoring tests. Individualized dose ERT regimen and the follow up with a multidisciplinary team is most efficient and best cost-benefit ratio method to improve the health of patients with GD type 1. This consensus represents the evaluation of current scientific information and will be reviewed and analyzed periodically.

codifica la síntesis de la enzima lisosomal β -Casa. El defecto genético se localiza en el cromosoma 1 región q2.1. La deficiencia enzimática produce la acumulación de la glucosilceramida en los lisosomas del sistema monocito macrófago llevando a la acumulación de glucocerebrósidos en MO, bazo, hígado, pulmones y en las formas neurológicas en

sistema nervioso central, causando daño celular y disfunción orgánica. La determinación del nivel de actividad de la β -Casa es indispensable para el diagnóstico. Con 20 años de experiencia, la TRE es el tratamiento estándar que ha mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes con EG tipo 1. La intervención terapéutica temprana, con dosis adecuada, permite especialmente en niños, evitar la aparición de complicaciones severas como la patología ósea irreversible y/o las relacionadas a la esplenectomía. El logro de las MT es el factor pronóstico más importante para valorar el éxito de la TRE. Uno de los principales objetivos es el de preservar la salud ósea, debido a que la misma marca el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. Internacionalmente en la actualidad están disponibles diferentes TRE de uso endovenoso como imiglucerasa, velaglucerasa α , taliglucerasa α y un bio-similar de imiglucerasa (Abcertin®). Por otro lado, se encuentran drogas con diferente mecanismo de acción como las terapias de reducción de sustrato (TRS) de uso oral, como miglustat y eliglustat, ampliando las posibilidades terapéuticas de los pacientes con EG.

Material y métodos

En mayo del 2015 el Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento para la EG (GADTEG) se reunió para actualizar el consenso previo realizado en

el año 2006 y actualizado en el 2013. Asistieron a la reunión profesionales de distintas especialidades: hematólogos (adultos y pediátricos), reumatólogos, osteólogos, especialistas en imágenes, biólogos y bioquímicos, representantes de centros nacionales con experiencia en esta patología. Se conformaron diferentes comisiones de trabajo con temáticas asignadas para actualizar e incorporar nuevos conceptos. Se nombró un coordinador y dos revisores para realizar el ensamble y el escrito final. Fueron revisadas citas bibliográficas internacionales de los últimos 10 años. Para cada uno de los temas se llegó a una recomendación del panel de expertos. El panel acordó que las recomendaciones surgidas serán válidas para el manejo de pacientes con EG tipo 1, 2 y 3.

Objetivos

El objetivo final de esta guía es el de actualizar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la EG contribuyendo al manejo multidisciplinario de los pacientes con esta enfermedad.

Clínica

El cuadro clínico de la EG es altamente heterogéneo, existiendo formas severas en la infancia y formas de severidad variable en la edad adulta². De acuerdo a la evolución clínica y a la presencia o ausencia de cuadro neurológico la EG se clasifica en tres tipos (**Tabla 1**)^{3, 4, 5, 6, 7}

Tabla 1: Clasificación clínica de la EG^{4, 21}

- **EG tipo 1 (no neuropático):** 90% de los pacientes. El 70% se diagnostica en la edad pediátrica (< 18 años). La triada clásica es citopenias, organomegalias y compromiso óseo. Más del 80% de los pacientes logran las MT con la TRE. La mutación más frecuente es la presencia de un alelo N370S.
- **EG tipo 2 (neuropática aguda):** aproximadamente el 2-4% de los pacientes. Presenta compromiso neurológico severo durante el primer año de vida con menor sintomatología sistémica y ósea. Tiene alta mortalidad dentro de los 2 primeros años de vida. El compromiso de SNC no responde a la TRE debido a que estas macromoléculas no pasan la barrera hemato-encefálica. La mutación más frecuentemente encontrada es L444P en homocigosis.
- **EG tipo 3 (neuropática subaguda):** El 4 al 8% de los pacientes. A la triada clásica de la EG tipo 1 (citopenias, organomegalias y compromiso óseo) se agregan manifestaciones neurológicas en la niñez temprana o adolescencia; siendo uno de los primeros signos los movimientos sacádicos oculares patológicos. Las mutaciones más frecuentemente encontradas son la L444P y la D409H, tanto en homocigosis como combinadas entre sí.

En la actualidad, esta clasificación clínica está discutida debido a la posibilidad de encontrar distintas manifestaciones neurológicas en la EG tipo 1. Esta forma clínica se asocia en mayor frecuencia con enfermedad de Parkinson. Además, están descriptas manifestaciones neurológicas periféricas especialmente en pacientes adultos, como polineuropatías sensitivas y motoras y una mononeuropatía del nervio cubital. Pacientes con estudios electrofisiológicos normales pueden tener al examen físico calambres y parestesias. Por lo tanto la EG debería ser vista como una serie de fenotipos a lo largo de un espectro basado en la severidad de los síntomas y el grado de compromiso neurológico: así pacientes con manifestaciones tempranas y severas se encuentran

en un extremo del continuum mientras que pacientes asintomáticos se ubican en el extremo opuesto^{8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15}.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la EG se basa únicamente en la demostración de la disminución de la actividad de la enzima β -Casa. La presencia de células de Gaucher en biopsias de hígado, ganglio o MO, si bien pueden orientar al diagnóstico, no reemplazan a la determinación de la actividad enzimática y por lo tanto no son prácticas necesarias para el diagnóstico a no ser si se realizan por sospecha de otra enfermedad sistémica. Los estudios de biomarcadores y moleculares complementan el diagnóstico. (Tabla 2)

Tabla 2: Diagnóstico de la EG

Modificado por el Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la EG.

DIAGNÓSTICO	VENTAJAS	DESVENTAJAS
DOSAJE DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA	<p>Desde el año 2002, fruto de un desarrollo científico argentino, se cuenta con el dosaje en gotas de sangre en papel de filtro (GSPF)¹⁸ permitiendo la identificación de pacientes con un método poco invasivo, facilitando el envío de muestras a distancia, el diagnóstico retrospectivo y eventualmente el tamizaje poblacional¹⁹.</p> <p>Los leucocitos de sangre periférica y el cultivo de fibroblastos son los materiales de elección para los estudios de confirmación diagnóstica¹⁶.</p>	<p>No predice la severidad clínica de la enfermedad¹⁷.</p> <p>El dosaje anormal en GSPF debe confirmarse en otro tejido biológico.</p> <p>No debe utilizarse para detección de portadores ya que los valores pueden superponerse con los de la población normal^{20, 21, 22}.</p>
BIOMARCADOR	<p>La quitotriosidasa es el principal biomarcador^{25, 26, 27, 28}.</p> <p>Es secretada por los macrófagos activados²⁹ y su actividad en plasma está marcadamente incrementada en los pacientes con EG^{30, 31, 32, 33, 34}.</p> <p>Sus valores pueden ser correlacionados con la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.</p> <p>El incremento de quitotriosidasa puede alcanzar hasta 600 veces respecto a la media control^{35, 36, 37, 40, 41, 44} constituyendo el indicador más sensible de cambios en la actividad de la enfermedad.</p> <p>La actividad de la quitotriosidasa se puede medir en GSPF y en suero.</p> <p>El ligando de quimioquinas (motivo C-C)¹⁸ (CCL18) puede ser utilizado en casos de déficit congénito de quitotriosidasa. Su determinación se realiza mediante inmunoensayo. Es una proteína (quimioquina) de bajo peso molecular que se encuentra aumentada en pacientes con EG tipo 1⁴⁵.</p> <p>La enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la fosfatasa ácida tartrato-resistente (FATR) son proteínas séricas que se encuentran elevadas en la EG, aunque no son utilizadas en la actualidad^{23, 24}.</p>	<p>Quitotriosidasa: no es un biomarcador exclusivo para la EG. La duplicación de 24 pares de bases (c.1049_1072dup24) en el exón 10 del gen CHIT1 (MIM 600031), en homocigosis está asociada con una deficiencia congénita de quitotriosidasa.</p> <p>Esto se presenta en el 6-10% de la población general^{38, 39}.</p>

<p>MOLECULAR</p>	<p>El gen de la glucocerebrosidasa se encuentra localizado en el cromosoma 1q2.1 y consta de 11 exones.</p> <p>Se han identificado más de 371 mutaciones, siendo las más frecuentes N370S, L444P (en homocigosis o en combinación), inserción 84GG y D409H^{46,47, 48}.</p> <p>Es de suma importancia determinar las alteraciones moleculares al momento del diagnóstico, ya que existen correlaciones genotipo/fenotipo para distinguir las formas no neuropáticas de las neuropáticas.</p> <p>La detección de al menos un alelo N370S excluye el compromiso neurológico, mientras que el genotipo L444P/L444P se asocia a un alto riesgo de enfermedad neuropática^{49, 50, 51}</p> <p>Se utiliza fundamentalmente para el asesoramiento genético y es indispensable para la identificación de portadores</p>	<p>El estudio genético molecular no debe ser utilizado en reemplazo de la determinación de la actividad enzimática para diagnóstico de la EG.</p>
-------------------------	---	---

Asesoramiento genético

Una vez realizado el diagnóstico se debe ofrecer el asesoramiento genético a la familia. Teniendo en cuenta que la EG tiene una herencia autosómica recesiva, el riesgo de recurrencia en cada embarazo de padres portadores es del 25%. Es importante realizar determinaciones enzimáticas a los hermanos de un paciente índice.

Diagnóstico prenatal

Si bien es discutida su utilización por ser una enfermedad muy heterogénea, es posible realizar el diagnóstico prenatal dosando la actividad enzimática en células obtenidas por biopsia de vellosidades coriónicas en la semana 12 de gestación, o por amniocentesis realizada a partir de la semana 16 de embarazo.

OPINIÓN DE EXPERTOS: DIAGNÓSTICO

- La determinación del nivel de actividad de la β -Casa es indispensable para el diagnóstico y esencial antes de iniciar el tratamiento con TRE.
- La presencia de células de Gaucher en biopsias de hígado, ganglio o MO es orientativo del diagnóstico, pero no reemplaza a la determinación de la actividad enzimática.
- Las gotas de sangre en papel de filtro permiten la identificación de pacientes y posibilita el envío de muestras a distancia, el diagnóstico retrospectivo y el eventual tamizaje poblacional. Ante un resultado anormal en gotas de sangre se debe recurrir a la confirmación en leucocitos.
- El dosaje de quitotriosidasa, si bien no es específico de EG, contribuye al diagnóstico y constituye el indicador más sensible de la evolución de la enfermedad. Es imprescindible su determinación al momento del diagnóstico y durante el seguimiento.
- El estudio genético molecular debe ser considerado fundamentalmente para el asesoramiento genético, y es indispensable para la identificación de los portadores entre los familiares en riesgo. La identificación del genotipo puede proveer información importante para diferenciar formas no neuropáticas (presencia de alelos N370S) y formas neuropáticas (dos alelos L444P).

Manejo y tratamiento

El pronóstico de la EG cambió radicalmente desde la aparición de la TRE con imiglucerasa. Hasta 1991, la enfermedad era considerada una rareza clínica, cuyo tratamiento era exclusivamente sintomático. La primer TRE aprobado por la FDA fue

la alglucerasa (1991). Posteriormente fue aprobada la imiglucerasa en 1994 por la FDA y en 1997 por la EMA⁵². A partir del año 2010 otras TRE fueron aprobadas: velaglucerasa α (FDA y EMA en 2010)⁵³ y taliglucerasa α (FDA en 2012)⁵⁴.

El logro de las MT es la herramienta más importante

para valorar el éxito de la TRE⁵⁵. Uno de los objetivos más importantes del tratamiento en la EG tipo 1 es el de preservar la salud ósea debido a que la enfermedad ósea (EO) marca el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes⁵⁶. El diagnóstico de la EG en

la edad pediátrica es indicativo de severidad y rápida progresión. La intervención terapéutica temprana con dosis adecuadas de TRE permite, especialmente en niños, evitar la aparición de complicaciones irreversibles y/o asociadas a esplenectomía (**Tabla 3**).

Tabla 3: Objetivos de la TRE^{57, 58}

- Normalizar los niveles de hemoglobina
- Mejorar el recuento de plaquetas alcanzando niveles hemostáticos
- Reducir las visceromegalias y síntomas asociados
- Prevenir la esplenectomía
- Prevenir las crisis óseas y las fracturas patológicas
- Promover un adecuado crecimiento ponderoestatural y desarrollo puberal

El tratamiento de la EG se divide en dos etapas:

- **Dosificación inicial de la TRE:** la dosis inicial está en relación con la gravedad del compromiso al diagnóstico (riesgo bajo y riesgo alto) (**Tabla 4**)
- **Dosis de mantenimiento:** depende de la respuesta a la TRE y del logro y sostén de las MT

Tabla 4: Clasificación de grupos de riesgo para iniciar el tratamiento⁵⁷
Modificado por el Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la EG

Riesgo aumentado (uno o más de los siguientes aspectos)	Riesgo bajo (ausencia de signos o de evolución rápida de la EG)
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad ósea asintomática-sintomática • Síntomas óseos: dolor óseo-crisis ósea 	<ul style="list-style-type: none"> • Calidad de vida mínimamente afectada • Función hepática, cardíaca, pulmonar y renal normal
<ul style="list-style-type: none"> • Osteopenia moderada a severa • Lesiones óseas reversibles (infiltración ósea Erlenmeyer) • Lesiones óseas irreversibles (infartos- necrosis óseas) • Fracturas patológicas-reemplazos articulares 	<ul style="list-style-type: none"> • Sin enfermedad ósea
<ul style="list-style-type: none"> • Anemia sintomática o Hb < 8 g/dl • Dependencia transfusional 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb > 10,5 g/dl
<ul style="list-style-type: none"> • Recuento de plaquetas < 60 x 10⁹/l • Episodios de sangrados documentados 	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento de plaquetas > 60 x 10⁹/l
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia > 2,5 veces lo normal. • Hepatitis-Hipertensión portal-Infartos hepáticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Hígado < 2,5 veces lo normal
<ul style="list-style-type: none"> • Esplenomegalia > 15 veces lo normal • Infartos esplénicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Bazo < 15 veces lo normal

• Calidad de vida alterada por la EG	• No
• Enfermedad cardiopulmonar incluida la hipertensión pulmonar	• No
• Enfermedad renal	• No
• Cualquier situación que complique o exacerbe a la EG o sus signos o síntomas	• No

Dosificación de la TRE

Dosificación inicial

Luego de la evaluación basal, los pacientes deben clasificarse en grupo de riesgo bajo o alto para decidir la dosis inicial teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes con EG son de alto riesgo. Los pacientes pediátricos son considerados siempre de riesgo aumentado, en cambio los adultos, que en general tienen una enfermedad menos agresiva, pueden ser de riesgo aumentado o bajo. Sin embargo, la mayoría de los diagnósticos realizados en pacientes adultos tienen antecedentes de haber comenzado la enfermedad en la edad pediátrica y por lo tanto son considerados también de riesgo aumentado. La pre-

sencia de lesiones óseas al diagnóstico es siempre un antecedente de alto riesgo.

La dosis inicial también depende de la evaluación inicial (**Tabla 5**). La evaluación inicial es fundamental no solo para la dosificación inicial, sino también, para la evaluación del logro de las MT para decidir la dosis de mantenimiento posterior^{57, 58, 59, 60}. Es indispensable utilizar métodos fidedignos para las evaluaciones viscerales y óseas. Para la evaluación visceral el gold estándar es la resonancia nuclear (RM) volumétrica y para la evaluación ósea el mejor método es la RM^{60, 61, 62, 63, 64}

Tabla 5: Estudios al diagnóstico (evaluación inicial)³⁹

Modificado por el Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la EG

Historia clínica completa del paciente y de la familia (árbol genealógico). Examen físico detallado		
Hemograma completo	Hepatograma	Ferremia
Calcio-Fósforo Estudios óseos -Fal	T. protrombina	Capacidad de fijación del hierro. Saturación de la transferrina
Marcador biológico: quitotriosidasa. En pacientes con déficit congénito dosar CCL18	KPTT	Ferritina
Análisis molecular	Tiempo de sangría	Vitamina B12
	Lipidograma	25 hidroxivitamina D- PTHi
	Proteinograma	Ac Fólico
	Inmunolectroforesis en suero	Orina de 24 hs (calciuria y creatinuria)
Volúmenes Viscerales		
<ul style="list-style-type: none"> • Volumen esplénico (RM) • Volumen hepático (RM) 		

Estudios óseos
<ul style="list-style-type: none"> • RM de cuerpo entero en equipos de alto campo magnético (1.5TL) en secuencias específicas (SET1, Stir y FSET2). Si no está disponible la RM de cuerpo entero realizar: • RM de ambas caderas-fémures completos corte coronal y columna lumbar corte sagital en iguales secuencias
<ul style="list-style-type: none"> • Rx de columna dorsal y lumbar proyección perfil • Rx ambos fémures completos proyección frente (incluir extremos distales y proximales) • Rx de sitios sintomáticos
<ul style="list-style-type: none"> • DEXA: columna lumbar L1-4 y cuello femoral (adultos) • DEXA: columna lumbar L1-4 y corporal total (<18 años)
<ul style="list-style-type: none"> • Edad ósea (< 18 años)
Pulmonar
<ul style="list-style-type: none"> • Electrocardiograma • Rx tórax • Ecocardiograma doppler (presión sistólica de ventrículo derecho) • Funcional respiratorio • En caso de sospechar hipertensión pulmonar: cateterismo derecho. TC pulmonar de alta resolución
Calidad de vida
<ul style="list-style-type: none"> • Salud funcional y bienestar informado por el paciente (Cuestionario de Salud SF-36) > 14 años • Score de Lansky (Lansky Play Performance Scale [1 a 16 años])

En conclusión:

- Todos los pacientes pediátricos son de alto riesgo, por lo tanto deben recibir una dosis inicial de 60 U/kg cada 2 semanas.
- Los pacientes adultos clasificados de alto riesgo deben recibir una dosis inicial de 60 U/kg cada 2 semanas.
- Los adultos con manifestaciones de bajo riesgo comenzarán la TRE con dosis inicial de 30 U/kg cada 2 semanas

EVALUACIÓN INICIAL DE LOS PACIENTES

A) Anamnesis y examen físico: la anamnesis debe ser detallada incluyendo tanto los antecedentes personales como los familiares del paciente. Además se registrarán datos tales como consanguinidad y síntomas en padres y hermanos. Muchos pacientes se han adaptado a sus dolencias crónicas y subestiman la sintomatología, fundamentalmente de dolor. El examen físico deberá ser minucioso. En los niños deberán registrarse

peso, talla y perímetro cefálico con los percentilos correspondientes, el estado puberal de acuerdo a la estadificación de Tanner. Es importante graficar la calidad de vida del paciente con cuestionarios específicos.

B) Evaluación hematológica y bioquímica: los exámenes hematológicos y bioquímicos recomendados son:

- Hemograma: ante la presencia de anemia descartar causas asociadas solicitando ferremia, capacidad de fijación del hierro y ferritina.
- Estudio de hemostasia: descartar patologías asociadas (disfunción plaquetaria, déficit de factores, enfermedad de Von Willebrand) además de la trombocitopenia. Los pacientes requieren un estudio completo de la hemostasia ante procedimientos invasivos (incluidos los procedimientos odontológicos u obstétricos).
- Metabolismo del hierro, metabolismo de la vitamina B12 y fólico.

- Metabolismo Fosfocálcico: calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, 25 hidroxivitamina D y PTHi. En orina de 24hs, calciuria y creatininuria.
- Urea, creatinina, ácido úrico, glucemia, hepatograma, proteinograma electroforético en suero, lipidograma.

C) Evaluación Visceral: para la evaluación del volumen hepático y esplénico se recomienda la RM volumétrica, por ser un método fácilmente reproducible y adecuado para el seguimiento comparativo a largo plazo. La tomografía volumétrica no es recomendable debido a la irradiación, ni el método ecográfico por ser observador depen-

diente y poco preciso en la medición.

El método volumétrico por RM permite una medición más exacta, particularmente cuando el órgano que se va a medir es de forma irregular. El valor normal de los volúmenes esplénico y hepático es 0,2% y 2,5% del peso corporal en kilogramos, respectivamente (**Tabla 6 y 7**). La esplenomegalia es moderada cuando el volumen es $>5 < 15$ veces el valor normal, y severa cuando supera 15 veces el valor normal (**Tabla 7**). Se considera que el paciente presenta hepatomegalia cuando el volumen es $> 1,25$ veces lo normal y esplenomegalia > 5 .

Tabla 6: Definición y métodos de evaluación de la hepatomegalia al diagnóstico y en el seguimiento³⁹. (Modificado).

Evaluación de la Hepatomegalia
Medición de volumen por RM
Definición de Hepatomegalia: volumen hepático > 1.25 múltiplos de lo normal (MN)
Volumen normal = 2.5% del peso en kg
Hepatomegalia leve: 1 – 1.25 MN
Hepatomegalia moderada: 1.25 – 2.5 MN
Hepatomegalia severa: >2.5 MN

Tabla 7: Evaluación de la esplenomegalia³⁹

Evaluación de la Esplenomegalia
Medición de volumen por RM
Definición de Esplenomegalia: volumen esplénico > 5 volumen normal
Volumen normal 0.2% del peso en kg
Esplenomegalia leve <5 MN
Esplenomegalia moderada > 5 y < 15 MN
Esplenomegalia severa > 15 MN

CÁLCULO DE LA VOLUMETRÍA HEPÁTICA Y ESPLÉNICA:

1. ESPLÉNICA

VALORES NORMALES DE VOLUMETRÍA DE BAZO EN MÚLTIPLOS DEL NORMAL

VN: < 1 MN

Esplenomegalia leve: < 5 MN

Esplenomegalia moderada: > 5- < 15 MN

Esplenomegalia severa: > 15 MN

- **Fórmula para informar correctamente la esplenomegalia en múltiplos del normal (MN):**
 Volumen real: lo que informa el radiólogo en cc³
 Volumen teórico: 0.2 por peso del paciente en gramos dividido 100
- **Cálculo del MN:** volumen real dividido el volumen teórico. se expresa en MN y es el informe para clasificar la esplenomegalia en leve, moderada o severa.
- **Cálculo del porcentaje de cambio de los volúmenes entre un año y el otro:** volumen real en cc³ de un año vs el volumen real del último año (regla de 3 simple): informe en % de cambio.

2. HEPÁTICA:

VALORES NORMALES DE VOLUMETRÍA DE HÍGADO EN MÚLTIPLOS DEL NORMAL

VN: < 1 MN

Hepatomegalia leve: > 1 < 1.25 MN

Hepatomegalia moderada: >1.25- < 2.5 MN

Hepatomegalia severa: > 2.5 MN

- **Fórmula para informar correctamente la hepatomegalia en múltiplos del normal: (MN):**
 Volumen real: lo que informa el radiólogo en cc³
 Volumen teórico: 2.5 por peso del paciente en gramos dividido 100
- **Cálculo del MN:** volumen real dividido el volumen teórico. se expresa en MN y es el informe para clasificar la hepatomegalia en leve, moderada o severa.
- **Cálculo del porcentaje de cambio de los volúmenes entre un año y el otro:** volumen real en cc³ de un año vs el volumen real del último año (regla de 3 simple): informe en % de cambio.

D) Evaluación de la enfermedad ósea: La MO es infiltrada por las células de Gaucher con predilección por la columna, la pelvis y en particular la región diafisaria de los fémures y los húmeros. La acumulación del glucocerebrósido induce la activación de los macrófagos que promueven los procesos inflamatorios. La liberación de factores inflamatorios por las células de Gaucher podría interferir en la actividad de las células óseas tanto de la progenie osteoclástica como osteoblástica. También se postula que la infiltración

por las células de Gaucher en la MO aumenta la presión intraósea y ocasiona edema doloroso e isquemia, pudiendo ser la causa de los infartos y crisis óseas. El diagnóstico por imágenes es fundamental para la evaluación de la alteración ósea en la EG. Disponemos de tres métodos básicos: la radiología convencional, la densitometría y la RM.

- **Radiografía convencional** nos permite visualizar adecuadamente las características radiológicas del esqueleto y de cada hueso en particu-

lar evaluándose la forma del mismo, el grado de remodelación ósea, las características de la cortical y del hueso trabecular, las fracturas y secundariamente la densidad mineral ósea.

- **Densitometría ósea** es el patrón oro para la evaluación de la densidad mineral ósea permitiéndonos evaluar la cantidad de hueso que presenta el paciente en gr/cm^2 , pudiéndose hallar densidad ósea normal, osteopenia, osteoporosis o baja masa ósea para la edad. Los valores hay que evaluarlos según rango etario de la población estudiada (www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/)
- **RM** evalúa adecuadamente las características de la MO del paciente. Teniendo en cuenta que la afectación ósea de la EG es fundamentalmente de la MO, éste es el método de elección para su evaluación. Se recomienda la realización de RM corporal total (RMCT) ya que permite evaluar la totalidad de la MO del paciente. De no tener este método disponible, los sitios principales de evaluación son columna dorso

lumbar, ambas caderas, fémures completos y tibias. La RM nos permite evaluar de manera adecuada la infiltración de la MO. Permite diferenciar las lesiones óseas agudas y crónicas por la presencia de edema por ejemplo en la etapa aguda de los los infartos óseos (IO) y necrosis avascular (NAV). La RMCT debe realizarse en resonadores cerrados de alto campo (1,5 a 3 tesla). Este método no irradia al paciente y no utiliza contraste endovenoso. El tiempo aproximado para su realización es de 60 minutos.

La evaluación de la enfermedad ósea es necesaria tanto al diagnóstico como en el seguimiento (una vez al año). En la EG hay lesiones óseas reversibles a la TRE (infiltración y Erlenmeyer especialmente en la edad pediátrica) y lesiones óseas irreversibles a la TRE (necrosis ósea avascular e infarto medular). La deformación en matraz de Erlenmeyer como hallazgo diagnóstico en pacientes en edad adulta debe ser considerada como lesión ósea irreversible^{65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73}.

E) Evaluación cardíaca y pulmonar:

TABLA 8: Protocolo con cortes a utilizar

<ul style="list-style-type: none"> • Resonancia de Cuerpo Entero (Whole Body) en equipos de alto campo magnético (1.5- 3 TL). • Para la evaluación de la MO utilizar secuencias: SE T1, Stir y FSE T2 de fémures. • En columna entera: sagital SE T1 y Stir. • En muslos: coronal FSE T2 para realizar seguimiento de las lesiones óseas con el Burden Score. • En caso de no realizar resonancia de cuerpo entero, solicitar resonancia de ambas caderas y fémures completos y columna lumbar o dorsolumbar con iguales secuencias.

Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la EG

Tabla 9: Tipo de lesiones óseas (LO) en la EG

	Tipo de lesión	Ubicación	Evolución
LO reversible a la TRE	Infiltración de la MO con células de Gaucher	MO en general	Hallazgo en la RM: hipointensidad en T1 y T2 e hiperintensidad en STIR. La infiltración responde a la TRE en un plazo de 2 a 3 años
	Deformidad de Erlenmeyer	Huesos largos, región diafiso-metafisaria	En la edad pediátrica puede ser reversible con la TRE en un plazo de 3 a 4 años. En adultos es generalmente irreversible

LO irreversible a la TRE (osteonecrosis)	Infartos óseos	Lesiones metafisodifisaria que afectan el hueso medular	Las lesiones por osteonecrosis generalmente se observan en la RM como hipointensas en secuencias SE T1 e hiperintensas en T2 y Stir.
	Necrosis	Afectación epifisaria que involucra hueso cortical y subcondral, pudiendo debilitarlo llevándolo al colapso y alteración de la articulación.	Las lesiones óseas irreversibles pueden ser: 1) Crónicas (secuclares): en la RM se observa imagen de osteonecrosis sin características de actividad en la secuencia STIR 2) Agudas: lesiones óseas nuevas que en la secuencia STIR presenta signos de actividad o edema (imagen hiperintensa perilesional)

Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la EG

Tabla 10: Evaluación de la enfermedad ósea

ESTUDIO	VENTAJAS	DESVENTAJAS	TÉCNICA
Radiografía simple	<ul style="list-style-type: none"> • Ampliamente disponible • Método económico • Uso rutinario y convencional • Detecta fracturas y deformidad en matraz de Erlenmeyer • Evalúa edad ósea • Determina el espesor cortical 	<ul style="list-style-type: none"> • Alta carga de radiación. • Detecta osteonecrosis en estadios tardíos 	<ul style="list-style-type: none"> • Rx columna dorsal y lumbar perfil. • Rx ambas caderas y fémures completos frente (incluir extremos distales y proximales) • Solicitar Rx de sitios sintomáticos
RM	<ul style="list-style-type: none"> • Método de elección para la evaluación de la médula ósea • Detecta infiltración medular • Detecta lesiones óseas agudas (edema óseo) • Detecta necrosis avascular e infartos óseos en estadios precoces. 	<ul style="list-style-type: none"> • No realizar en pacientes con reemplazo de cadera que tengan prótesis ferromagnéticas, marcapasos o implante coclear. • El material utilizado para prótesis de cadera en los últimos años son compatibles para realizar RM • Puede ser necesaria la sedación 	<ul style="list-style-type: none"> • Se solicita al diagnóstico y luego una vez al año • Región: ideal RM de cuerpo entero. • De lo contrario: corte coronal de ambas caderas y fémures completos. Corte sagital de columna dorso lumbar. En niños incluir ambas tibias • Solicitar sitios sintomáticos

<p>Absorciometría de rayos X de energía dual (Densidad Mineral Ósea por DXA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El objetivo fundamental de la DXA es medir la densidad mineral ósea (DMO) 	<ul style="list-style-type: none"> • Las mediciones DXA están influenciadas por el tamaño del hueso, la edad ósea y el estadio puberal. • La utilidad clínica de la DXA en niños con EG depende del acceso al software apropiado 	<ul style="list-style-type: none"> • Se solicita al diagnóstico y luego repetir cada 12 a 24 meses • Región: cuello femoral y columna lumbar (L1-L4) en adultos • En niños solicitar columna lumbar (L1-L4) y corporal total
---	---	--	---

Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la EG

La hipertensión pulmonar (HP) severa, potencialmente mortal, se observa en 1% de los pacientes. La HP leve tiene una incidencia de 30% en pacientes no tratados y de un 7% en pacientes en TRE. Se desconoce la frecuencia en pacientes con mala adherencia a la TRE^{74, 75}. Están descriptos distintos factores pronósticos para el desarrollo de HP (**Tabla 11**).

El compromiso pulmonar en la EG puede ser de tres tipos:

- aumento de la presión de la arteria pulmonar
- infiltración intersticial por células de Gaucher
- infiltración alveolar

Tabla 11: Factores pronósticos para desarrollar HP en EG tipo 1

Estudios a solicitar:

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Sexo femenino • Antecedente de esplenectomía • Antecedente de embarazos • Tratamiento irregular o dosis sub-óptimas |
|--|

Realizar una evaluación con ecocardiograma doppler (presión sistólica ventricular derecha), Rx de tórax y un electrocardiograma tanto al diagnóstico como en el seguimiento (una vez al año). El ecocardiograma doppler es la herramienta de chequeo recomendada, donde los valores de presión pulmonar sistólica > 49 mmHg o signos de disfunción del ventrículo derecho, orientan hacia el diagnóstico de HP.

El cateterismo cardíaco derecho es el estudio de confirmación diagnóstica (presión pulmonar media > 25 mmHg) (**Tabla 12**, **Tabla 13**).

Tabla 12: Definición y evaluación del compromiso pulmonar al diagnóstico y en el seguimiento

Definición de compromiso pulmonar
Enfermedad pulmonar intersticial
Enfermedad pulmonar vascular (hipertensión pulmonar, síndrome hepatopulmonar)

Tabla 13: Evaluación del compromiso pulmonar²¹
Modificado por Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento (poster 2^{da} Reunión Latinoamericana de EG, Rio de Janeiro, Brasil)

Evaluación del compromiso pulmonar
ECG
Rx tórax
Ecocardiograma Doppler para evaluación de la presión VD
Estudio funcional pulmonar
TAC tórax alta resolución
Test de esfuerzo cardiopulmonar
Cateterismo

F) Evaluación Neurológica

La presencia de complicaciones neurológicas tiene implicancias para el pronóstico y tratamiento^{76, 77}. Es necesario realizar un examen neurológico completo tanto al diagnóstico como en el seguimiento (una vez al año). La evaluación debe ser realizada

por neurólogos y oftalmólogos con experiencia en el manejo de esta patología. El objetivo es diagnosticar formas neuropáticas de EG (tipo 2 agudo), Tipo 3 (subagudo) y síntomas parkinsonianos y periféricos

como polineuropatías sensitivas y motoras y mono-neuropatía del nervio cubital, calambres y parestesias en pacientes con EG tipo 1.

Tabla 14: Abordaje diagnóstico

<p>Evaluación neurológica</p>	<p>El examen neurológico debe ser realizado por un neurólogo, preferentemente pediátrico o de adultos (según corresponda) con experiencia en EG. Para realizar las evaluaciones motoras se deben incluir los siguientes test:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unified Parkinson’s Disease Rating Scale • Sub-escalas de vida diaria y sub-escala motora (UPDRS partes II and III)
<p>Evaluación oftalmológica</p>	<p>El defecto oculomotor más precoz afecta al sistema sacádico de la mirada horizontal y aparenta una apraxia motora ocular congénita. En estos pacientes se objetiva por un lado una falla en el inicio de los movimientos sacádicos horizontales traduciéndose en movimientos cefálicos que reemplazan a los movimientos oculares y por otro lado se puede manifestar como lentitud en estos movimientos. Es necesario un examen de movimientos oculares realizado por oftalmólogo con mediciones objetivas cada 12 meses a fin de valorar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apraxia ocular • Alteración de movimientos sacádicos • Alteraciones supranucleares de la mirada.
<p>Exámenes complementarios</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Imágenes cerebrales: resonancia magnética (RM) o tomografía computada (TC) • Neurofisiología: EEG, potenciales evocados auditivos cada 12 meses • Audiometría: medición de la audición periférica cada 12 meses (se recomienda emisión electro-acústica en niños pequeños y audiometría tonal en pacientes adultos) • Registro electronistamográfico: para identificación de alteraciones de motilidad ocular (sacádicos, parálisis supranuclear de la mirada). • Evaluación neurocognitiva: pruebas cognitivas y conductuales en niños mayores y adultos. Se deberán adaptar pruebas según grupo etario. En adultos incluir: Mini-Mental State Examination (MMSE) y el Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Evaluar el coeficiente intelectual • Prueba de olfato: Las alteraciones olfativas pueden manifestarse preferentemente en EG tipo I y se vinculan a un riesgo aumentado de desarrollar parkinsonismo.

Modificado por Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la EG

DOSIFICACIÓN DE MANTENIMIENTO

Los pacientes con EG luego de varios años en TRE con dosis ajustada al riesgo, peso y logro de las MT pueden disminuir la dosis inicial. Las MT son una guía para los médicos que tratan pacientes con EG y deberán ser utilizados anualmente.

El objetivo final es determinar y mantener la dosis terapéutica que logre y conserve los beneficios de la terapia en cada paciente (concepto de dosis individualizada). Si logran las MT se puede reducir la dosis y si no lo logran se deberá ajustar la misma. La pérdida de alguna MT alcanzada indica una falla en

la dosificación, en la adherencia a la terapia o aparición de una patología concomitante. Es importante antes de tomar la decisión de ajustar la dosis, asegurarse la adherencia a la TRE. Los pacientes deben continuar la TRE por tiempo indefinido (terapia de por vida) para mantener las mejorías clínicas obtenidas.

La interrupción prolongada de la TRE, especialmente en niños, se asocia a recaída de la enfermedad con incumplimiento de las MT y mayor compromiso óseo ⁷⁸.

Las tablas 14, 15, 16 y 17 resumen cada MT a evaluar. Las evaluaciones en general se realizan anualmente o cuando clínicamente se observe la pérdida individual de una meta, por ejemplo aparición de dolor óseo, trombocitopenia, anemia, etc. Una excepción son los parámetros hematológicos que se deben tomar cada 3 a 6 meses. Para tomar la decisión de cambio de dosis hay que tener en cuenta:

- El logro de las MT deben ser evaluadas con una metodología adecuada. RM para valoraciones volumétricas y/o óseas que permite detectar NAV en su etapa aguda.
- En los pacientes pediátricos debido a su continuo crecimiento y por tener en general formas clínicas severas de la enfermedad con alta frecuencia de lesiones óseas se desaconseja disminuir la dosis de la TRE aún en aquellos pacientes que logren todas las MT.
- Un punto crítico para el éxito del tratamiento es el logro de la MT ósea: mientras el paciente tenga lesiones nuevas (agudas o crónicas) no relacionadas con las lesiones óseas del diagnóstico no se deberá disminuir la dosis de la TRE.
- En pacientes adultos se puede disminuir 15 a 25% de la dosis inicial con posterior evaluación. La dosis de mantenimiento no debe ser inferior a 30 U/kg cada 2 semanas.
- Se puede considerar la disminución de la dosis en los pacientes que presentan lesiones óseas secuelas al diagnóstico que no desarrollan nuevas lesiones óseas en el seguimiento con un estricto control periódico de las lesiones
- Se recomienda que ante la disminución de dosis, se realice un control con quitotriosidasa y hemograma completo semestral y RM ósea y volumétrica anuales para evaluar el mantenimiento de las metas terapéuticas.
- Ante la pérdida de alguna de las MT, reajustar dosis a 60 UI/kg/cada 2 semanas.

Tabla 15: Logro de las Metas Terapéuticas²⁶ (Modificado)

Anemia
• Eliminar el requerimiento transfusional
• Reducir la fatiga, disnea y angina
• Incrementar los niveles de hemoglobina en los primeros 12-24 meses <ul style="list-style-type: none"> ➢ 11 g/dL a mujeres y niños ➢ 12 g/dL para hombres > 12 años
• Mantener los valores de hemoglobina alcanzados luego de los primeros 12-24 meses
Trombocitopenia
• Todos los pacientes <ul style="list-style-type: none"> ➢ Incrementar el recuento de plaquetas durante el primer año de tratamiento lo suficiente para prevenir hemorragias (quirúrgicas, obstétricas, espontáneas) y evitar la esplenectomía (puede ser necesaria durante hemorragias que comprometan la vida)
• Pacientes esplenectomizados: <ul style="list-style-type: none"> ➢ normalizar el recuento plaquetario en el primer año de tratamiento
• Pacientes con bazo intacto <ul style="list-style-type: none"> ➢ Trombocitopenia basal moderada: el recuento plaquetario (RP) debe incrementarse 1,5 a 2 veces en el 1er año y aproximarse al nivel normal en el segundo año. ➢ Trombocitopenia basal severa: el RP debe incrementarse 1,5 veces el 1er año y continuar incrementándose hasta el quinto año. No esperar normalización

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 1 ^{er} y 2 ^{do} año, y un 30-40 % en los siguientes 3 a 5 años
Esplenomegalia
• Aliviar los síntomas por la esplenomegalia: <ul style="list-style-type: none"> ■ distensión abdominal, saciedad precoz, nuevo infarto esplénico
• Eliminar el hiperesplenismo
• 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
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 normal o ideal. Incrementar la DMO cortical y trabecular al 2do año. En pacientes adultos: incrementar la DMO entre el tercer y quinto año

Adicionalmente hay que evaluar el logro de las MT para el crecimiento, el compromiso pulmonar, para la salud funcional y la calidad de vida

Tabla 16: MT para el crecimiento y desarrollo post-inicio de la TRE²⁶ (Modificado)

• Normalizar el crecimiento y desarrollo dentro de los primeros tres años de tratamiento
• Lograr el inicio normal de la pubertad

Tabla 17: MT para el compromiso pulmonar post-inicio de la TRE²⁶ (Modificado)

• Prevenir la enfermedad pulmonar iniciando a tiempo la TRE y evitar la esplenectomía
• Reversión del síndrome hepatopulmonar y de la dependencia de oxígeno
• Atenuar la hipertensión pulmonar (TRE más terapias adyuvantes)
• Prevenir el rápido deterioro pulmonar y la muerte súbita

Tabla 18: MT para la salud funcional y el bienestar post-inicio de la TRE²⁶ (Modificado)

• Mejorar o restaurar la función física
• Mejorar la calidad de vida dentro de los 2 a 3 a de TRE

En conclusión: la decisión de la dosis inicial y la de mantenimiento es un punto crítico en la EG.

MANEJO y TRATAMIENTO: OPINIÓN DE EXPERTOS

- Al diagnóstico, es indispensable para decidir la dosis inicial clasificar al paciente por su riesgo.
- La mayoría de los pacientes con EG son de riesgo alto: los pacientes pediátricos (< 18 años) son considerados siempre de alto riesgo; en cambio, los adultos, que en general tienen una enfermedad menos agresiva, pueden ser de riesgo alto o bajo.
- Dependiendo del logro o del fracaso de las MT se establece el concepto de una dosis individual para cada paciente: si bien el tratamiento con la TRE es de por vida, en la actualidad es posible aumentar o disminuir la TRE de acuerdo a las necesidades individuales de cada paciente.
- El tratamiento de la EG tiene dos etapas:
 - 1) **Dosificación inicial de la TRE:** depende del riesgo inicial luego de las evaluaciones al diagnóstico: 60 U/kg cada 2 semanas en niño y en adultos con riesgo alto o 30-45 U/kg cada 2 semanas en pacientes adultos de bajo riesgo.
 - 2) **Dosis de mantenimiento:** luego de varios años en TRE con dosis ajustada al riesgo, peso y logro de las MT pueden disminuir la dosis inicial.
- **Para tomar la decisión de disminuir la dosis de la TRE hay que tener en cuenta:**
 1. El logro de las MT deben ser evaluadas con una metodología adecuada (RM para valoración volumétrica y óseas) para poder detectar enfermedad activa o no controlada y no por estudios de baja sensibilidad (radiografías simples, ecografías, etc.) Considerar en la evaluación la disminución de la infiltración medular evidenciada por RMN y valorada por parámetros semicuantitativos
 2. Estabilidad de las lesiones detectadas.
 3. No basta la mejoría de la DMO para considerar alcanzada la MT ósea y disminuir la TRE.
 4. En los pacientes pediátricos debido a su continuo crecimiento y por tener en general formas clínicas severas de la enfermedad con una alta frecuencia de lesiones óseas se desaconseja disminuir la dosis de la TRE aún en los que logren todas las MT.
 5. Un punto crítico para el éxito del tratamiento es sin duda el **logro de la MT ósea**: mientras el paciente tenga lesiones nuevas (agudas o crónicas) no relacionadas con las lesiones óseas del diagnóstico se desaconseja disminuir la dosis de la TRE.
 6. En pacientes adultos que logren las metas terapéuticas, se puede disminuir 15 a 25% de la dosis inicial con posterior evaluación asegurándose el mantenimiento de las MTs. La dosis de mantenimiento no debe ser inferior a 30 U/kg cada 2 semanas.
 7. Se puede considerar la disminución de la dosis en los pacientes que presentan lesiones óseas secuenciales al diagnóstico que no desarrollan nuevas lesiones óseas en el seguimiento con un estricto control periódico, únicamente evidenciables por RM.
- La pérdida de alguna meta alcanzada indica: falta de adherencia a la TRE, una falla en la dosificación del tratamiento o una patología asociada que pudiera confundir el análisis de la evolución de la EG.
- El tratamiento individualizado de los pacientes con TRE asociada a otros fármacos o medidas terapéuticas, dirigido por un equipo multidisciplinario y especializado en enfermedades metabólicas, es el método más eficiente y de mejor relación costo-beneficio para mejorar la salud de los pacientes con EG.
- Para evitar el compromiso óseo debería comenzarse la TRE en forma temprana. La TRE ha demostrado mejorar las crisis de dolor y dolor óseo, disminuyendo el riesgo de eventos óseos tales como necrosis ósea, lesiones líticas y fracturas, incrementa la DMO de columna lumbar y cuello femoral durante los primeros 4 años de tratamiento.

Terapias disponibles internacionalmente para la EG tipo 1:

Una vez realizado el diagnóstico teniendo, además, todas las evaluaciones de laboratorio, de RM volu-

métricas y óseas efectuadas, es necesario comenzar rápidamente el tratamiento. Las terapias para la EG se las puede dividir por su mecanismo de acción en (Tabla 19):

Tabla 19: Terapias disponibles para la EG tipo 1

Terapias	Vía	Mecanismo de acción	Disponible en Argentina
imiglucerasa	EV	TRE	si
velaglucerasa	EV	TRE	si
taliglucerasa	EV	TRE	No
miglustat	Oral	TRS	si
eliglustat	Oral	TRS	Sólo para pacientes en estudios clínicos fase II y fase III

TRE: Terapia de reemplazo enzimático TRS: Terapia de reducción del sustrato

TRE disponibles internacionalmente para la EG tipo 1:

1. Imiglucerasa

En la actualidad hay más de 6.000 pacientes alrededor del mundo en tratamiento con imiglucerasa con un seguimiento mayor a 20 años, lo que la convierte en la TRE con más experiencia clínica en la EG tipo 1 y tipo 3. En Argentina hay más de 250 pacientes en TRE con imiglucerasa, una hidrolasa análoga de la enzima humana β glucocerebrosidasa producida por tecnología de ADN recombinante en cultivos de células de ovario de hámster chino (CHO). Es una proteína monomérica de 497 aminoácidos (aa) que difiere de la enzima natural por un aa en la posición 495 donde histidina es sustituida por arginina. Es una glucocerebrosidasa que cataliza la hidrólisis de glucocerebrósidos reduciendo la acumulación del sustrato ^{79, 80, 81}.

Aprobada por la FDA en 1994 y por la EMA en el año 1997, está indicada como TRE a largo plazo en pa-

cientes pediátricos y adultos con diagnóstico de EG. **Estudio clínico:** estudio comparador de la eficacia y seguridad de la imiglucerasa frente a alglucerasa (de origen placentario) aprobada como TRE para EG tipo 1.

Este estudio se desarrolló a inicios de la década del 90, con un diseño doble ciego, randomizado, en 15 pacientes (4 pediátricos y 11 adultos) que recibieron alglucerasa vs. 15 pacientes (3 pediátricos y 12 adultos) que recibieron imiglucerasa a 60 U/kg/dosis cada 14 días por 9 meses. Se valoró el valor de hemoglobina, recuento de plaquetas, medidas del bazo y del hígado y producción de anticuerpos IgG. Se demostró el efecto terapéutico similar entre ambas drogas lo que motivó que la imiglucerasa fuera la indicación a partir de esa publicación y posterior aprobación.

Tabla 20: Experiencia post aprobación

Efectividad	Tipo de TRE (Imiglucerasa)	Tipo de estudio	N	Resultados
Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment	Weinreb et al. J Inherit Metab Dis. 2012; July ⁷⁹	Data del Registro Internacional de EG (RIG)	757	557 no esplenectomizados y 200 esplenectomizados en TRE con seguimiento a 10 años se observó el logro de las MT

<p>Eight-Year Clinical Outcomes of Long-Term Enzyme Replacement Therapy for 884 Children With Gaucher Disease Type 1</p>	<p>Andersson et al. Pediatrics 2008 122 ⁸² Otros artículos: Kaplan et al. Eur J Pediatr 2011, Anderson et al. J Inherit Metab Dis – Jun 2013</p>	<p>Data del RIG</p>	<p>884</p>	<p>Pacientes pediátricos en TRE logran normalizar Z-score de DMO y talla a 8 años de tratamiento</p>
<p>Enfermedad de Gaucher en Latinoamérica un informe del Registro Internacional y del Grupo Latinoamericano para la EG</p>	<p>Drelichman et al. MEDICINA 2012;72 ⁸³</p>	<p>Data del RIG</p>	<p>911</p>	<p>Más del 80% de los pacientes lograron las MT. Se destaca la dificultad en la región para la realización de estudios óseos y volumétricos</p>
<p>Long-term effect of imiglucerase in Latin American children with Gaucher disease type 1</p>	<p>Camelo et al. Hematology 2014 ⁸⁴</p>	<p>Data del RIG</p>	<p>443</p>	<p>Luego de 8 años de seguimiento se observa el logro de las metas terapéuticas (Hb, recuento plaquetario, visceromegalia, densitometría (Z-score), dolor óseo, crisis ósea. Dosis: 50% 15-45 U/kg; 47% 45-90 U/kg</p>
<p>Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with Gaucher disease: results from the NCS-LSD cohort study</p>	<p>Anderson et al. J Inherit Metab Dis. 2014 Nov;37(6) ⁸⁵</p>	<p>Cohort data: 1 centro de Inglaterra</p>	<p>150</p>	<p>150 pacientes, edad 16-83 años. 131 pacientes se encontraban bajo tratamiento con TRE, media 10,8 años. Resultados: pacientes mostraron mejorías con significancia estadística en recuento plaquetario ($p < 0.001$), hemoglobina ($p < 0.001$), volumen hepático y esplénico ($p < 0.001$). Dichos resultados proveen evidencia de eficacia a largo plazo en adultos con EG.</p>

Tabla 20 (CONTINUACIÓN): Eficacia ósea de la TRE con imiglucerasa

Efectividad	Tipo de TRE (Imiglucerasa)	Tipo de estudio	N	Resultados
Disminución en crisis óseas y dolor óseo	Charrow et al. Clin genet 2007;71 Otros artículos: Sims et al. 2008 Weinreb et al. 2002	Data del RIG	219	Pre TRE crisis óseas: 17% Seguimiento a 2 años post inicio de TRE crisis óseas <1% (p < 0,0001) Pre TRE dolor óseo: 49% Seguimiento a 2 años post inicio de TRE 29% (p < 0,0001)
Disminución en la incidencia de osteonecrosis	Mistry et al. BJH 2009; 147 Otros artículos: Sims et al. 2008 Deegan et al. 2011 Khan et al. 2012	Data del RIG	2700	El riesgo a presentar nuevos episodios de NAV luego del inicio de la TRE varía según el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de la terapia Más de 2 años: 16,6/000 paciente año Menos de 2 años: 8/000 paciente año
Impacto sobre la densidad mineral ósea	Mistry et al. Blood Cels Mol Dis. 2011; Otros artículos: Sims et al. 2008 Wenstrup et al. 2007 Ciana et al. 2005	Data del RIG	889	Evaluación post tratamiento a 10 años se observa un mejoramiento significativo de la DMO con un mayor impacto en la adolescencia. La baja masa ósea se desarrolla tempranamente en la historia natural de la EG
Alcance de la talla genética esperada en pacientes pediátricos	Andersson et al. Pediatrics 2008;122 Otros artículos : Kaplan et al. Eur J Pedia 2011	Data del RIG	884	Pacientes pediátricos en TRE logran normalizar Z-score de DMO y talla a 8 años de tratamiento

Distintos trabajos muestran la eficacia ósea de la TRE con Imiglucerasa (**Tabla 21**)

Tabla 21: Resumen de la TRE con Imiglucerasa ^{86, 87, 88, 89, 90, 91, 92}

Características	imiglucerasa
Aprobaciones	Aprobada por la FDA en 1994 y por la EMA en el año 1997.
	En la actualidad hay más de 6.000 pacientes alrededor del mundo en tratamiento con imiglucerasa con un seguimiento de 20 años, lo que la convierte en la TRE con más experiencia clínica en la EG tipo 1. En Argentina hay más de 250 pacientes en TRE con imiglucerasa

Manufacturación	Producida en forma recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO). No tiene la misma secuencia de aminoácidos (aa) que la enzima natural. Difiere en un aa en la posición 495 (histidina por arginina). Patrón de glicosilación: 3 terminaciones manosas
Mecanismo de acción	Hidrolasa de los glucocerebrósidos.
Indicaciones aprobadas	Está aprobado su uso como TRE en pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad y adultos con EG tipo 1
Presentación	Producto liofilizado en viales de 400 unidades (U).
Dosis	Individualizada según clasificación de riesgo del paciente (30 a 60 U/kg/dosis cada 2 semanas) vía EV en 90 minutos de infusión. La dosis depende de la clasificación de riesgo al que se lo asume al paciente inicialmente. Se pueden hacer ajustes de la dosis basados en el logro de las MT.
Efectividad	Más del 80% de los pacientes logran todas las MT y se mantienen luego de más de 20 años de tratamiento. La eficacia ósea ha sido comprobada en numerosos artículos tomando en cuenta todos los parámetros evaluables de salud ósea: dolor y crisis óseas, densidad mineral ósea, riesgo a presentar fracturas, necrosis avascular y logro de talla genética. No cruza la barrera hemato encefálica (BHE) por lo cual no es eficaz en las formas neurológicas de EG.
Seguridad	Su perfil de seguridad y eficacia está demostrado luego de 20 años en el mercado. Los reportes de reacciones de hipersensibilidad durante las infusiones son de una frecuencia del 13- 14% siendo el riesgo de anafilaxia < 1%. Está descrito que un 15% de los pacientes pueden desarrollar anticuerpos del tipo IgG con las infusiones. Sin embargo la presencia de anticuerpos no tiene implicancia clínica en el efecto de la droga (anticuerpos no neutralizantes). Embarazo categoría C. En Argentina en el año 2014, la A.N.M.A.T. aprobó el nuevo prospecto donde se aconseja continuar el tratamiento durante el embarazo o iniciar el mismo en mujeres embarazadas sintomáticas. Es seguro su uso en infusiones domiciliarias.

2. Alfa velaglucerasa

Utilizada en la actualidad en más de 40 países. Hay aproximadamente 1600 pacientes con EG tipo 1 en el mundo en terapia. En Argentina están en tratamiento post estudios clínicos aproximadamente 58 pacientes. Es una glucocerebrosidasa que cataliza la hidrólisis de glucocerebrósidos reduciendo la acumulación del sustrato. La velaglucerasa alfa es

producida en una línea celular humana, utilizando tecnología de activación génica, y su secuencia aminoácida es idéntica a la proteína natural. Aprobada por FDA y EMA en 2010 como TRE a largo plazo para pacientes pediátricos > de 4 años y adultos con EG tipo 1.

Tabla 22: Estudios clínicos de la velaglucerasa

Velaglucerasa	“Fase I-II/ Naïve” (TKT025)	“Fase I-II/Naïve extensión (TKT 025 extensión) Blood 2010 Vol 115	“Fase III Seguridad” (HGT-GCB 058) Genetics in Med 2014 Vol 15
Diseño	Estudio abierto, no randomizado. Estudio de seguridad y eficacia Naïve a tratamiento ≥ 18 años	Estudio abierto, no randomizado. Estudio de seguridad y eficacia. 10 pacientes que provenían del estudio TKT 025	Estudio multicéntrico, abierto. Estudio o protocolo de tratamiento realizado para proveer de TRE durante el período de reducción de imiglucerasa
N#	N: 12	N: 10	N: 211
Duración	9 meses	69 meses	Naïve a tratamiento: x 15,1 semanas tratados con Cz: x 26 semanas
Dosis	60 U/kg/cada 2 semanas	Reducción escalonada de dosis a 45U/kg y luego 30U/kg/cada 2 semanas.	15-60U/kg/cada 2 semanas Población naïve: 60U/kg/ cada 2 semanas
Resultados	Las MT fueron alcanzadas por todos los pacientes. No utilizaron pre medicación No desarrollaron Ac específicos	8/10 pacientes completaron el estudio. A los 48 meses lograron el sostén de las mismas 7/8 realizaron infusión domiciliaria No utilizaron pre medicación No desarrollaron Ac específicos	17,1% de los pacientes rotados presentaron eventos adversos relacionados a la droga. Todos fueron leves a moderados. 12/205 pacientes de rotados presentaron Ac anti-imiglucerasa basales. Dicho estudio sugiere la reactividad cruzada de Ac. 1 paciente naïve presentó un evento adverso relacionado a la droga y desarrollo Ac anti-velaglucerasa. (<1%)
	Eventos adversos 20%. No hubo eventos adversos severos relacionados a la droga.		

Estudios clínicos de la velaglucerasa (continuación)

velaglucerasa	“Naïve/ Dosificación” (TKT032) AJH 2013; 88	“Switch” (TKT034) AJH 2013; 88	“Comparativo de no inferioridad” (HGT-GCB-039) AJH 2013;88
Diseño	Estudio randomizado, doble ciego. Comparación de dosis para seguridad y eficacia. Naïve a tratamiento ≥ 2 años	Estudio abierto, no randomizado. Estudio de seguridad y eficacia. Pacientes clínicamente estables en TRE con imiglucerasa >2 años.	Estudio randomizado, doble ciego, de no inferioridad. Estudio de eficacia y seguridad. Naïve a tratamiento ≥ 2 años

N#	N: 25	N: 40	N: 34
Duración	12 meses	12 meses	9 meses
Dosis	45U/kg - 60 U/kg/ cada 2 semanas	15 a 60 U/kg / cada 2 semanas	2 ramas a 60 U/kg/cada 2 semanas Vela (N=17) - Imigl (N=17)
Resultados	<p>A 60U/kg Logro de metas terapéuticas con resultados de significancia estadística. Concentración de la Hg +23% (p<0.0001) Recuento plaquetario: +66% (p=0.0016) Volumen esplénico: -50% (p=0.0032) Volumen hepático: -17% (p=0.0282) A 45 U/kg: no se observaron diferencias con significancia estadística.</p>	<p>Los pacientes lograron mantener las MT previamente alcanzadas. No desarrollaron Ac específicos. No requirieron pre medicación. 1 evento adverso severo relacionado a la droga</p>	<p>No se demostraron diferencias estadísticamente significativas en el logro de las MT entre las dos terapias. 1 paciente desarrollo Ac anti-velaglucerasa</p>

Estudio HGT-GCB 044 (NCT00635427):

Estudio de fase III, combinado y de extensión, con pacientes de los estudios TKT 034, TKT 032 y HGT-GCB 039. N: 89 pacientes. Resultados: se evalúa en el seguimiento las MT para hemoglobina, plaquetas, volumen esplénico y volumen hepático, mostrando seguridad y eficacia sostenida a largo plazo.^{110, 111}

Tabla 23: Resumen: características de la velaglucerasa^{99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111}

Características	velaglucerasa alfa
Aprobaciones	Aprobada por FDA y EMA en 2010 para más de 40 países
Población	Participantes de los estudios clínicos 322 pacientes. En la actualidad hay aproximadamente 1600 pacientes con EG tipo 1 en tratamiento con esta TRE en todo el mundo. En Argentina están en tratamiento aproximadamente 58 pacientes.
Manufacturación	Es producida en una línea celular humana de fibroblastos, utilizando tecnología de activación génica, siendo su secuencia de aminoácidos idéntica a la proteína natural. Única enzima comercial de este tipo. Patrón de glicosilación 6 a 9 terminaciones manosa
Consecuencias en las diferencias en la manufacturación	A pesar de las diferencias observadas en la manufacturación en relación a la imiglucerasa las 2 enzimas muestran in vitro una actividad enzimática, estabilidad y capacidad de ingreso a los macrófagos comparable.
Mecanismo de acción	Es una enzima hidrolítica específica de los glucocerebrósidos
Indicaciones aprobadas	Como TRE a largo plazo en pacientes pediátricos > 4 años y adultos con EG tipo 1.

Presentación	Producto liofilizado en viales de 400 unidades (U).
Dosis	Dosis individualizada, 60 U/kg/dosis cada 2 semanas vía EV en 60 minutos de infusión.
Eficacia	El 100% de los pacientes logra las MT en el seguimiento de acuerdo con los estudios fase 2-3. Distintos trabajos han demostrado seguridad ósea y el logro de las MT en pediatría. No cruza la barrera hemato encefálica (BHE) por lo cual no es eficaz en las formas neurológicas de EG.
Seguridad	El efecto adverso más frecuente son las reacciones de hipersensibilidad que están descritas en el 10% de los pacientes en infusión. Se ha descrito un menor porcentaje de desarrollo de anticuerpos de tipo IgG. Los anticuerpos no son neutralizantes. En relación a su utilización durante el embarazo existen 21 casos publicados que surgen de los estudios clínicos que presentaron una evolución satisfactoria. Es seguro su utilización en infusiones domiciliarias

3. Taliglucerasa alfa

Se estima que en la actualidad hay alrededor de 250 pacientes en todo el mundo en TRE entre los estudios clínicos y la terapia comercial. En Argentina no hay pacientes en tratamiento. Es una glucocerebrosidasa recombinante humana derivada de células transgénicas de zanahoria. Fue aprobada por FDA el 1 de Mayo del 2012. Presentación: producto liofilizado de 200 UI. Está aprobada para TRE para niños (> 4 años) y adultos con EG tipo 1. Dosis recomendada: 60 U/kg en infusiones endovenosas de 60 a 120 minutos cada dos semanas. Estructura: 9 aa adicionales en relación a la enzima nativa, glicanos de mayor consistencia y presencia de xilosa.

Seguridad: en estudios fase 1-2 ha demostrado que la infusión de taliglucerasa a dosis recomendada es segura, no ha habido eventos adversos severos. Presentaron en un 29% reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia. No existen estudios mostrando seguridad y eficacia del uso de taliglucerasa en embarazo. Se encuentra categorizada como droga categoría B. Aprobada para uso en pediatría. Estudios de fase III en 20 niños. No hay datos suficientes para la recomendación en niños menores de 4 años. Mayor frecuencia de vómitos como reacción de hipersensibilidad.

Tabla 24: Estudios clínicos de la taliglucerasa

taliglucerasa	Fase 3 Blood 2011	FASE 3B Blood Cells, Molecules & Disease 2014	Fase 3 extensión Blood Cells, Molecules & Disease 2013
Diseño	Randomizado, doble ciego. Multicéntrico. 2 grupos Pacientes adultos Naïve	Randomizado, doble ciego. Multicéntrico, Estudio de seguridad y eficacia. Pacientes pediátricos (2 – 18 años), naïve	Comparativo con 15 pacientes no tratados
N#	N: 33	N: 11	N: 8
Duración	9 meses	12 meses	36 meses
Dosis	Dos ramas: 30 y 60 UI/kg cada 2 semanas	Dos ramas:30 y 60 U/kg/ cada 2 semanas	Dos ramas: 30 y 60 U/kg cada 2 semanas

Resultados	Logro de las metas terapéuticas, resultados con significancia estadística. El recuento plaquetario mejoró con diferencia estadística sólo en el grupo de 60 U/kg 137 eventos adversos (EA) en 23 pacientes. 2 pacientes desarrollaron Ac, y otros 2 tuvieron reacciones de hipersensibilidad.	Todos los pacientes aumentaron la media de Hb. 3 pacientes desarrollaron Ac específicos no neutralizantes. 53 EAs en 10 pacientes, un EA serio relacionado a la droga Recibieron Anti H1 como pre medicación.	7/8 pacientes mejoraron su fracción grasa de médula ósea a los 36 meses. No se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. 7 pacientes desarrollaron Ac.
-------------------	--	--	--

Tabla 25: Resumen de la características de la taliglucerasa ^{112, 113, 114, 115}

Características	taliglucerasa
Aprobaciones	Aprobada por FDA en mayo de 2012 para adultos y para pediatría en agosto de 2014. No fue aprobada por la EMA debido a exclusividad de mercado para vela-glucerasa hasta el año 2020.
Población	En la actualidad se estima alrededor de 250 pacientes en TRE entre los estudios clínicos y la terapia comercial. En Argentina no hay pacientes en tratamiento
Manufacturación	Es producida genéticamente a partir de raíces de zanahoria cultivadas en biorreactor (bolsas plásticas estériles) con expresión del ADN humano en línea celular vegetal. Presenta 2 aa de diferencia con la enzima natural y varios aa adicionales en el C-terminal y N-terminal. Patrón de glicosilación: rico en terminaciones manosa y xilosa. No cruza BHE.
Mecanismo de acción	Es una hidrolasa de los glucocerebrósidos
Indicaciones aprobadas	TRE a largo plazo en la población adulta y pediátrica de pacientes con EG tipo 1.
Presentación	Producto liofilizado en viales de 200 unidades.
Dosis	60 U/kg/dosis cada 2 semanas vía EV en 60 a 120 minutos de infusión.
Eficacia	Pocos reportes y con escaso número de pacientes y de seguimiento, principalmente en la población pediátrica, como para tomar conclusiones definitivas. No estudiada en pacientes embarazadas. No cruza la barrera hemato encefálica (BHE) por lo cual no es eficaz en las formas neurológicas de EG.
Seguridad	Durante los estudios clínicos el 29% (21/72) de los pacientes experimentaron hipersensibilidad incluida anafilaxia durante la infusión, siendo el 2.8% (2/72) reacciones de hipersensibilidad serias. Se deben tomar las medidas necesarias tales como interrupción de la infusión, administración de anti histamínicos, corticoides y eventualmente considerar la discontinuación de la medicación. Se observaron desarrollo de anticuerpos de tipo IgG en el 40% de los casos.

Terapias de reducción de sustrato disponibles internacionalmente:

1. Miglustat

Se estima que más de 250 pacientes están en tratamiento con esta TRS en el mundo entre los estudios clínicos y la terapia comercial. Está disponible en Argentina, donde hay 5 pacientes en tratamiento combinado con TRE y TRS.

Aprobada por la EMA 2002 y por la FDA en 2003. Es una pequeña molécula de síntesis química. Entre sus propiedades más destacadas está la de cruzar la BHE logrando concentraciones en el LCR del 20 al 40% de la concentración plasmática ^{116, 117, 118, 119, 120}. Es un imino azúcar que reduce la síntesis de glucosilceramida por inhibición reversible de la glucosilceramida sintetasa, enzima responsable del primer paso de la síntesis de los glucolípidos. Tiene además un efecto de chaperona farmacológica. Aprobada para pacientes adultos con EG sintomática leve a moderada para quienes la TRE no es apropiada (EMA) o no constituye una opción terapéutica (FDA). No está aprobada en niños (< de 18 años) o en pacientes mayores (> 70 años para EMA, 65 años para FDA). Miglustat está contraindicado en el embarazo y en la lactancia.

Eficacia: distintos estudios demostraron que en pacientes con EG leve mantienen las MT. Hay distintas publicaciones sobre su utilización en terapia combinada con imigiucerasa para lograr llegar a localizaciones donde la TRE convencional no tiene penetración: EG tipo 3, hipertensión pulmonar y gaucheromas irresecables aprovechando su condición de pequeña molécula (penetra al SNC) y de su efecto chaperona.

Efectos adversos: Síntomas gastrointestinales: frecuentes durante las primeras semanas de tratamiento. La diarrea es por inhibición de la actividad de las disacaridasas intestinales. Se indica simultáneamente una dieta baja en hidratos de carbonos. Con la dieta logran un buen control de los síntomas. Temblores: se han reportado temblores en 30 % de los pacientes en los primeros meses de terapia y se resuelven con la disminución de la dosis, la discontinuación o en forma espontánea.

En conclusión: miglustat es una terapia oral disponible para su uso en pacientes adultos con EG leve a moderada cuando la TRE no es opción (hipersensibilidad, dificultad con los accesos venosos).

Tabla 26: Resumen de las características del Miglustat ^{121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128}

Características	miglustat
Aprobaciones	Aprobada por la EMA 2002 y por la FDA en 2003.
Población	Se estima alrededor de 250 pacientes en tratamiento con esta TRS entre los estudios clínicos y la terapia comercial. En Argentina hay 5 pacientes en tratamiento combinado.
Manufacturación	Pequeña molécula de síntesis química. Cruza la BHE logrando concentraciones en el LCR del 20 al 40% de la concentración plasmática.
Mecanismo de acción	Imino azúcar que reduce la síntesis de glucosilceramida por inhibición reversible de la glucosilceramida sintetasa.
Indicaciones aprobadas	Aprobada para pacientes adultos con EG sintomática leve a moderada para quienes la TRE no es apropiada (EMA) o no constituye una opción terapéutica (FDA). No está aprobada en niños (< de 18 años) o en pacientes mayores (> 70 años para EMA, > 65 años para FDA). Miglustat está contraindicado en el embarazo y en la lactancia.
Presentación	Cápsulas de 100 mg en frasco de 90 unidades.
Dosis	100 mg cada 8 horas vía oral.
Eficacia	Distintos estudios demostraron que en pacientes con EG leve mantienen las MT.

Seguridad	Síntomas gastrointestinales: frecuentes durante las primeras semanas de tratamiento (diarrea, pérdida de peso). Temblores en el 30 % de los pacientes en los primeros meses de terapia que se resuelven con la disminución de la dosis, la discontinuación o en forma espontánea.
------------------	---

2. Eliglustat

Aprobado por la FDA en el año 2014 por EMA 2015 como TRS a largo plazo para pacientes adultos con EG tipo 1, ya sea como tratamiento inicial en un paciente de reciente diagnóstico, como en un paciente bajo TRE. No está aprobada en la población de pacientes menor de 18 años.

396 pacientes intervinieron en los estudios clínicos fase 2 y 3. Actúa por reducción de sustrato inhibiendo la glucosilceramida sintetasasa. Es un análogo de la ceramida y por lo tanto no tiene acción sobre las disacaridasas intestinales. La molécula es químicamente y biológicamente diferente del Miglustat. Si bien cruza la BHE no logra concentraciones terapéuticas, debido a que es inmediatamente eliminado del SNC por el transportador Pgp-1^{129, 130, 131}.

Estudios clínicos: El estudio fase 2 (NCT00358150) reunió a 26 pacientes adultos en un ensayo abierto, multicéntrico para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética del eliglustat en pacientes adultos no tratados. Evaluados a cuatro años los pacientes lograron las MT (citopenias, organomegalias, ósea), disminuyendo los biomarcadores.

Al estudio de fase 3 “ENGAGE” (NCT00891202) ingresaron 40 pacientes, estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia de eliglustat en pacientes adultos con EG tipo 1 no tratados con 9 meses de seguimiento. Los pacientes lograron diferencias estadísticamente significativas en relación al logro de las MT en la comparación con placebo. En el estudio fase 3 “ENCORE” (NCT00943111) ingresaron 160 pacientes, estudio multicéntri-

co, controlado randomizado para evaluar el mantenimiento de las MT en pacientes previamente estabilizados con más de 3 años de TRE con imiglucerasa. En la rama comparativa imiglucerasa vs eliglustat la TRS mostró no ser inferior en el logro de las MT. La mayoría de los pacientes a 2 años sostuvieron las MTs. En el estudio fase 3 “EDGE” (NCT001074944) ingresaron 170 pacientes, ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego, para comparar diferentes regímenes de dosis de eliglustat en adultos con EG tipo 1.

Los efectos adversos más comúnmente reportados tuvieron una frecuencia del 10-17%. Estos fueron: cefalea (17%), artralgia (14%), nasofaringitis (13%), infección del tracto respiratorio superior (11%), diarrea (10%) y mareos (10%). La mayoría de los eventos adversos fueron leves a moderados, no serios, y considerados no estar relacionado con la droga en estudio.

El eliglustat es metabolizado extensamente por el CYP2D6 y en menor medida por la vía CYP3A del citocromo P450. En el análisis farmacocinético de la población el fenotipo metabolizador CYP2D6 ha demostrado ser el determinante más importante (95%) de la exposición a eliglustat. La dosificación se basa en el estado metabolizador CYP2D6 del paciente. Cuatro fenotipos principales han sido identificados: 1) pobre (lentos) metabolizadores 2) intermedios 3) rápidos (extensivos) y 4) ultrarápidos.

No está aprobado su uso en pacientes metabolizadores ultrarápidos debido a que el eliglustat puede no alcanzar concentraciones terapéuticas.

Tabla 27: Tipos de metabolizadores del eliglustat y dosificación

TIPO DE METABOLIZADOR	DOSIS
Lento	100 mg una vez al día
Intermedio	100 mg dos veces al día (cada 12 horas)
Rápido	100 mg dos veces al día (cada 12 horas)

El eliglustat se debe utilizar con precaución o requiere modificación de la dosis con el uso concomitante de algunos medicamentos que pueden modificar la actividad del CYP2D6 y CYP3A (inhibidores o inductores). Lo mismo en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente, síndrome de QT largo o en-

fermedades arrítmicas, debido a que pueden causar aumentos leves en intervalos QT a concentraciones plasmáticas elevadas.

No se recomienda su uso durante el embarazo. Se desconoce si el eliglustat o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

Tabla 28: Resumen de las características del eliglustat ^{132, 133, 134}

Características	ELIGLUSTAT
Aprobaciones	FDA en Agosto de 2014 y EMA en Enero de 2015
Población	Más de 350 pacientes involucrados en los estudios clínicos en los últimos 6 a 7 años, lo que representa el mayor de número de pacientes alguna vez involucrado en el estudio de una droga para EG.
Manufacturación / Mecanismo de acción	Terapia de reducción de sustrato. Análogo de la ceramida e inhibe parcialmente la glucosilceramida sintetas, disminuyendo la síntesis de glucocerebrósidos. La molécula es química y biológicamente diferente del miglustat siendo más potente la inhibición enzimática. No inhibe las disacaridasas intestinales.
Indicaciones aprobadas	Como TRS a largo plazo para pacientes adultos con EG tipo 1 en adultos.
Presentación	Cápsulas de 100 mg
Dosis	La dosis recomendada se establece con la determinación del status de metabolizador. Se estudiara con un kit el tipo de metabolizador en todos los pacientes por única vez antes de iniciar el tratamiento
Eficacia	De acuerdo a los estudios de fase 2 y 3, entre el 80 a 90% de los pacientes logran las MTs y las mantienen luego de 5 años de terapia. Buena respuesta ósea.
Seguridad	Los eventos adversos observados fueron leves y la mayoría no relacionados a la medicación en estudio

TRATAMIENTO DE LA EG TIPO 1: OPINIÓN DE EXPERTOS

- La TRE es la terapia de elección para pacientes pediátricos y adultos con EG
- La mayoría de los pacientes comienzan la TRE con una dosis de 60 UI/kg cada 2 semanas.
- Los factores pronósticos que van a lograr un éxito terapéutico se relacionan a un comienzo temprano de la TRE (< a 2 años), un diagnóstico precoz, y una adecuada adherencia a la TRE. Estos factores impactan principalmente en el logro de las MT óseas.
- La TRE con imiglucerasa es el tratamiento con mayor experiencia y con mayor número de pacientes.
- La TRE con velaglucerasa ha permitido contar con otra opción terapéutica. El estudio clínico HGT-GCB-039, comparativo con imiglucerasa, demostró la no inferioridad de la velaglucerasa alfa. Sin embargo, la seguridad ósea, su utilización en pediatría y su uso en el embarazo (categoría B) se encuentran avalados en un número menor de pacientes.

- La TRE con taliglucerasa no está disponible en Argentina. No existen estudios mostrando seguridad y eficacia del uso de taliglucerasa en embarazo (categoría B). Aprobada para uso en pacientes con EG tipo 1 adultos y pediátricos > 4 años. Mayor frecuencia de reacciones de hipersensibilidad.
- Las TRE se diferencian por su mecanismo de producción: la imiglucerasa se produce a partir de células CHO, la velaglucerasa de células de fibrosarcoma humano y la taliglucerasa de células vegetales de zanahoria.
- Las TRE presentan distinta secuencia de aminoácidos, sin embargo debido a que dichas diferencias no se encuentran en los sitios activos de la enzima no alteran su estructura tridimensional ni su funcionalidad. Presentan distintos sitios de glicosilación: imiglucerasa presenta 3 terminaciones manosa; velaglucerasa- α 6 a 9 terminaciones manosa y taliglucerasa 3 terminaciones manosa. A pesar de las diferencias observadas en el perfil de glicosilación, las tres enzimas recombinantes muestran una actividad enzimática, estabilidad y capacidad de ingreso a los macrófagos comparable.
- La TRS con miglustat está indicada como terapia de segunda línea, para aquellos pacientes adultos que no pueden recibir o tienen contraindicada la utilización de TRE. Además, por penetrar en el SNC y por su efecto chaperona farmacológico, está siendo evaluada para asociar en pacientes con EG neuropática.
- Eliglustat (TRS) es una terapia de primera línea para pacientes con EG tipo 1 adultos pero aún no se encuentra disponible en Argentina.

Consecuencia de la suspensión de la TRE

Las TRE son seguras y efectivas. La TRE es “de por vida” y es limitada la experiencia en suspensión de la terapia y sus consecuencias en niños y adultos con EG.

Distintos factores pueden llevar a la suspensión de la TRE como los altos costos, visitas médicas frecuentes, duración de por vida del tratamiento, efectos adversos, enfermedades concomitantes. En Latinoamérica hay otros factores adicionales que pueden llevar a la suspensión de la TRE como ser: bajos niveles sociales y dificultades administrativas institucionales y gubernamentales en la compra de la medicación. Si bien se reportaron suspensiones de la TRE con pocas manifestaciones clínicas en pacientes adultos¹³⁵. Los reportes más recientes de la evaluación de pacientes en quienes se ha suspendido TRE demuestran repercusión en diferentes órganos y sistemas como las visceromegalias en el 50% de los casos, a nivel óseo con afección severa e irreversible en el 90% y detención del crecimiento en la evaluación de 5 pacientes pediátricos con un período de seguimiento de 15 a 36 meses posterior a la suspensión de la TRE.⁷⁸ Otro informe reciente en el cual se utilizaron cuestionarios de evaluación clínica para afección física y mental (SF-36 PCS y MCS), evidenciaron un deterioro significativo en las puntuaciones de pacientes con suspensión del

tratamiento mayor a 3 meses, con un período de seguimiento de 48 meses. El seguimiento clínico y de laboratorio de los pacientes con suspensión de TRE debe realizarse con evaluaciones semejantes a las de seguimiento del paciente en TRE: principalmente la medición de biomarcadores como la quitotriosidasa.

CONSECUENCIA DE LA SUSPENSIÓN DE LA TRE: OPINION DE EXPERTOS

- La TRE es de por vida.
- Suspensiones prolongadas del tratamiento producen el regreso de la signo-sintomatología, especialmente en pacientes pediátricos con posibilidad de lesiones irreversibles.
- No está recomendada la suspensión de la TRE especialmente en poblaciones de alto riesgo.

Reacción adversa a la TRE

Las reacciones adversas graves con TRE son poco frecuentes. Las reacciones agudas de hipersensibilidad ceden con la disminución y/o la suspensión de la infusión y la administración de antihistamínicos y/o corticoides. Las reacciones de hipersensibilidad relacionadas a la infusión pueden ser evidenciables

durante los primeros meses de tratamiento, por lo que se sugiere que las mismas sean supervisadas por el médico tratante al menos durante los primeros 6 meses ¹³⁶.

EG y embarazo

Actualmente las pacientes alcanzan la edad reproductiva y el deseo de embarazo genera un desafío para el equipo médico tratante, ya que la sola existencia del embarazo y la lactancia pueden producir exacerbación de los síntomas en la madre o aparición de nuevos síntomas, con riesgos concretos para madre y feto. Existen numerosos análisis y resúmenes en la literatura en relación a la EG y el embarazo. La recomendación médica sobre el manejo del embarazo ha evolucionado desde evitarlo hasta tomar conciencia de una enfermedad preexistente con el consecuente manejo y monitoreo de las posibles complicaciones. Actualmente hay distintos puntos claves en el manejo del embarazo en pacientes con EG ^{137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145}.

1. La EG influye en el curso del embarazo por los siguientes motivos: la anemia, la trombocitopenia, la hepatoesplenomegalia y el compromiso óseo pueden complicar su evolución.
 - La necrosis avascular de la cabeza del fémur puede incidir en la modalidad del parto.
 - El riesgo de infección y la incidencia de aborto espontáneo están incrementados.
 - **El sangrado post-parto es la complicación más severa** por deficiencia de factores de la coagulación y alteración de la función plaquetaria. Los estudios recomendados en esta situación son: hemograma con recuento de plaquetas, factores de coagulación, fibrinógeno, adhesividad y agregación plaquetaria, VWF.
2. El 31% de las pacientes experimenta un agravamiento de los síntomas de EG durante el curso del mismo. El aumento de peso y los cambios en la estructura pélvica podrían contribuir al desarrollo de crisis óseas en mujeres con infartos óseos por compromiso de EG. Los signos y síntomas preexistentes (anemia, trombocitopenia, sangrado) pueden empeorar durante el curso del embarazo.

3. Es necesario tomar precauciones sobre el manejo anestésico:

Riesgo incrementado:

- Especial atención a parámetros hematológicos (Plaquetas >80.000/mm³ pueden permitir anestesia regional)
- Enfermedad esquelética sobre todo en cadera y columna.
- Enfermedad pulmonar (descartar hipertensión pulmonar)

Es muy importante el asesoramiento genético de las familias con EG y en caso de genotipos relacionados con formas severas de EG dar información sobre diagnósticos prenatales. Esto es controvertido dada la ausencia de una exacta correlación genotipo/fenotipo y la heterogeneidad de la evolución de la enfermedad aún en hermanos.

El beneficio del chequeo de portadores consiste en que las parejas adquieren conocimiento y control, siempre que vaya acompañado de asesoramiento genético y médico ^{146, 147, 148, 149, 150, 151}.

Tratamiento de la EG en el embarazo

Se recomienda la planificación del embarazo que permita alcanzar el mejor estatus de salud posible, y el tratamiento y seguimiento en un centro especializado y con experiencia en EG. En pacientes que no estén bajo tratamiento y se encuentran asintomáticas, el embarazo no es indicación para iniciar el tratamiento. En cambio, en mujeres que se presentan con síntomas, la TRE debe ser iniciada y el embarazo postergado hasta la estabilización o resolución de los mismos. En las mujeres que se diagnostican durante el embarazo y que presentan enfermedad sintomática deben haber que TRE. En mujeres que ya se encuentran en tratamiento, la dosis debe calcularse con el peso al inicio del embarazo y solo requerirá un ajuste o aumento de la dosis si aparecen claros signos de deterioro de la enfermedad. Respecto de las TRE y TRS actualmente en uso no se dispone de estudios randomizados o estudios de cohorte. Las recomendaciones sobre el manejo de estas pacientes están basadas en estudios observacionales, reportes de casos y opiniones de expertos (evidencia grado D). Las características sobre los aspectos reproductivos y de seguridad durante embarazo y lactancia de cada droga están descriptas en la **tabla 29**.

Tabla 29: TRE y TRS & seguridad en el embarazo ^{152, 153, 154, 155, 156}

DROGA	EMBRIOGÉNESIS	FERTILIDAD	LACTANCIA
IMIGLUCERASA	No hay estudios en animales sobre teratogénesis (Categoría C). Su uso está avalado por la A.N.M.A.T. en el 2014	Se desconoce efecto	Se excreta por leche materna. Sin efecto perjudicial para el lactante pero no hay estudios controlados
VELAGLUCERASA	Estudios animales no mostraron teratogenicidad (Categoría B)	Se desconoce	Se excreta por leche materna. No hay estudios controlados
TALIGLUCERASA	Estudios animales no mostraron teratogenicidad (Categoría B)	No hay evidencias en animales	Se desconoce su paso a leche materna
MIGLUSTAT	Modelos animales mostraron toxicidad (Categoría C)	Disminuye. Suspender 3 meses antes de la concepción	Se desconoce su paso a leche pero no se recomienda su uso
ELIGLUSTAT	Estudios animales no sugieren efectos. Pero es preferible evitar su uso. (Categoría C)	Inhibición reversible de espermatogénesis en ratas	Presenta excreción por leche en ratas. No se recomienda su uso

Hay numerosas referencias en la literatura del uso de imiglucerasa durante el embarazo. El análisis más extenso con el uso de imiglucerasa fue publicado por Granovsky et al en el año 2011 en el cual se analizaron pacientes con y sin tratamiento con imiglucerasa/alglucerasa. En pacientes bajo TRE se observó una reducción de riesgo de abortos espontáneos con resultados estadísticamente significativos ($p=0.008$), reducción del riesgo de sangrado durante el parto ($p\leq 0.0005$) y reducción del riesgo de complicaciones relacionadas a la enfermedad de Gaucher ($p=0.014$). Basándose en esto, la A.N.M.A.T. en el año 2014 avaló su uso durante el embarazo.

Recientemente se publicó una experiencia con velaglucerasa (25 pacientes) informando un perfil de seguridad respecto a su uso en el embarazo y lactancia similar al de la imiglucerasa estando incluida la toxicología reproductiva de la droga. No existe bibliografía con respecto al uso de taliglucerasa durante el embarazo o la lactancia.

Es de remarcar que otras drogas como son los bifosfonatos deben ser suspendidos de 6 a 12 meses antes de la concepción.

Se recomienda la suplementación con ácido fólico y vitamina B12, ya que deficiencias de los mismos son frecuentes en estos pacientes.

Como mínimo una vez durante el primer semestre del embarazo se aconseja la medición de calcio sérico y vitamina D para detectar posibles deficiencias que requieran suplementación. Asimismo, es recomendable realizar un perfil de hierro completo al inicio del embarazo teniendo presente que la ferritina puede estar incrementada como reactante de fase aguda, y por lo tanto es imprescindible solicitarla junto a la ferremia y saturación.

En pacientes esplenectomizadas el plan de inmunizaciones también debe encontrarse al día previo al planeamiento del embarazo.

Lactancia

Por el riesgo de desmineralización esquelética propia de esta etapa, se limita preferentemente la lactancia a no más de 6 meses. Se recomienda soporte con calcio y vitamina D durante este período de forma sistemática. Respecto del tratamiento con TRE no hay estudios específicos sobre lactancia en EG. Mientras que la alglucerasa ha sido detectada en la leche materna, la información publicada sobre la seguridad de imilucerasa/velaglucerasa es escasa, sin embargo existen múltiples razones que hoy en día avalan su uso: la actividad máxima de la B glucosidasa excretada en la leche materna se observa hacia

el final de la primera hora de su infusión endovenosa y decae rápidamente acorde a la corta vida media de la enzima. La B glucosidasa es inactivada a pH neutro en el tubo digestivo del lactante. En ningún momento la enzima alcanza la circulación en el recién nacido y por lo tanto es considerada inocua. No existen tampoco publicaciones de complicaciones

en lactantes relacionadas a la terapia de mujeres que recibieron imiglucerasa o velaglucerasa durante la lactancia. De esta manera y en adición al beneficio del mantenimiento de la terapia para la madre, es que no hay razones para suspender el tratamiento enzimático durante la lactancia.

EG Y EMBARAZO: OPINION DE EXPERTOS:

- *Hay numerosas referencias en la literatura del uso de la TRE con imiglucerasa durante el embarazo logrando una mejoría en el volumen hepatoesplénico, disminución del dolor óseo, mejoría de la anemia y trombocitopenia y una mejoría del estado general. Recientemente ha sido publicado 25 embarazos tratados con Velaglucerasa.*
- *La seguridad en el uso de la TRE con imiglucerasa durante el embarazo ha sido avalado por EMA (2007) y la A.N.M.A.T. (2014) debido a la experiencia clínica acumulada en mujeres embarazadas, logrando proteger a este grupo poblacional del deterioro sufrido y posibles complicaciones durante la gesta, parto y lactancia.*
- *Distintos autores concluyen que la TRE debe ser continuada en mujeres con EG embarazadas. En mujeres diagnosticadas sintomáticas se sugiere iniciar TRE hasta estabilizar la enfermedad previa a la concepción. Aquella mujer embarazada sin TRE que comienza con signosintomatología debe comenzar a recibir tratamiento.*
- *No hay evidencia de efectos teratogénicos aún en el primer trimestre.*
- *La TRE reduce las complicaciones, especialmente el sangrado en el puerperio, logrando una normalización de los parámetros hematológicos.*
- *Distintos estudios de farmacovigilancia concluyeron que la TRE durante el embarazo es bien tolerada y no se evidenciaron efectos adversos serios relacionados a la droga.*
- *La suspensión de la TRE puede significar la exacerbación del compromiso óseo.*
- *Hay un reciente reporte de TRE con velaglucerasa y embarazo evidenciando eficacia y seguridad.*

ESPLENECTOMÍA EN PACIENTES CON EG TIPO 1:

La esplenomegalia puede tener características de severidad. La alternativa terapéutica previa a la TRE fue la esplenectomía, actualmente considerada una práctica de excepción para pacientes que presentan severa trombocitopenia sintomática o clínica de compresión abdominal (ej: hidronefrosis) aun con TRE. La esplenectomía tiene impacto en el curso de la enfermedad: al remover un órgano reservorio de macrófagos genera un fenotipo más severo con compromiso pulmonar, óseo y hepático y disminuye la expectativa de vida con respecto a los pacientes no esplenectomizados.

Existe experiencia con la esplenectomía quirúrgica

parcial o por embolización con resultados favorables, indicada esta última en pacientes con severo hiperesplenismo y trombocitopenia secundaria aun con tratamiento con TRE. La esplenectomía electiva ha sido utilizada previa al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Esta práctica disminuye el requerimiento transfusional post-trasplante y el período de neutropenia. El TCPH sin esplenectomía después de un período de TRE ha sido aplicado en pacientes con EG neuropática con resultados dispares. Por lo tanto, la esplenectomía debería realizarse sólo en circunstancias que no pueda resolver la TRE y comprometan la vida del paciente ¹⁵⁷.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE LA EG:

En la actualidad la clasificación clínica de la EG está en revisión debido a la posibilidad de encontrar manifestaciones neurológicas en pacientes con EG tipo 1 tradicionalmente clasificada como no neuropática. Esta forma clínica tiene mayor frecuencia de enfermedad de Parkinson (EP) tanto en homocigotas como en portadoras.

También están descritas con distinta frecuencia manifestaciones neurológicas periféricas especialmente en pacientes adultos como polineuropatía sensitivas y motoras y una mononeuropatía del nervio cubital. Algunos pacientes, a pesar de tener estudios electrofisiológicos normales presentan calambres y parestesias.

La presencia de complicaciones neurológicas en la EG tiene implicancias importantes para el pronóstico y tratamiento. Es necesario realizar un examen

neurológico completo al diagnóstico y posteriormente todos los años que permita determinar la presencia de dichas manifestaciones.

La evaluación debe ser realizada por neurólogos y oftalmólogos entrenados en el manejo de esta patología.

EG Y ENFERMEDAD DE PARKINSON

Hay en la literatura distintas referencias de asociación de parkinsonismo en pacientes con EG tipo 1. Un 5-10% de los pacientes con EP poseen mutaciones del gen GBA. La ocurrencia simultánea de EG y EP se caracteriza por un parkinsonismo atípico, de presentación entre la cuarta y sexta década de la vida, con edad de inicio más temprano y mayor asociación con deterioro cognitivo. La mutación más frecuentemente asociada a EP es la N370S.

Tabla 30: Características de la EP en pacientes con EG

- El fenotipo de la EP en pacientes con EG se diferencia del EP esporádica por su inicio más temprano y la frecuente afectación cognitiva.
- Mutaciones “severas” de GBA confieren un riesgo > 13 veces de desarrollar EP.
- Los pacientes con EG de comienzo en la edad adulta poseen un riesgo 20 veces superior respecto de la población general para desarrollar parkinsonismo o enfermedad por cuerpos de Lewy (DLBD).
- Se caracteriza por la falta de respuesta a las terapias estándar para la EP.

VARIANTES FENOTÍPICAS DE EP EN PACIENTES CON EG:

1. Sinucleinopatías

- Inicio temprano
- La afectación cognitiva es más frecuente.
- El parkinsonismo asociado a mutaciones del gen GBA es similar al idiopático con respecto al temblor, bradicinesia y rigidez
- Síntomas no-motores: alta incidencia, los mismos pueden preceder a los síntomas motores
 - Alteraciones de la conducta del sueño REM
 - Síntomas cognitivo-conductuales: depresión, deterioro cognitivo. Afectándose predominantemente dominios de atención, calidad de memoria de trabajo y velocidad de memoria
- Alteraciones gastrointestinales: constipación
- Alteraciones del olfato
- disautonomía : sudoración, hipotensión ortostática, urgencia miccional
- Síntomas motores: parkinsonismo típico, inicio asimétrico, rigidez, temblor, bradicinesia con respuesta inicial a levodopa
- **Dolor:** ocurrencia de dolor en pacientes con EP asociada a EG.

2. Variante Demencia por cuerpos de Lewy

caracterizada por demencia, síndrome confusional, alucinaciones y parkinsonismo con edad de inicio alrededor de la 6ta década de la vida.

3. Atrofia multisistémica:

enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la presencia de marcado compromiso autonómico (hipotensión ortostática, urgencia miccional, constipación severa y sudoración profusa, variable grado de parkinsonismo (predominando un cuadro de rigidez y bradicinesia) y manifestación de compromiso cerebeloso y piramidal.

La asociación de EP y mutación GBA se menciona como mutación causal de EP en la población general. No obstante ello, se señala que otras manifestaciones neurológicas pueden objetivarse en los familiares (portadores) de pacientes con EG: parkinsonismo, temblor, epilepsia, neuropatía, incoordinación motora, estrabismo e hipoacusia.

EG TIPO 3:

Tiene una incidencia estimada de 1:200.000 habitantes, la edad de inicio es variable pudiendo manifestarse en la infancia, niñez o en el adulto joven. En este grupo se incluyen todos aquellos pacientes con la EG y alteraciones neurológicas no comprendidos en la forma aguda, siendo por lo tanto su espectro clínico altamente heterogéneo.

La expectativa de vida en este grupo de pacientes puede alcanzar la segunda o tercera década de la vida. Las manifestaciones clínicas son indistinguibles de las que presentan los pacientes con EG tipo

1 (hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y alteraciones esqueléticas) sumado a manifestaciones neurológicas:

- Parálisis supranuclear,
- Apraxia oculomotora
- Crisis convulsivas mioclónicas
- Retraso del crecimiento y pobre ganancia de peso
- Otros compromisos frecuentes: infiltración pulmonar con o sin hipertensión pulmonar y adenopatías retroperitoneales irresecables (gaucheromas).

Sin tratamiento fallecen por las complicaciones pulmonares, epilepsia mioclónica progresiva o por gaucheromas intraabdominales irresecables. Casi todos los pacientes presentan crisis convulsivas generalizadas además de mioclonías. La característica neurológica más precoz que aparece en todos los pacientes es la alteración de los movimientos oculares horizontales.

Las RM cerebral es generalmente normal, pudiendo observarse excepcionalmente atrofia cerebral. Las citopenias, las manifestaciones viscerales y las óseas mejoran con la TRE logrando las MT correspondientes, en cambio las manifestaciones neurológicas no responden ya que las drogas no atraviesan la BHE. La EG tipo 3 se divide en tres subtipos en función de las variantes fenotípicas, dependiendo del grado de compromiso del sistema nervioso, óseo y/o visceral.

Tabla 31: Variantes de EG tipo 3

TIPO	SÍNTOMAS Y SIGNOS
Tipo 3a:	Variante neuronopática de inicio en la adolescencia. Denominada forma norbottnianna, por describirse inicialmente, la provincia de Norrbotten, al norte de Suecia. Ataxia progresiva, mioclonus, epilepsia mioclónica, retraso mental y demencia
Tipo 3b:	Inicio en la primera infancia con manifestaciones viscerales predominantes. Extensa hepatoesplenomegalia y enfermedad ósea, apraxia oculomotora no progresiva. La muerte en estos pacientes ocurre en relación con las complicaciones secundarias a la hipertensión portal o pulmonar.
Tipo 3c	Forma cardiovascular: excepcional, vinculándose a la mutación homocigota, D409H. Apraxia oculomotora, opacidades corneales y calcificación de válvulas cardíacas, mínimo compromiso visceral.

Los pacientes con EG tipo 3 pueden presentar demencia lenta y en algunos casos progresiva (especialmente en pacientes esplenectomizados). Las mutaciones homo o heterocigóticas para D409H y L444P se relacionan con compromiso neurológico. La presencia de alelo mutado en D409H se asocia a compromiso cardiovascular tipo 3

EG TIPO 2:

Es la variante clínica más infrecuente, se presenta en 1: 500 000 habitantes siendo de aparición temprana (primer año de vida). Las manifestaciones

neurológicas más frecuentes son:

- Afectación bulbar
- Alteración en la motilidad esofágica que impide la adecuada alimentación con desnutrición y caquexia.
- Compromiso piramidal con opistótonos, retroflexión cefálica, espasticidad y trismus facial.
- Crisis convulsivas que puede evolucionar a la cuadriplejía espástica.

Puede tener un comienzo neonatal con evolución rápidamente mortal. El paciente se presenta al nacimiento con ictiosis cutánea e hidropesía fetal.

Tabla 32: Síntomas Neurológicos EG tipo II

Síntomas Neurológicos EG tipo II	Estrabismo
	Movimientos sacádicos-Parálisis supranuclear-Fallas de seguimiento ocular
	Hipertonía-Rígidez-Opistótonos-Trismus
	Parálisis bulbar-Estridor
	Ataxia-Mioclonías-Convulsiones- Retraso madurativo

TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS DE LA EG:

Las TRE no atraviesan la BHE. Sin embargo están indicadas en la EG tipo 3 ya que normalizan los síntomas no neurológicos. No hay tratamiento efectivo para la EG tipo 2. Existen algunos reportes de terapia combinada con TRE (imiglucerasa) y TRS con miglustat ya que esta última atraviesa la BHE. Algunos autores refieren disminución de la frecuencia de convulsiones y mioclonías. Otros no encontraron efecto central. Existen reportes que recomiendan utilizar dosis de TRE a 120 U/Kg cada 2 semanas. No existen actualmente resultados concluyentes.

Nuevos pequeños moduladores moleculares se encuentran en desarrollo, además de chaperonas y terapia génica. En la forma clínica tipo 3 hay algunos reportes de TMO alogénicos relacionados antes de que se produzca el daño neurológico^{167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184}

EG Y PATOLOGIAS ONCOLOGICAS:

Se ha demostrado que la EG del paciente adulto está asociada a un aumento en la incidencia de hipergamaglobulinemia y de gamapatía monoclonal de significado incierto. Los pacientes tienen un incremento en el riesgo de cáncer especialmente del tipo hematológico como el mieloma múltiple. Al-

gunos estudios epidemiológicos demostraron que el incremento del riesgo de cáncer, comparado con la población general, es de 2.5 (95% CI 1.1-4.7) y el incremento a tener una neoplasia hematológica es de 12.7 (95% CI 2.6-37.0)^{185, 186, 187, 188, 189, 190}

Las siguientes neoplasias fueron reportadas asociadas a la EG:

- **Neoplasias hematológicas:** mieloma múltiple, linfomas no Hodgkin, leucemia linfática crónica, leucemia aguda, amiloidosis.
- **Neoplasias no hematológicas:** hepatocarcinoma.

Se han formulado diversas hipótesis sobre el aumento de la incidencia de cáncer. El atesoramiento por se causa estimulación crónica del sistema inmune por la acumulación de cerebrósidos produciendo una disregulación inmune con un estado de inflamación crónica. En forma crónica y persistente se produce un aumento de la producción de citoquinas y factores de crecimiento celular con posible estimulación de las células B con producción de hipergamaglobulinemia policlonal y luego monoclonal, y eventualmente la aparición de una neoplasia clonal B.

El gen de la glucocerebrosidasa está localizado en el cromosoma 1q21. Rupturas en 1q21-23 han sido asociadas a diversas neoplasias. Algunas de las enfermedades debidas a mutaciones en el cromosoma 1 son: enfermedad de Alzheimer, EG, cáncer de próstata, glaucoma, porfiria cutánea tardía. Los pacientes adultos con EG tipo 1 tienen una incidencia aumentada de gamapatía policlonal y monoclonal. La gamapatía policlonal está reportada en un 14-41% de los pacientes. La incidencia de gamapatía monoclonal de significado incierto es del 2 al 25% fundamentalmente en pacientes con EG

tipo 1 mayores de 50 años. El riesgo de MM es de 5.9 veces mayor que en la población general. Es considerada una alteración pre-maligna para el mieloma múltiple^{191, 192, 193, 194, 195} El tratamiento con TRE reduce las gammopatías policlonales pero no modifican la evolución de las gamapatías monoclonales. Anualmente todos los pacientes con EG mayores de 40 años deben ser evaluados con:

- Proteinograma inmunoelectroforético
- En casos de sospecha de MM: MO, citogenético y citometría de flujo.

EG Y EP; EG Y CÁNCER: OPINIÓN DE EXPERTOS

- La presencia de mutaciones en el GBA está asociada a mayor incidencia de EP
- La EP en los pacientes con EG tiene características especiales: se presenta a menor edad, rápidamente evolutiva y refractaria a los tratamientos antiparkinsonianos.
- La incidencia de MM en pacientes con EG tipo 1 es 6 veces mayor a la esperada.
- En el caso de la EG la TRE reduce las gammopatías policlonales pero no modifican la evolución de las gamapatías monoclonales.
- La incidencia de algunos tumores sólidos y neoplasias hematológicas está aumentada en los pacientes con EG.
- Es importante realizar al diagnóstico de la EG un control basal de las inmunoglobulinas y al inicio de la TRE, si el resultado es normal: controles seriados anuales, en especial en mayores de 50 años

Declaración de conflictos de interés:

Guillermo Drelichman: declara haber recibido honorarios del laboratorio Genzyme y Biotoscana por conferencias. **Andrea Schenone:** Declara haber recibido honorarios de los laboratorios Biomarin y Genzyme por disertación científica. **Norberto Guelbert:** declara haber recibido honorarios de los laboratorios Genzyme, Shire y Biomarin por conferencias. **Alcyra Fynn:** declara haber recibido honorarios del laboratorio Shire por conferencias. **Juan Jose Chain:** declara haber recibido honorarios del laboratorio Genzyme por conferencias. **Sandra Borchichi:** declara haber recibido honorarios de los laboratorios Shire y Genzyme por actividades docentes. **Maria Fernanda Cuello:** declara haber recibido honorarios de los laboratorios Genzyme y Shire por actividades docentes. **Moira Bolesina:** declara haber recibido honorarios del laboratorio Genzyme por conferencias. **Gabriel Aguilar:** declara haber recibido honorarios del laboratorio Genzyme por conferencias. **Beatriz Oliveri:** declara haber recibido honorarios del laboratorio Shire por actividades docentes. **Nora Watman:** declara haber recibido honorarios de los laboratorios Shire, Genzyme, Biotoscana y Novartis por conferencias. **Marta Dragosky:** declara haber recibido honorarios de los laboratorios Genzyme y de Shire por conferencias. **Nicolas Fernandez Escobar:** declara haber recibido honorarios del laboratorio Genzyme por conferencias. **Isaac Kisinovsky:** declara recibir honorarios por asesoría al laboratorio Shire. **Maria Silvia Larraude:** declara haber recibido honorarios de los laboratorios Shire y Genzyme por conferencias. **Vanesa Fernandez:** declara haber recibido honorarios del laboratorio Shire por conferencias. **Paula Rozenfeld:** declara haber recibido honorarios de los laboratorios Genzyme, Shire, Biomarin y Alexion por conferencias.

El resto de los autores: **Adrian Lescano; Blanca Diez; Alba AlciraRuiz; Paola Reichel; Gabriela Nuñez; Gabriela Sciuicatti; Alejandra Cedola; Viviana Baccedoni; Sandra Zirone; Graciela Elena; Regina Kohan; Francisco Del Rio; Marcela Aznar; Mario Aggio; Emilia Gatto; Luis Aversa; Aurora Feliu; Cecilia Baduel y Basack N.,** declaran no poseer conflictos de interés.

1. Bibliografía

1. Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol.* 2005 Apr;129(2):178-88
2. van Breemen MJ, Bleijlevens B, de Koster CG et al. Limitations in quantitation of the biomarker CCL18 in Gaucher disease blood samples by surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Biochimica et Biophysica Acta* 1764 (2006) 1626-1632
3. Goker-Alpan O, Schiffmann R, Park JK, Stubblefield BK, Tayebi N, Sidransky E. Phenotypic continuum in neuronopathic Gaucher disease: an intermediate phenotype between Type 2 and Type 3. *J Pediatr.* 2003 Aug;143(2):273-6
4. 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
5. 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
6. Germain DP. Gaucher's disease: a paradigm for interventional genetics. *Clin Genet* 2004; 65:77-86.
7. Sidransky E, Sherer DM, Ginns E. Gaucher disease in the neonate: a distinct Gaucher phenotype is analogous to a mouse model created by targeted disruption of the glucocerebrosidase gene. *Pediatr Res* (1992) 32: 494-498
8. Eblan MJ, Goker-Alpan O, Sidransky E. Perinatal lethal Gaucher disease: a distinct phenotype along the neuronopathic continuum. *Fetal Pediatr Pathol.* 2005 Jul-Oct; 24(4-5):205-22.
9. Kolodny EH, Ullman MD, Mankin HJ, Raganavan SS, Topol J, Sullivan JL: Phenotypic manifestations of Gaucher disease : Clinical features in biochemically verified Type I patients and comment on Type II patients, in Desnik RJ, Gatt S, Grabowski GA (eds : *Gaucher Disease : A Century of Delineation and Research.* New York, Alan R.Liss, 1982, p33
10. Mignot C, Gelot A, Bessieres B, Daffos F, Voyer M, Menez F, Fallet Bianco C, Odent S, Le Duff D, Loget P, Fargier P, Costil J, Josset P, Roume J, Vanier MT, Maire I, Billette de Villemeur T. Perinatal-lethal Gaucher disease. *Am J Med Genet A.* 2003; 120: 338-44.
11. Orvisky E, Park JK, LaMarca ME, Ginns EI, Martin BM, Tayebi N, Sidransky E. Glucosylsphingosine accumulation in tissues from patients with Gaucher disease: correlation with phenotype and genotype. *Mol Genet Metab.* 2002; 76: 262-70.
12. Sidransky E, Fartasch M, Lee RE, Metlay LA, Abella S, Zimran A, Gao W, Elias PM, Ginns EI, Holleran WM : Epidermal abnormalities may distinguish type 2 from type 1 and type 3 of Gaucher disease. *Pediatr Res* 1996 39 :134.
13. Stone DL, Carey WF, Christodoulou J, Silence D, Nelson P, Callahan M, Tayebi N, Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: the collodion baby phenotype revisited. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000; 82: F163-6.
14. Stone DL, Sidransky E. Hydrops fetalis: lysosomal storage disorders in extremis. *Adv Pediatr.* 1999; 46: 409-40.
15. Bohlega, S.; Kambouris, M.; Shahid, M.; Al Homsy, M.; Al Sous, W. Gaucher disease with oculomotor apraxia and cardiovascular calcification (Gaucher type IIIC). *Neurology.* 2000 54: 261-263.
16. Beutler E, Saven A. Misuse of marrow examination in the diagnosis of Gaucher disease. *Blood.* 1990 Aug 1;76(3):646-8

17. Grabowski GA, Saal HM, Wenstrup RJ, Barton NW. Gaucher disease: a prototype for molecular medicine. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1996 May;23(1):25-55
18. Chamoles N, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. Gaucher and Niemann-Pick diseases –enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards. *Clin Chim Acta* 317 (2002) 191-197
19. 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
20. Beutler E, Kuhl W, Trinidad F, Teplitz R, Nadler H. Beta-glucosidase activity in fibroblasts from homozygotes and heterozygotes for Gaucher's disease. *Am J Hum Genet*. 1971 Jan;23(1):62-6.
21. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Harris CM, Kaplan P, Mengel E, Pocovi M, Vello-di A. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr*. 2004 Feb; 163(2):58-66.
22. Mayeux R. Biomarkers: Potential Uses and Limitations. *The Journal of the American Society for Experimental Neuro Therapeutics*. 2004; 1:182-188
23. Cox TM. Biomarkers in lysosomal storage diseases: a review. *Acta Paediatrica*. 2005; 94 (suppl 447):39-42
24. Hollak CE, Maas M, Aerts JM. Clinically relevant therapeutic endpoints in type I Gaucher disease. *J Inher Metab Dis*. 2001;24 Suppl 2:97-105; discussion 87-8
25. Lacerda L, Arosa FA, Lacerda R, Cabeda J, Porto G, Amaral O, Fortuna A, Pinto R, Oliveira P, McLaren CE, Sa Miranda C, de Sousa M T cell numbers relate to bone involvement in Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 1999 Apr;25(2):130-8
26. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, Grabowski GA, Mistry PK, Tytki-Szymanska A. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004 Oct;41 (4 Suppl 5): 4-14.
27. Gaucher Registry, 2004. <http://www.lsdregistry.net/gaucherregistry>
28. Whitfield PD, Nelson P, Sharp PC, Bindloss CA, Dean C, Ravenscroft EM, Fong BA, Fietz MJ, Hopwood JJ, Meikle PJ. Correlation among genotype, phenotype, and biochemical markers in Gaucher disease: implications for the prediction of disease severity. *Mol Genet Metab*. 2002 Jan;75(1):46-55
29. Boot RG, Verhoek M, de Fost M, Hollak CE, Maas M, Bleijlevens B, van Breemen MJ, van Meurs M, Boven LA, Laman JD, Moran MT, Cox TM, Aerts JM. Marked elevation of the chemokine CCL18 /PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood* 2004 Jan 1;103(1):33-9.
30. Dodelson de Kremer R, Paschini de Capra A, Angaroni CJ y Giner de ayala A. Actividad de la chitotriosidasa plasmática en pacientes argentinos con enfermedad de Gaucher, diversas lisosomopatías y en otras metabolopatías genéticas. *Medicina*. 1997; 57:677- 684
31. Guo Y, He W, Boer AM, Wevers RA, Bruijn AM, Groener JEM, Hollak CEM, Aerts JMFG, Galjaard H, van Diggelen OP. Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis*. 1995; 18:717- 722
32. Michelakakis H, Dimitriou E, Labadaridis I. The expanding spectrum of disorders with elevated plasma chitotriosidase activity: an update. *J Inher Metab Dis*. 2004; 27:705-706

33. Barone R, Sotgiu S, Musumeci S. Review. Plasma chitotriosidase in Health and Pathology. *Clin Lab*. 2007; 53 (5-6): 321-33.
34. Korolenko TA, Zhanaeva SY, Falameeva OV, Kaledin VI, Filyushina EE, Buzueva II, Paul GA. Chitotriosidase as a marker of macrophage stimulation. *Bull Exp Biol Med*. 2000 Oct;130(10):948-50
35. 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 Mar;93(3):1288-92
36. Boot RG, van Breemen MJ, Wegdam W, Sprenger RR, de Jong S, Speijer D, Hollak CEM, van Dussen L, Hoefsloot HCJ, Smilde AK, Vissers JPC, Aerts JMFG. Review. Gaucher disease: a model disorder for biomarker discovery. *Expert Rev. Proteomics*. 2009; 6(4): 411-19.
37. Giner-Ayala A, Angaroni C, Paschini-Capra A, Delgado A, Azar N, Dodelson de Kremer R. Abstract publicado. Duplicación 24-pb en el Gen de la Quitotriosidasa: Estimación de la Frecuencia en una Población control de Córdoba en Pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1. *Medicina*. Buenos Aires. 2006; Vol. 66 Supl. II: 55
38. Giner-Ayala A, Angaroni C, Paschini Capra A, Guelbert N, Delgado A, Dodelson de Kremer R. Abstract publicado. La Quitotriosidasa y su Polimorfismo Genético. Una Aplicación Ampliada en Patologías de Atesoramiento Lisosomal. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 2007; Supl. 1: 152
39. 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, Vello-di 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
40. Czartoryska B, Tylki-Szymanska A, Gorska D. Serum chitotriosidase activity in Gaucher patients on enzyme replacement therapy (ERT). *Clin Biochem*. 1998 Jul;31(5):417-20
41. Grace ME, Balwani M, Nazarenko I, Prakash-Cheng A, Desnick RJ. Type 1 Gaucher Disease: Null and Hypomorphic Novel chitotriosidase mutations. Implications for Diagnosis and Therapeutic Monitoring. *Human Mutation*. 2007; 28(9): 866-873
42. Rodríguez M, de Oliveira AC, Müller KB, Martins AM, D'Almeida V. Chitotriosidase determination in plasma and in dried blood spots: A comparison using two different substrates in a microplate assay. *Clinica Chimica Acta*. 2009; 406:86-88
43. Beutler E, Gelbart T, Scott CR. Hematologically important mutations: Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2005; 35(3): 355-64.
44. Barranger JA, Rice E, Sakallah SA, Sansieri C, Mifflin TE, Cooper DL. Enzymatic and molecular diagnosis of Gaucher disease. *Clin Lab Med*. 1995 Dec; 15(4):899-913
45. Boot RG, Verhoek M, De Fost M, Hollak CE, Maas M, Bleijlevens B, et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood*. 2004; 103:33-9
46. Horowitz M, Zimran A. Mutations causing Gaucher disease. *Hum Mutat*. 1994; 3(1):1-11
47. 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(6): 1094-101.
48. 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 Inher Metab Dis* 2008; 31:738-44.

49. Torralba MA, Pérez-Calvo JI. Phenotypic heterogeneity of N370S homozygotes with type I Gaucher disease. *J Inher Metab Dis* 2009; 32:453-4.
50. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Harris CM, Kaplan P, Mengel E, Pocovi M, Vello-di A. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr*. 2004; 163(2): 58-66.
51. 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(4): 343-51.
52. Weinreb N.J, Goldbatt J, Villalobos J, Charrow J et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inher Metab Dis*. 2012. 9528-4
53. Zimran A. Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease *Blood Cells Mol Dis*. 2011 Jan 15;46(1):119-23
54. G. Grabowski, M. Golembo, Y. Shaaltiel. Taliglucerasa alfa: An enzyme replacement Therapy using plant cell expression technology. *Molecular genetics and metabolism* 112 (2014) 1-8
55. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt 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.
56. Weinreb N, Barranger J, Packman S, Prakash-Cheng A, Rosenbloom B, Sims K, Angell J, Skrinar A, Pastores GM. Imiglucerase (Cerezyme®) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clin Genet* 2007; 71: 576-588.
57. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genetic Med* 2005;7: 105-10.
58. 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, Vello-di 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
59. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt 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.
60. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC; International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom*. 2004 Spring;7(1):1-6
61. Maas M, van Kujik C, Hollak CE, et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease : MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon Quantitative chemical shift MR imaging initial experience. *Radiology* 2003, Vol 229: 554-561.
62. Maas M, Hangartner T., Mariani G., et al. Recommendations for the assessment and monitoring of skeletal manifestations in children with Gaucher disease. *Skeletal Radiol*: 2008; 37: 185-188.
63. Mastaglia S y Oliveri B. Manifestaciones esqueléticas de la enfermedad de Gaucher tipo I. *Actualiz Osteol* 2008; 4(1): 7-13
64. Rodriguez SW, Rosenthal DI, Barton NW, et al. Risk factors for osteonecrosis in patients with type I Gaucher's disease. *Clin Orthop Relat Res*. 1999 May;(362):201-7

65. Blocklet D, Abramowicz M, Schoutens A. Bone, bone marrow, and MIBI scintigraphic findings in Gaucher's disease "bone crisis". 2001 *Clin Nucl Med. Sep*; 26(9):765-9.
66. Bembi B, Ciana G, Mengel E, et al. Bone complications in children with Gaucher's disease. 2002. *Br J Radiol* 75 Suppl I: A 37-44
67. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, et al. Magnetic resonance imaging of bone marrow changes in Gaucher's disease during enzyme replacement therapy: first German long term results. 2001 *Skeletal Radiol. Sep*; 30(9): 496-503
68. Poll LW, vom Dahl S, Koch JA, et al. Gaucher disease: MR evaluation of bone marrow features during treatment with enzyme replacement. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2001 Oct; 173(10): 931-7
69. Fiore CE, Barone R, Pennisi P, et al. Bone ultrasonometry, bone density, and turnover markers in type I Gaucher's disease. 2002; 20 (1): 34-8. *J Bone Miner Metab.*
70. Drugan C, Jebeleanu G, Grigorescu-Sido P; et al. Biochemical markers of bone turnover as tools in the evaluation of skeletal involvement in patients with type I Gaucher's disease. *J Bone Miner Metab.* 2002; 20 (1): 34-8.
71. Stowens DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ, Barranger JA. Skeletal complications of Gaucher disease. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64:310-322.
72. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *BJM* 2002; 75 (suppl 1):A2-A12.
73. Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in type I Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1801-1807.
74. Mistry PK, Sirrs S, Chan A, Pritzker MR, Duffy TP, Grace ME, Meeker DP, Goldman ME. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab.* 2002 Sep-Oct; 77(1-2):91-8
75. Kerem E, Elstein D, Abrahamov A, Bar Ziv Y, Hadas-Halpern I, Melzer E, Cahan C, Branski D, Zimran A. Pulmonary function abnormalities in type I Gaucher disease. *Eur Respir J.* 1996 Feb;9(2):340-5
76. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Harris CM, Kaplan P, Mengel E, Pocovi M, Vello-di A. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr.* 2004 Feb; 163(2):58-66.
77. 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.
78. 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
79. Weinreb N.J, Goldbatt J, Villalobos J, Charrow J et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment . *J Inheret Metab Dis.* 2012. 9528-4
80. Deegan PB, Pavlova E, Tindall J, et al. Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. *Medicine (Baltimore)* 2011; **90**: 52-60.
81. Charrow J et al. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet* 2007;71: 205-211
82. Andersson et al. Eight-year Clinical outcome of Long term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher Disease type I. *Pediatrics.* 2008 Dec;122(6):1182-90

83. Drelichman et al. Enfermedad de Gaucher en Latinoamérica un informe del Registro Internacional y del grupo latinoamericano para la Enfermedad de Gaucher Medicina 2012;72
84. Camelo et al. Long-term effect of imiglucerase in Latin American children with Gaucher disease type 1 Hematology 2014
85. Anderson et al Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with Gaucher disease: results from the NCS-LSD cohort study J Inherit Metab Dis. 2014 Nov;37(6):953-60
86. Khan et al. Risk factors for fractures and AVN in Type I Gaucher Disease. JBMR, 2012
87. Mistry et al. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life. Response to Imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents & adults. Blood Cells Mol Dis 2011 Jan 15;46(1):66-72
88. Wenstrup et al. Effect of Enzyme Replacement Therapy with Imiglucerase on BMD in Type 1 Gaucher Disease . J Bone Miner Res. 2007 Jan;22(1):119-26
89. Mistry et al. Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis. Br J Haematol. 2009 Nov;147(4):561-70
90. 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.
91. Weinreb N, Barranger J, Packman S, Prakash-Cheng 84. A, Rosenbloom B, Sims K, Angell , Skrinar A, Pastores GM. Imiglucerase (Cerezyme ®) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. Clin Genet 2007; 71: 576-588.
92. Cerezyme summary of product characteristics, 2009. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000157/WC500024112.pdf (accessed April 23, (2014)
93. Brumshtein B, Salinas P, Peterson B, et al. Characterization of gene-activated human acidbeta-glucosidase: crystal structure, glycan composition, and internalization into macrophages. Glycobiology 2010; 20:24-32.
94. Zimran A, Altarescu G, Philips M, et al. Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. Blood 2010; 115: 4651-4656.
95. Ben Turkia H, Gonzalez DE, Barton NW, et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. Am J Hematol 2013;88:179-184.
96. González DE, Turkia HB, Lukina EA, et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. Am J Hematol 2013; 88:166-171.
97. Zimran A, Pastores GM, Tylki-Szymanska A, et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucerase. Am J Hematol 2013; 88: 172-178.
98. Pastores GM, Rosenbloom B, Weinreb N, et al. A multicenter open-label treatment protocol (HGT-GCB-058) of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type 1: safety and tolerability. Genet Med 2014;16: 359-366.
99. Elstein D, Foldes AJ, Zahrieh D, et al. Significant and continuous improvement in bone mineral density among type 1 Gaucher disease patients treated with velaglucerase alfa: 69-month experience, including dose reduction. Blood Cells Mol Dis 2011;47: 56-61.

100. Elstein D, Hughes D, Goker-Alpan O, et al. Outcome of pregnancies in women receiving velaglycerase alfa for Gaucher disease. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:968-975.
101. Cox TM, Weinreb NJ, Hollak C, Deegan P, et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher Disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar 27;3: CD010324. doi: 10.1002/14651858.CD010324. Pub 2.
102. Grabowski GA, Xu HY, Sun Y, Barnes et al. Comparative therapeutic effects of velaglycerase alfa and imiglycerase in a Gaucher mouse model. *PLoS One* 2010 May 20; 5(5): e10750. doi 10.1371.
103. Elstein D, Hughes D, Zimran A et al. Outcome of pregnancies in women receiving velaglycerase for Gaucher Disease. *J Obstet Gynaecol Res* 2014 Apr; 40 (4): 968-975.
104. Zimran A. Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglycerase alfa in type 1 Gaucher disease *Blood Cells Mol Dis.* 2010 Aug 18
105. Sun Y, Barnes S, Grabowski GA Comparative therapeutic effects of velaglycerase alfa and imiglycerase in a Gaucher disease mouse model. *PLoS One.* 2010 May 20;5 (5):e10750.
106. Food and Drug Administration. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. p. 41; 30th Edition 41. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf>. Accessed: November 11, 2010
107. Mehta A, Ben Dridi MF, Gonzalez DE, et al. A multicenter randomized, double-blind, head-to-head, phase III study of velaglycerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglycerase in patients with type 1 Gaucher disease. Presented at: 60th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics; November 2–6, 2010; Washington, DC, USA
108. Zimran et al. Safety and efficacy of velaglycerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglycerase. *Am J Hematol.* 2013 Mar;88(3):172-8
109. Ari Zimran, Nan Wang, Carol Ogg, et al. Seven year safety with velaglycerase alfa for treatment naïve adult patients with type 1 Gaucher disease. *Research Article Am j Hematol* 2015: 90; 577–83
110. Derrallynn A. Hughes, Derlis E, Deborah Elstein et al. Velaglycerase alfa enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: Long term data from phase III clinical trials. *Research Article Am j Hematol* 2015: 90; 584-91
111. Deborah Elstein, Atul Mehta, Derrallynn A. Hughes, et al. Safety and efficacy results of switch from imiglycerase to velaglycerase alfa treatment in patients with type 1 Gaucher disease. *Research Article Am j Hematol* 2015: 90; 592-7.
112. L. Van Dussen, A. Zimran, E. Akkerman, J. Aerts, M. Petakov, D. Elstein H. Rosenbaum, D. Aviezere, E. Brill-Almon, R. Chertkoff, M. Maas, C. Hollak. Taliglycerase alfa leads to favorable bone marrow responses in patients with type I Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 50 (2013) 206-211.
113. G. Pastores, M. Petakov, P. Giraldo, H. Rosenbaum, J. Szer, P. Deegan, D. Amato, E. Mengel, Ee Shien Tan, R. Chertkoff, E. Brill-Almon, A. Zimran. A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglycerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglycerase. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 53 (2014) 253-260.
114. A. Zimran, D. Gonzalez-Rodriguez, A. Abrahamov, D. Elstein, A. Paz, E. Brill-Almon, R. Chertkoff. Safety and efficacy of two dose levels of taliglycerase alfa in pediatric patients with Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 54 (2015) 9-16.

115. Grabowski G, Golembo M, Shaaltiel Y. Taglucerasa alfa: an enzyme replacement therapy using plant cell expression technology *Molecular Genetics and Metabolism* 112 (2014) 1-8
116. Elstein D, Altoon D, Droitt A et al. Oral maintenance 93. clinical trial miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. *Blood Journal* 2007; 110. Num 7: 2296-2300
117. Pastores G, Giraldo P, Cherin P et al. Goal therapy with miglustat in Gaucher disease. *Current Medical Research and Opinions*. 2009, 25: 23-37.
118. Cox et al. Evaluation of miglustat as maintenance ERT in adults with stable type 1 GD: prospective, open label non- inferiority study. *Orphanet J Rare Dis*.2012;7 (1):102
119. Pastores G.M. Effect of Miglustat on bone disease: a pooled analysis of three multinational, open-label studies. *Clinical Therapeutics*/vol29, Number 8, 2007.
120. Gilardo P. Real-world clinical experience with long term Miglustat maintenance therapy in type I Gaucher disease: the ZAGAL project. *Haematologica*. 2009 Dec;94(12):1771-5.
121. Zavesca summary of product characteristics, 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000435/WC500046726.pdf (accessed April 23, 2014).
122. European Public Assessment Report (EPAR). Zavesca 91. (Miglustat). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products;2002. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/zavesca/zavesca.html>. S.FDAMedical Review. http://www.fda.gov/cder/92.foi/nda/2003/21-348_Zavesca.ht
123. Weinreb Neal J. Guidance on the use of Miglustat for 87. treating patients with type I Gaucher Disease. *American Journal of Hematology* (2005).80:223-229.
124. Elstein Deborah. Oral maintenance clinical trial with Miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. *Blood* (2007)110:2296-2301.
125. Elstein D, Hollak C, Aerts J, Van Weely S et al. Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, N-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27: 757-766.
126. Ficicioglu C. Review of miglustat for clinical management in Gaucher disease type 1. *Ther Clin Risk Manag*. 2008 Apr;4(2):425-31.
127. Zavesca package insert, Feb, 2008. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021348s0051bl.pdf (accessed April 23, 2014)
128. Zavesca summary of product characteristics, 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000435/WC500046726.pdf (accessed April 23, 2014).
129. Lukina E, Watman N, Arreguin E, Banikazemi M, 96. Dragosky M, Iastrebner M, et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood* 2010; 116: 893-9.
130. Kamath RS, Lukina E, Watman N, et al. Skeletal improvement in patients with Gaucher disease type 1: a phase 2 trial of oral eliglustat. *Skeletal Radiol* 2014; **43**: 1353-60.
131. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, et al. Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-year results of a phase 2 study. *Blood* 2010; **116**: 4095-98.
132. Lukina E, Watman N, Dragosky M, et al. Eliglustat, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1: phase 2 trial results after 4 years of treatment. *Blood Cells Mol Dis* 2014; **53**: 274-76.

133. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA* 2015; **313**: 695–706.
134. Timothy M Cox, Guillermo Drelichman, Renata Cravo, Manisha Balwani et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilized on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet* com Published online March 26, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61841-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61841-9)
135. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Withdrawal of enzyme replacement therapy in Gaucher disease. *Br J Haematol* 2000; **110**: 488-492.
136. Avinex S, Levy Y, Yaniv I, Cohen IJ. Anaphylactoid reaction to imiglucerase, in a type I Gaucher patient. *Blood Cells Mol Dis*. 1999 Apr; **25**(2):92-4
137. Grabowski GA, Moskovitz J. Pregnancy in Gaucher disease: the paradigm for genetic medicine. In: Platt LD, Koch R, de la Cruz F eds. *Genetic Disorders and Pregnancy Outcome*. Pearl River, NY: Parthenon Publication, 1997: 95-105.
138. Day-Salvatore D. Worldwide literature review of Gaucher disease and pregnancy. *Gaucher Clinical Perspectives Molecular Medicine & Therapeutics* 1998; **6** (2):7-13
139. Bromberg Y, Toaf R, Diengott D. Pregnancy and Gaucher's disease. *Br M J* 1953; **2**:76
140. Goldblat J, Beighton P. Obstetric aspects of Gaucher disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; **92**(2):145-9
141. Fasouliotis SJ, Ezra Y, Schenker JG. Gaucher's disease and pregnancy. *Am J Perinatol* 1998; **15**(5):311-8
142. Zlotogora J, Sagi M, Aegler M, et al. Gaucher disease type I and pregnancy. *Am J Med Genet* 1989; **32**(4):475-7
143. Granovsky-Grisaru S, Aboulaflia Y, Diamant YZ, et al. Gynecologic and obstetric aspects of Gaucher's disease: a survey of 53 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **172**(4,Pt1):1284-90
144. Elstein Y, Eisenberg V, Granovsky-Grisaru S, Rabinowitz R, Samueloff A, Zimran A, Elstein D. Pregnancies in Gaucher disease: a 5-year study. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Feb; **190**(2):435-41 (60)
145. Rosnes JS, Sharkey MF, Veille JC, et al. Gaucher's disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1996; **51**(9):549-58
146. Esplin J, Greenspoon J, Cheng E, et al. Alglucerase infusions in pregnant Type I Gaucher patients (abstract). *Blood* 1993; **82**(10Suppl 1):509A.
147. Elstein D, Granovsky-Grisaru S, Rabinowitz R, et al. Use of enzyme replacement therapy for Gaucher disease during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; **177** (6): 1509-12
148. Rodriguez RA, Vedia JLE, Castro AMN, et al. Alglucerase enzyme replacement therapy used safely and effectively throughout the whole pregnancy of a Gaucher disease patient (letter). *Haematologica* 1998; **83**(9):852-3
149. Cleary J, Burke W, Baxi L. Pregnancy after avascular necrosis of the femur complicating Gaucher's disease. *Am J Obstet Gynecol* 2001; **184**: 233-234.
150. Zuckerman S, Lahad A, Schmueli et al. Carrier Screening for Gaucher Disease : Lessons for Low –Penetrance, Treatable Diseases. *JAMA*. 2007; **298** (11): 1281-1290
151. Zuckerman S, Lahad A, Zimran A, Levy Lahad E, Sagi M. Attitudes of couples identified through screening as carriers of Gaucher disease type I. *Clin Genet* 2008; **74**: 566-570
152. Ioscovich A, Elstein Y, Halpern S, Vatashtsky E, Grisaru-Granovsky S, Elstein D. Anesthesia for obstetric patients with Gaucher disease: survey and review. *Int. Journ. Obs. Anest.* 2004 ; **13**, 244-250 (70)

153. Zimran A, Morris E, Mengel E, Kaplan P, Belmatoug N, Hughes DA, Malinova V, Heitner R, Sobreira E, Mrsić M, Granovsky-Grisaru S, Amato D, Vom Dahl S. The female Gaucher patient: The impact of enzyme replacement therapy around key reproductive events (menstruation, pregnancy and menopause). *Blood Cells Mol Dis* 2009 Nov-Dec;43(3):264-88
154. R. Aporta Rodriguez, J.L. Escobar Vedia, A.M. Navarro Castro et al. Alglucerase enzyme replacement therapy used safely and effectively throughout the whole pregnancy of a Gaucher disease patient. *Haematologica*. 83 (1998) 852-853.
155. M. Mrsic, K. Fumic, K. Potocki, R. Stern-Padovan. Successful pregnancy of enzyme replacement therapy with Cerezyme [abstract]. Fourth Symposium on Lysosomal Storage Disorders, 2007: March 29-31, 2007; Vienna, Austria: *Clin. Ther.* 29 (2007) Supp C http://www.clinicaltherapeutics.com/sC_2007/supplc.html:
156. Grabowski GA, Moskovitz J. Pregnancy in Gaucher disease: the paradigm for genetic medicine. In: Platt LD, Koch R, de la Cruz F eds. *Genetic Disorders and Pregnancy Outcome*. Pearl River, NY: Parthenon Publication, 1997: 95-105.
157. Pena A. Partial splenic embolization in a child with Gaucher disease, massive splenomegaly and severe thrombocytopenia. *Pediatr Radiol* (2009)39:1006-1009.
158. Alisdair McNeill, Raquel Duran, Christos Proukakis, et al. Hyposmia and Cognitive Impairment in Gaucher Disease Patients and Carriers *Movement Disorders* 27, 2012; 526-32.
159. JL Capablo Liesa, A Sáez de Cabezón, R Alarcia Alejos and JR Ara Callizo Características clínicas de las formas neurológicas de la enfermedad de Gaucher *Med Clin (Barc)*. 2011;137(Supl 1):6-11
160. Sharma S, Lal V, Das R. Horizontal gaze palsy with progressive myoclonic epilepsy: rare presentation of Gaucher's disease. *Neurol India*. 2013;61:177-8
161. M B. Hammer, G Eleuch-Fayache, L V. Schottlaender et al. Mutations in GBA2 Cause Autosomal-Recessive Cerebellar Ataxia with Spasticity *American Journal of Human Genetics* 2013; 92, 245–251.
162. H Deng; X Xiu ,J Jankovic Genetic Convergence of Parkinson's Disease and Lysosomal Storage Disorders *Mol Neurobiol*. 2015 ; 51:1554-68
163. Böttcher T, Rolfs A, Meyer B, et al. Clinical, genetic, and brain sonographic features related to Parkinson's disease in Gaucher disease. *J Neurol*. 2013;260:2523-31
164. NP Botross, AA Riad, S Viswanathan, RB Nordin and HN Lock. Chronic neuronopathic type of Gaucher's disease with progressive myoclonic epilepsy in the absence of visceromegaly and bone involvement *Scottish Medical Journal* 2014, 59; e1–e6
165. H Zigdon, A Savidor, Y Levin et al. Identification of a Biomarker in Cerebrospinal Fluid for Neuronopathic Forms of Gaucher Disease. *PLOS ONE*. DOI:10.1371/March 16, 2015
166. JL Capablo Liesa, A Sáez de Cabezón, R Alarcia Alejos y JR Ara Callizo Características clínicas de las formas neurológicas de la enfermedad de Gaucher. *rMed Clin (Barc)*. 2011;137(Supl 1):6-11
167. Zigdon H, Savidor A, Levin Y, Meshcheriakova A, Schiffmann R, Futerman AH. Identification of a biomarker in cerebrospinal fluid for neuronopathic forms of Gaucher disease. *PLoS One*. 2015 Mar 16;10(3):e0120194. doi: 10.137
168. Kresojević N, et al. Presenting symptoms of GBA-related Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015

169. Alonso-Canovas A, Katschnig P, Tucci A et al. Atypical parkinsonism with apraxia and supranuclear gaze abnormalities in type 1 Gaucher disease. Expanding the spectrum: case report and literature review. *Mov Disord*. 2010 30; 25:1506-9.
170. Evgenii Nuzhnyi, A Emelyanov, T Boukina, et al. Plasma Oligomeric Alpha-Synuclein Is Associated With Glucocerebrosidase Activity in Gaucher Disease Movement Disorders, Vol. 00, No. 00, 2015
171. M Biegstraaten, KA. Wesnes, C Luzy et al. The cognitive profile of type 1 Gaucher disease patients *J Inherit Metab Dis* (2012) 35:1093–1099
172. A Nagral. Gaucher Disease. *J CLIN EXP HEPATOL* 2014;4:37–50
173. E Sybertz¹ and D Krainc^{2*} Development of targeted therapies for Parkinson's disease and related synucleinopathies
174. B Liou, WD. Haffey, K D. Greis and G A. Grabowski The LIMP-2/SCARB2 binding motif on Acid β -Glucosidase: Basic and Applied Implications for Gaucher disease and Associated Neurodegenerative Diseases *JBC Papers in Press*. Published on September 8, 2014
175. M S. Beavan, AH.V. Schapira. *Ann Med*. 2013
176. S. Pablo Sardi^{1,*}, Seng H. Cheng¹, Lamya S. Shihabuddin¹ Gaucher-related synucleinopathies: The examination of sporadic neurodegeneration from a rare (disease) angle. *Prog. Neurobiol.* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.12.001> 2015
177. J Mitsui¹, T Matsukawa¹, H Sasaki et al. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2015; 2(4): 417–42
178. Guardia-Laguarta C, Area-Gomez E, Schon EA, Przedborski S. A new role for α -synuclein in Parkinson's disease: Alteration of ER-mitochondrial communication. *Mov Disord*. 2015 Jul;30(8):1026-33
179. P Giraldo, J L Capablo, P Alfonso et al. Neurological manifestations in patients with Gaucher disease and their relatives, is it just a coincidence? *J Inherit Metab Dis* (2011) 34:781–787
180. M Rothaug, F Zunke, JR. Mazzulli, M Schweizer et al. LIMP-2 expression is critical for β -glucocerebrosidase activity and α -synuclein clearance *PNAS* 2014; 111: 15573–15578
181. R Saunders-Pullman, J Hagenah, V. Dhawan, et al. Gaucher Disease Ascertained through a Parkinson's Center: Imaging and Clinical Characterization *Mov Disord*. 2010; 25: 1364–1372
182. R E. Boyd, K J. Valenzano Correction of lysosomal dysfunction as a therapeutic strategy for neurodegenerative diseases *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 24 (2014) 3001–3005
183. Oh DB. Glyco-engineering strategies for development of therapeutic enzymes with improved efficacy for the treatment of lysosomal storage diseases. *BMB Rep*. 2015 May 22. pii: 3240.
184. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat* 2008; 29: 56
185. Shiran A, Brenner B, Laor A, Tatarsky I. Increased risk of cancer in patients with Gaucher disease. *Cancer*, 1993 Jul 1;72(1):219-24.
186. Zimran A, Liphshitz I, Barchana M, Elstein D. Et al. Incidence of malignancies among patients with type I Gaucher disease from a single referral clinic. *Blood Cells Mol Dis*, 2005 May-Jun ; 34 (3):197-200.

187. Rosenbloom B, Weinreib N, Zimran A, Kacena K, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence study from the Gaucher Registry. *Blood*, 15 June 2005, vol 105, N°12, 4569-72.
188. Mistry P, Weinreib N, Brady R, Grabowski G. Gaucher disease: Ressetting the Clinical and Scientific Agenda.
189. Taddei TH, Kacena KA, Yang R, Malhotra A. Et al. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk. *American Journal of Hematology* 2009;84
190. De Fost M, vom Dahl S, Weverling GJ, Bill N et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease patients in Western Europe. *Blood Cells Molecules and Disease*. 2006,36;53-58.
191. Hughes Derrilyn. Enzyme, substrate and myeloma in Gaucher Disease. *American Journal of Hematology*, 2009,10-16.
192. Hughes D, Cappellini MD, Berger M et al. Recommendations for the management of the hematological and oncohematological aspects of Gaucher disease. *British Journal of Hematology* 2007; 138: 676-86.
193. Landgren O, Turesson I, Gridley G, Caporaso N. Risk of Malignant disease among 1525 adult male US veterans with Gaucher disease *Arch Intern Med*. 2007; 167(11):1189-94.
194. Brautbar A, Elstein D, Pines G et al. Effect of enzyme replacement therapy on gammopathies in Gaucher disease. *Blood cells Mol Dis*. 2005;32:214-17
195. Goker O, Sidransky E. Risky business: Gaucher disease and multiple myeloma. *Blood* 2005; 105: 4546-47.

La Revista HEMATOLOGÍA es el órgano oficial de difusión de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH). La versión impresa de HEMATOLOGÍA se distribuye gratuitamente a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología y la versión electrónica es de acceso totalmente libre. En ella se publicarán trabajos relacionados con la especialidad, siempre que se ajusten a los requerimientos científicos y técnicos establecidos por el Comité Editor. Todos los trabajos originales serán sometidos al arbitraje de dos jueces independientes de trayectoria reconocida en el tema que permanecerán anónimos. Los jueces dentro del mes de recibidos el mismo se expedirán como trabajo aceptado sin modificaciones, aceptado con modificaciones o rechazado. El fallo es inapelable.

Se admitirá la publicación de trabajos de autores de habla no hispana en idioma inglés.

A partir del primer número del año 2012 las secciones de la revista serán:

- 1) Artículos originales
- 2) Yo opino
- 3) Ateneos Anatómico-clínicos de la residencia
- 4) Editorial
- 5) Actualizaciones y/o revisiones
- 6) Hematología Pediátrica
- 7) Drogas Nuevas en Hematología
- 8) El ensayo del mes
- 9) Historia de la Hematología
- 10) Reportes de casos, Resolución de problemas clínicos
- 11) Imágenes en Hematología
- 12) Correo de lectores

- 1) Los Artículos originales Deben ser originales e inéditos en el país.

Los manuscritos deberán ser escritos en formato Word a doble espacio, con letras Times New Roman tamaño 12, con márgenes amplios de 3 cm con un máximo de 10 páginas numeradas en forma correlativa, incluyendo tablas y bibliografía. Las tablas y leyendas de las figuras deben ir en páginas separadas del texto principal.

Los trabajos se desarrollarán según el siguiente ordenamiento: a) Título; b) Resúmenes (en hoja aparte); c) Introducción; d) Material y métodos; e) Resultados; f) Discusión; g) Bibliografía.

Título: Deberá ser consignado con mayúsculas y sin abreviaturas, será breve y preciso. En renglón aparte se detallará la nómina de autores, separados por comas, comenzando por el apellido completo e inicial del nombre. A continuación el nombre de la institución (sin abreviaturas) donde se realizó el trabajo, la dirección con código postal, mencionando el país de origen y el correo electrónico del autor responsable

Resumen: Cada trabajo deberá presentar un resumen en castellano el cual proporcionará por sí mismos una idea concisa de cada uno de los puntos antes mencionados. No debe ser más extensos de 250 palabras. Deberán consignarse 3 a 5 palabras claves al pie del Resumen, utilizando términos del Medical Subjects Headings del Index Medicus.

También deberá incluirse un resumen en inglés incluyendo el título completo del trabajo y las palabras claves.

Introducción: Breve resumen del estado del arte del tema a tratar y los objetivos del trabajo.

Materiales y Métodos: Debe detallar claramente la población utilizada en el trabajo (grupos controles y pacientes), las metodologías empleadas y los métodos estadísticos utilizados en la evaluación de los resultados. En esta sección se debe incluir una declaración que indique la aprobación del Comité de Ética Institucional o autoridad competente además se debe dejar constancia que se obtuvo de cada paciente el consentimiento informado por escrito y que el protocolo de estudio se realizó conforme a las normas éticas de la declaración de Helsinki 1975.

Resultados: Deberán estar expresados con claridad en forma cuantitativa, utilizando valores numéricos (expresados en las unidades internacionales habituales), tablas y/o gráficos. Las tablas deberán presentarse en hojas individuales, confeccionadas en forma clara, numeradas en caracteres romanos y con un título. No se aceptarán tablas que ocupen un espacio mayor que el de una página de la Revista. Las abreviaturas y símbolos deberán estar especificados en el texto o al pie de las tablas.

Discusión: Analiza los resultados y los hechos que tengan relación directa con los mismos, las relaciones entre éstos y el objetivo inicialmente propuesto y su confrontación con los conocimientos establecidos previamente.

Referencias: Los autores son responsables de verificar la exactitud e integridad de las referencias. Sólo se incluirán las referencias que hayan sido consignadas en el artículo, ordenadas numéricamente en forma correlativa. Se hará figurar inicialmente la nómina de autores separados por comas, comenzando por el apellido, seguido por las iniciales de los nombres. Cuando el número de autores sea mayor de 6, se hará mención sólo a los primeros 3 seguidos de la sigla «y col.»; a continuación se consignará el título del trabajo seguido del nombre de la revista en forma abreviada, según lo establezca por el «Index Medicus»; año de publicación, punto y coma, número de Volumen dos puntos, página inicial, guión, página final.

Ejemplo: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA y col. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13.

Cuando se trate de libros se harán figurar el nombre del autor/es, título del capítulo, título del libro, editor/es, año de aparición, páginas separadas por guión, agregando el número de

edición si no fuera la primera edición, editorial, y ciudad. Ejemplo: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia. Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftiric y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

- 2) La sección Yo opino está destinada a expresar la opinión de un experto sobre un tema controvertido solicitado por el comité editor.



REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA: 52 - 53
Suplemento: Enfermedad de Gaucher
Diciembre 2015

La disidencia respecto a esta opinión se podrá dar a través de la sección correo de lectores. Tendrá como máximo 8 Páginas de Word. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

- 3) Los ateneos anatómico-clínicos se procederá de la misma forma que en los artículos originales. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.
- 4) Las Editoriales serán solicitadas por el Comité Editor. Tendrán título y texto con características de monografía, en lo posible con una extensión no mayor de 4 páginas de Word, con un máximo de 5 citas bibliográficas, figurando al final el nombre del autor, su dirección con código postal y dirección de mail.
- 5) Las Actualizaciones y/o revisiones serán solicitadas por el Comité Editor. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales La longitud deberá ser de no más de 10 páginas de Word.
- 6) La sección Hematología Pediátrica: Estará destinada a revisiones de tópicos hematológicos y casos clínicos en niños. Deberán ser escritas con el formato de las secciones correspondiente mencionadas arriba.
- 7) La sección Drogas nuevas en Hematología será una actualización acerca de las nuevas drogas utilizadas por la especialidad. Serán solicitadas por el comité editor. Tendrán un máximo de 6 páginas de Word. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.
- 8) El Laboratorio en Hematología estará dedicada a realizar una ficha técnica de un ensayo utilizado en los laboratorios de Hematología. Será solicitado por el comité editor. Deberá expresar Introducción Fundamento del ensayo, Características pre analíticas y analíticas del mismo, valores de referencia y su utilidad clínica y hasta 4 citas bibliográficas. Tendrá un máximo de 4 páginas de Word. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.
- 9) La sección Historia de la Hematología deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales esta destinada a divulgar la evolución de la Hematología en Argentina, Tendrá una extensión máxima de 10 hojas de Word. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales
- 10) Las Imágenes en Hematología: estará constituido por material fotográfico en colores de excelente calidad destinado a exponer temas de diversa índole. Ocuparán 2 páginas de Word y se desarrollarán según el orden siguiente: Título, texto conciso, imagen, nombre del autor/es. Podrá agregarse hasta 4 citas bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.
- 11) Los Reporte de casos, Resolución de problemas clínicos y las Comunicaciones breves no deberán exceder de 8 citas bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.
- 12) En la sección Correo de lectores se publicarán opiniones sobre situaciones clínicas y experiencias que puedan relacionarse o no con los artículos publicados en la Revista, con sentido crítico, objetivo y/o educativo, aceptándose derecho a réplica en caso de opinar sobre algún trabajo publicado. Su extensión máxima será de 2 páginas de Word (hasta 4 citas bibliográficas).

Conflicto de Interés

La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los artículos publicados pertenece exclusivamente a sus autores, los cuales deben aclarar por escrito si existe algún conflicto de interés. Todos los integrantes deben exponer al pie su "disclosure". Todas las presentaciones en publicaciones de la Revista HEMATOLOGÍA desde el primer número del año 2013 deberán incluir un párrafo al final del manuscrito donde se especifique la declaración de conflictos de interés de acuerdo al modelo adjunto .

NO esta permitido que el trabajo enviado a HEMATOLOGÍA sea enviado a otra revista

El modelo adaptado de normas para conflicto de interés propuesto por la Comisión Directiva de la SAH se ha basado en el de la Sociedad Americana de Hematología y contiene el mismo formato que muchas prestigiosas revistas de nuestra especialidad. Hacemos referencia a todas las actividades vigentes y a las realizadas en último año.

Se reconocen diferentes categorías de conflicto que detallamos:

- 1) Empleado
- 2) Consultor
- 3) Propiedad accionaria
- 4) Fondos de Investigación por estudios propios (La norma NO incluye a los protocolos de investigación de fase II a IV multicéntricos, nacionales o Internacionales)
- 5) Honorarios por conferencias (Speaker)
- 6) Miembro de Comité Asesor (Advisory Board)

Cesión de derechos de autor

Todo el material publicado en la revista Hematología está cedido a la Sociedad Argentina de Hematología. De conformidad con la ley de derecho de autor (ley 11723) se les enviara a los autores de cada trabajo aceptado formulario de cesión de derechos de autor que deberá ser firmado por todos los autores antes de la publicación.

Los autores deberán retener una copia del original pues la revista, no acepta responsabilidad por daños o pérdidas del material enviado. Los autores deberán remitir una versión electrónica a los dos correos que se señalan a continuación:

Sociedad Argentina de Hematología, Comité Editor de HEMATOLOGÍA
Julián Álvarez 146 - 1414 - C. A. de Bs. As. - Argentina
E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar

The HEMATOLOGÍA journal is the official communication body of the Argentinean Society of Hematology (SAH). The printed version of Hematología is freely distributed to the members of the Argentinean Society of Hematology and the electronic version is of completely free access. Hematology-related works will be published in this journal provided they meet the scientific and technical requirements set by Editorial Director. All original works will be subject to arbitration of two independent judges of recognized professional experience on the matter who will remain anonymous. Within the month of reception, works will be issued as approved without modifications, approved with modification or rejected by the judges. Judgment is irrevocable. Publishing of works from non-Spanish speaking authors will be issued in English. As of the first edition of year 2012, journal sections will be the following:

- 1) Original articles
- 2) My opinion
- 3) Anatomico-clinic discussion of the hematology fellowships
- 4) Editorial
- 5) Updates and/or revisions
- 6) Pediatric Hematology
- 7) New Drugs in Hematology
- 8) Trial of the month
- 9) Hematology History
- 10) Case Reports, Clinical problem resolution
- 11) Imaging in Hematology
- 12) Letters to the Editor

- 1) Original articles should be original and unprecedented articles in the country.

Manuscripts should be typed on Word format, double-spaced, Times New Roman, size 12 typeface, with 3-cm wide margins up to 10 pages consecutively numbered, including tables and literature. Tables and figure captions should be included in pages separated from the main text.

Works will be developed according to the following arrangement: a) Title; b) Summaries (on a separate sheet); c) Introduction; d) Material and methods; e) Results; f) Discussion; g) Literature.

Title: It should be consigned in capital letters without abbreviations; it should be brief and precise. In separate line, the list of authors will be detailed separated by commas, beginning with the complete last name and the name initial. Then the institution name (without abbreviations) where the work was carried out, address and P.O. box, the name of the source country and the author's e-mail should be detailed.

Summary: Each work should include a summary written in Spanish which will provide a concise idea of each of the items above mentioned. It should not exceed 250 words. 3 to 5 key words should be consigned as footnote of the Summary, using terms of the Medical Subjects Headings from Index Medicus.

An abstract in English should also be included with the complete work title and the key words.

Introduction: Brief summary of the state-of-art of the subject to be addressed and the work objectives.

Materials and Methods: The population used in the work (control and patient groups), used methodologies and statistics methods employed in the result assessment should be clearly detailed. In this section a statement indicating the approval of the Institutional Ethics Committee or relevant authority should be included. Besides it should be recorded that the written informed consent was obtained from each patient and that the study protocol was performed according to the ethics standards of 1975 Helsinki declaration.

Results: They should be clearly quantitatively expressed, using numeric values (as standard international units), tables and/or graphics. Tables should be submitted on individual sheets, clearly prepared, numbered in Roman characters and with title. Tables exceeding a Journal page size will not be accepted. Abbreviations and symbols should be specified in the text or on table footnotes.

Discussion: The results and facts directly related to them, the relationship between results and the objectives initially proposed and the comparison with previously established knowledge are analyzed in this section.

References: Authors are responsible for verifying reference accuracy and completeness. Only references mentioned in the article, numerically and consecutively arranged will be included. The list of author names separated by commas, beginning with the last name followed by the name initials will be initially included. When the number of authors is greater than 6, only the first 3 names will be listed followed by the acronym «et al.»; then work title followed by the abbreviated journal name, as established by «Index Medicus»; year of issue, semicolon, Volume number, colon, first page, dash, end page will be consigned.

Example: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA et al. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13.

In the case of books, name of the author/s, chapter title, book title, editor/s, publication year, pages separated by dash, adding issue number if not the first edition, publishing house and city will be listed. Example: Hughes TP and Goldman JM. Chronic myeloid leukemia. Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftiric y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

- 2) "My opinion" section is intended to express an expert opinion about a controversial issue requested by the editorial committee. The dissent regarding this opinion may be sent to Letters to the Editor section. This section will have a maximum of 8 Word pages. They should be written under the graphic format of the original article.
- 3) Anatomico-clinic discussion of the hematology fellowships: the procedure will be the same as the original articles. They should be written under the graphic format of the original articles.



HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA: 54 - 55
Suplemento: Enfermedad de Gaucher
Diciembre 2015

- 4) Editorials will be requested by the Editorial Committee. They will have title and text based on monograph characteristics, as far as possible they should not exceed 4 Word pages, with a maximum of 5 literature references, indicating the author name at the end of the text, his/her address, including P.O. box and e-mail.
- 5) Updates and/or revisions will be requested by the Editorial Committee. They should be written under the graphic format of the original articles. Extension should not exceed 10 Word pages.
- 6) Pediatric Hematology section: It is intended to revisions of hematological topics and clinical cases in children. They should be written under the format of the appropriate sections above mentioned.
- 7) Section New drugs in Hematology will be an update on new drugs used in this specialty. They will be requested by the editorial committee. Extension should not exceed 6 Word pages. They should be written under the graphic format of the original articles.
- 8) The Laboratory in Hematology it is intended to carry out a data sheet of a trial used in Hematology laboratories. It will be requested by the editorial committee. It should express trial Rationale Introduction, its pre-analytical and analytical characteristics, reference values and its clinical interest and up to 4 literature references. Extension should not exceed 4 Word pages. They should be written under the graphic format of the original articles.
- 9) The Hematology History section written under the graphic format of the original articles is intended to divulge Hematology development in Argentina. Extension should not exceed 10 Word sheets. They should be written under the graphic format of the original articles.
- 10) Imaging in Hematology: it will consist of excellent quality colorful photographic material intended to expose diverse issues. They should occupy 2 Word pages and will be developed according to the following arrangement: Title, concise text, image, name of the author/s. Up to 4 literature references may be added. They should be written under the graphic format of the original articles.
- 11) Case Reports, Resolution of clinical problems and Brief Communications should not exceed 8 literature references. They should be written under the graphic format of the original articles.
- 12) In the section Letters to the Editor opinions on clinical conditions and experiences that may be related or not to articles published in the Journal, based on a critical, objective and/or educational criterion, accepting the right of reply in case of opinion on any published work will be issued. Extension should not exceed 2 Word pages (up to 4 literature references).

Conflict of interest

Authors are exclusively responsible for the content, assertions and authorship of the published articles who have to clarify in writing if there is any conflict of interest. All members must state as footnote their "disclosure". In all submissions to HEMATOLOGY Journal publications from the first edition of year 2013 a final paragraph of the manuscript where conflict of interest statement is specified according to attached model should be included.

A work submitted to HEMATOLOGY must NOT be sent to another journal

The adapted model of conflict of interest standards proposed by the SAH Board of Director is based on that of the American Society of Hematology and contains the same format as several prestigious journals dedicated to our specialty. We refer to all current activities and those performed during the last year.

The different categories of conflict recognized are the following:

- 1) Employee
- 2) Consultant
- 3) Share ownership
- 4) Research Funds for our own studies (NO multicenter, national or international phase II to IV research protocols are included in this standard)
- 5) Conference fee (Speaker)
- 6) Advisory Board member

Copyright assignment

All material published in Hematología journal is assigned to the Argentinean Society of Hematology. According to the copyright Act (Act 11723) a copyright assignment form will be sent to the authors of each approved work and it has to be signed by all the authors before the publication.

Authors should keep a copy of the original since the journal is not responsible for damages or losses of the delivered material. Authors should send of the work an electronic version to both e-mails listed below:

Argentinean Society of Hematology, Editorial Committee of HEMATOLOGÍA
 Julián Álvarez 146 - 1414 - C. A. de Bs. As. - Argentina
 E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.arf