

Consenso para la Enfermedad de Gaucher: Grupo Argentino de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher



ARTICULO
ORIGINAL

Guillermo Drelichman¹; Nora Basack¹; Dr. Nicolás Fernández Escobar¹ Nora Watman²; Dra. Moira Bolesina²; Graciela Elena³; Dr. Samuel Ernesto Veber³; Dra. Regina Kohan⁴; Dra. Marta Dragosky⁵; Dra. Isabel Annetta⁵; Dra. Aurora Felio⁶; Dra. Gabriela Sciuccati⁶; Dra. María Fernanda Cuello⁷; Dra. Alcira Fynn⁷; Dra. Raquel Dodelson de Kremer⁸; Dra. Celia J. Angaroni⁸; Dra. Alicia N Giner-Ayala⁸; Dra. Ana Oller de Ramirez⁸; Dr. Norberto B. Guelbert⁸; Dra. María Andrea Delgado⁸; Dra. Adriana Becerra⁸; Dra. Beatriz Oliveri⁹; Dra. María Silvia Larroudé¹⁰; Dra. Francisca María Masllorens¹¹; Dra. Marina Szlago¹²; Dra. Andrea B. Schenone¹²; Aguilar G¹³; Volpacchio M¹³.

¹Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires, Argentina; ² Hospital Ramos Mejía, Bs As, Argentina; ³ Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires; ⁴ L Coordinadora del Registro Argentino de Gaucher; ⁵ Hospital de Oncología Marie Curie, Buenos Aires; ⁶ Hospital de Pediatría Prof. Dr Juan P. Garrahan, Buenos Aires; ⁷ Hospital de Niños Superiora Sor María Ludovica, La Plata, Provincia de Buenos Aires; ⁸ Centros de Estudios de las Metabolopatías Congénitas, Córdoba; ⁹ Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires; ¹⁰ Centro Médico TIEMPO, Buenos Aires; ¹¹ Hospital Nacional "Prof. Dr. A. Posadas, Provincia de Buenos Aires; ¹² Fundación para el estudio de las enfermedades Neurometabólicas / Laboratorio de Neuroquímica "Dr. N. A. Chamoles", Buenos Aires; ¹³ Centro de diagnóstico Dr. E. Rossi.

drgdrelichman@yahoo.com.ar

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

HEMATOLOGÍA
Suplemento Enfermedad de Gaucher
Agosto 2013

*A la memoria del Dr. Nestor Chamoles
pionero en Argentina en el diagnóstico
de las enfermedades Lisosomales*

RESUMEN

La enfermedad de Gaucher es el trastorno metabólico de depósito lisosomal más frecuente. Es un padecimiento crónico, progresivo y multisistémico. La determinación del nivel de actividad de la β -GA es indispensable para el diagnóstico y esencial antes de iniciar el tratamiento con terapia de reemplazo enzimática. La presencia de células de Gaucher en biopsias de hígado, ganglio y médula ósea orienta el diagnóstico pero no reemplaza a la determinación de la actividad enzimática

Del análisis realizado de los trabajos publicados se concluye que la terapia de reemplazo enzimática con Imiglucerasa es el tratamiento estándar actual

que ha mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes con Enfermedad de Gaucher Tipo 1.

El tratamiento es de por vida, y establecer las metas terapéuticas estimula el cumplimiento del tratamiento y minimiza sus interrupciones. El alcance de las metas terapéuticas sirve como marcador para evaluar las consecuencias de cambios o ajustes en el régimen terapéutico. Los ajustes de la dosis o de la frecuencia de la administración sólo deben ser considerados cuando las metas terapéuticas más relevantes han sido alcanzadas, las que deberán mantenerse ante cualquier modificación

del régimen terapéutico. La pérdida de alguna meta alcanzada indica una falla en las modificaciones del tratamiento, aunque se debe considerar también la posibilidad de una patología asociada que pudiera confundir el análisis de la evolución de la enfermedad. El tratamiento individualizado de los pacientes con terapia de reemplazo enzimática 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 Tipo 1.

Sin embargo, es dificultosa la integración de la información científica disponible actualmente sobre técnicas diagnósticas, dosis de inicio, de mantenimiento, suspensión del tratamiento. Esto puede llevar a conclusiones contradictorias, variaciones

en la práctica clínica, tratamientos inadecuados y al aumento de los costos económicos. Por estas razones, es necesario organizar y estudiar críticamente la información disponible, para generar recomendaciones que estén en consonancia con las evidencias científicas y con la realidad nacional en el manejo de estas patologías.

El presente trabajo representa la evaluación de la información científica actual, la que será revisada, analizada y ampliada periódicamente.

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

ABSTRACT

Gaucher disease is the most common lysosomal storage disease. It is a multisystem chronic and progressive disorder. The determination of a decreased acid β -GA is mandatory for the diagnosis and it is essential before initiating enzyme replacement therapy (ERT). The presence of Gaucher cells in the liver, lymph nodes and bone marrow biopsy specimens guides to the diagnosis but does not replace the determination of the enzyme activity.

From the analysis of previous published papers we conclude that enzyme replacement therapy with Imiglucerase is the current standard therapy which has significantly improved the quality of life of patients with type I Gaucher disease.

Treatment of Gaucher disease is life-long. The establishment of therapeutic goals encourage patients to adhere to treatment and minimizes interruptions. Achievement of therapeutic goals serves as a marker to evaluate the consequences of changes or adjustments in the therapeutic regimen. The dose adjustment or the frequency of the administration only should be considered when the most relevant therapeutic goals have been achieved, which should be maintained with each modification of the therapeutic regimen. The loss of any of the therapeutic goals indicates a failure of the treatment modification, although it should be considered the possibility of an intercurrent condition which could confound the analysis of the evolution

of the disease.

The individualized treatment of Gaucher I patients with ERT under the guidance of an experienced multidisciplinary team, specialized in metabolic diseases is the most efficient and cost-effective method to improve the health of patients with Gaucher I disease. Nevertheless it is difficult to integrate the updated scientific information available, related to diagnostic techniques, initial dose, maintenance, and treatment suspension. This can give rise to contradictory conclusions, variations in clinical practice, inadequate treatments and less efficient cost-effective practices. For these reasons it becomes necessary to organize and study critically the available information, in order to be able to generate recommendations in agreement with the scientific evidence and with the national facts in the managements of this pathologies.

The present work represents the evaluation of the updated scientific information, which will be revised, analysed and amplified periodically.

Introducción

La enfermedad de Gaucher (EG) es el trastorno metabólico de depósito lisosomal más frecuente. Es un padecimiento crónico, progresivo y multisistémico. Los síntomas más frecuentes son visceromegalias, destrucción ósea y citopenias periféricas¹.

La enfermedad es el resultado de una mutación autosómica recesiva en el gen que codifica la síntesis de la enzima lisosomal b-glucosidasa ácida (β-GA). 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 (SMM) llevando a la acumulación de glucocerebrósidos en médula ósea, bazo, hígado, pulmones y en las formas neurológi-

cas en cerebro, causando daño celular y disfunción orgánica.

El espectro clínico de la enfermedad es altamente heterogéneo, existiendo formas severas en la infancia y formas de severidad variable en la edad adulta. Esta heterogeneidad se puede observar aún entre hermanos y hasta en gemelos².

De acuerdo a la evolución clínica y a la presencia o ausencia de cuadro neurológico, la EG se clasifica en tres tipos^{3, 4, 5, 6, 7} (Tabla 1). En la actualidad, además de las variantes clásicas, se reconocen variantes clínicas infrecuentes: como la forma clínica perinatal letal (OMIM # 608013)^{8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15} y la variante cardiovascular (OMIM # 231005)⁸⁻⁹

Tabla 1: clasificación de la EG:

Aspectos clínicos	Tipo 1 no neuronopático	Tipo 2 neuronopático agudo	Tipo 3 neuronopático subagudo
Inicio	Infancia / adultez	Primera infancia	Infancia
Hepatoesplenomegalia	+ a +++	+	+ a +++
Hiperesplenismo	+ a +++	+	+++
Crisis óseas / fracturas	- a +++	-	++ a +++
Compromiso neurológico	-	+++	++
Sobrevida (años)	6-80	< 2	20-40
Etnia	Panétnica (judíos Askenazi)	Panétnica	Panétnica (polacos, suecos, árabes)
Frecuencia	1/40.000 a 1/60.000	<1/100.000	<1/100.000

Grabowski GA et al. *Eur J Pediatr.* 2004 Feb; 163(2):58-66. Beutler E, Grabowski G. *Gaucher Disease.* In Scriver CR, Beutler AL, Sly WS and Valle D (Eds). *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edn, Vol III,* McGraw-Hill, New York, 2001, pp 3635.

Material y métodos

En Agosto de 2009 el Grupo Argentino de diagnóstico y tratamiento para la EG decidió actualizar el consenso previo realizado en el año 2006. Asistieron a la reunión 21 profesionales (hematólogos, genetistas, biólogos/as y bioquímicos/as) representantes de centros nacionales con experiencia en esa patología. Se designaron distintos médicos y bioquímicos para actualizar e incorporar nuevos conceptos. Se nombró un coordinador para realizar el ensamble y el escrito final. Fueron revisadas citas bibliográficas internacionales de los últimos 10 años para poder tomar decisiones en el seguimiento y tratamiento y consensuar una guía de recomendaciones. Para cada uno de los temas se llegó a una recomendación del panel de expertos.

En junio de 2010 se efectuó la segunda reunión para presentar los resultados preliminares.

El panel acordó que las recomendaciones surgidas serán válidas para el manejo de pacientes con EG tipo 1, 2 y 3.

El manuscrito fue discutido y aprobado en reuniones de las subcomisiones de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH) y de los representantes de las regionales nacionales de la SAH, hasta su confección final.

En junio del 2011 se presentó el consenso en una reunión científica de la SAH. En abril del 2013 se realizó una nueva actualización para su publicación.

Objetivos

El objetivo final de esta guía es actualizar el diagnóstico, manejo y tratamiento de la EG ayudando a mejorar el manejo multidisciplinario por parte de los hematólogos, clínicos, pediatras, traumatólogos, genetistas, bioquímicos y biólogos que tratan o diagnostican a pacientes con EG.

Resultados

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la EG se basa en la demostración de la actividad deficiente de la enzima

β -GA. La presencia de células de Gaucher en biopsias de hígado, ganglio y médula ósea orienta el diagnóstico pero no reemplaza a la determinación de la actividad enzimática. (Tabla 2).

Tabla 2: Diagnóstico de la EG:

DIAGNÓSTICO	VENTAJAS	DESVENTAJAS
ENZIMÁTICO	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Los leucocitos de sangre periférica o el cultivo de fibroblastos¹⁶ son el material de elección para el estudio enzimático, ◆ Desde el año 2002, como fruto de un desarrollo científico argentino, se cuenta con las gotas de sangre en papel de filtro¹⁸ permitiendo la identificación de pacientes y possibilitando el envío de muestras a distancia, el diagnóstico retrospectivo y el eventual tamizaje poblacional.¹⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ No predice la severidad clínica de la enfermedad.¹⁷ ◆ Con un resultado anormal en gotas de sangre: recurrir a la confirmación en leucocitos. ◆ En heterocigotos puede superponerse con el de la población normal impidiendo el uso del ensayo enzimático para la detección de heterocigotos^{20, 21, 22}
BIOMARCADORES	<ul style="list-style-type: none"> ◆ La quitotriosidasa, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la fosfatasa ácida tartrato-resistente (FATR) son proteínas séricas que se encuentran elevadas en la EG^{23, 24} ◆ Sus valores pueden ser correlacionados con la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento^{25, 26, 27, 28}. ◆ La quitotriosidasa es secretada por los macrófagos activados²⁹ y su actividad en plasma está marcadamente incrementada en los pacientes con EG^{30, 31, 32, 33, 34} ◆ El incremento de quitotriosidasa puede alcanzar hasta 600 veces respecto a la media control, constituyendo el indicador más sensible de cambios en la actividad de la enfermedad^{35, 36, 37, 40, 41, 44} 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Existe una limitación para su aplicación como biomarcador: la duplicación 24 pares de bases (c.1049_1072dup24) en el exón 10, del gen CHIT1 (MIM 600031) ya que está asociado con una deficiencia de quitotriosidasa. En los homocigotos, representa una limitación importante para su uso como biomarcador en la EG.^{38, 39}
MOLECULAR	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Es fundamentalmente para el asesoramiento genético y indispensable para la identificación de portadores⁶ ◆ El gen de la glucocerebrosidasa se encuentra localizado en el cromosoma 1q2.1 y consta de 11 exones. ◆ Se han identificado más de 300 mutaciones, siendo ocho las más frecuentes.^{45, 46, 47} ◆ Existen correlaciones genotipo/fenotipo para distinguir formas no neuronopáticas de las neuronopáticas: la detección de al menos un alelo p.N370S excluye el compromiso neurológico, el genotipo L444P/p. L444P se asocia a un alto riesgo de enfermedad neuropática^{37, 40, 41, 42, 43, 47, 48, 49, 50} 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ El estudio genético molecular no debe ser utilizado en reemplazo de la determinación de la actividad enzimática para diagnóstico de la EG.

Una vez realizado el diagnóstico es muy importante el asesoramiento genético de la familia. Teniendo en cuenta que la EG tiene una herencia autosómica recesiva, el riesgo de recurrencia en la hermandad de un afectado es del 25%. Es impor-

tante ofrecer estudios a los familiares asintomáticos en riesgo. El estudio prenatal consiste en el dosaje de la actividad enzimática en células obtenidas por biopsia de vellosidades coriales a las 12 semanas de gestación, o por amniocentesis realizada a partir de

la semana 15 de embarazo. En los casos donde hayan sido identificadas las mutaciones se podrá realizar estudio molecular.

Diagnóstico

Opinión de expertos

- La determinación del nivel de actividad de la β-GA 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 y médula ósea 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 constituye el indicador más sensible de cambios en la actividad de la enfermedad es imprescindible su dosaje al diagnóstico y en el seguimiento.
- El estudio genético molecular debe ser considerado fundamentalmente para el asesoramiento genético, y es indispensable para la identifica-

ción 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 terapia de reemplazo enzimática (TRE) con Imiglucerasa. Hasta 1991, la enfermedad era considerada una rareza clínica, cuyo tratamiento era exclusivamente sintomático. En 1974, se demostró que la infusión i.v. de glucocerebrosidasa placentaria purificada reducía los niveles hepáticos y sanguíneos de glucocerebrósido, pero los resultados no fueron consistentes⁵¹. Posteriormente, y luego de la modificación química de la enzima para dirigirla hacia los macrófagos, se observaron respuestas clínicas objetivas en un estudio piloto realizado por Barton y colaboradores^{52,53}. Desde su aprobación en 1991 por la FDA, la TRE con Imiglucerasa ha modificado el fenotipo de la EG. El diagnóstico de la EG en la edad pediátrica, es indicativo de severidad y progresión rápida. La intervención terapéutica temprana con dosis adecuadas de TRE permite, especialmente en niños, evitar la aparición de complicaciones irreversibles óseas^{51, 54}.

Los objetivos más importantes de la TRE se resumen en la **Tabla 3**:

Tabla 3: objetivos de la TRE:

OBJETIVOS DE LA TRE ^{56,57}
<ul style="list-style-type: none"> • Normalizar los niveles de hemoglobina • Mejorar el recuento de plaquetas alcanzando niveles seguros (no asociados a un aumento del riesgo de padecer hemorragias) • Reducir la visceromegalia hasta un nivel en el que ya no provoque síntomas • Prevenir la necesidad de una esplenectomía • Prevenir las crisis óseas y las fracturas • Promover un crecimiento óptimo

Dosificación de la TRE en la EG

La dosis inicial y la de mantenimiento están en relación a la gravedad del compromiso inicial (riesgo bajo y riesgo alto) y a la respuesta que tiene el paciente a la TRE, es decir, al cumplimiento de las metas terapéuticas (MT).

Al diagnóstico, es indispensable para decidir la dosis inicial, clasificar al paciente por su riesgo. Los niños son considerados siempre de riesgo aumenta-

do; en cambio, los adultos, que en general tienen una enfermedad menos agresiva, pueden ser de riesgo aumentado o bajo.

Desde octubre de 2003 luego de una reunión de expertos en Ámsterdam, Holanda, se creó un nuevo y revolucionario concepto en el tratamiento de la EG: las MT. Así, dependiendo del logro o del fracaso de estas metas 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.

Por lo tanto el tratamiento de la EG tiene dos etapas:

1. Dosificación inicial: depende del riesgo inicial luego de las evaluaciones al diagnóstico.
2. Dosis posterior (mantenimiento): luego de al menos dos años de terapia inicial a dosis sostenida de acuerdo al riesgo, de acuerdo al logro de las MT se puede disminuir o aumentar la dosis de la TRE

1. Dosis inicial (previo al comienzo del tratamiento)

La dosis inicial de la TRE con Imiglucerasa debe ser determinada de una manera individual, basándose en la severidad inicial de la patología y su progresión de acuerdo a la evaluación inicial. La evaluación de los patrones iniciales es indispensable para el manejo eficiente de los pacientes con EG; esto es consecuencia de las características heterogéneas de la patología, siendo necesario un equipo multidisciplinario organizado de manera adecuada.⁵⁵

Las recomendaciones mínimas para la evaluación inicial de estos pacientes se observan en la tabla 4.⁵⁶

Tabla 4: evaluación inicial de los pacientes

Historia Clínica		
Historia clínica completa del paciente y de la familia (árbol genealógico)		
Examen físico detallado		
Laboratorio		
Pruebas primarias	Pruebas adicionales según criterio médico	
Hemograma	Hepatograma	Proteinograma
Calcio. Fósforo. Urea. Creatinina	T. protrombina	Inmuno-electroforesis en suero
Marcadores biológicos	KPTT	Ferremia
• Quitotriosidasa	Tiempo de sangría	Capacidad de fijación del hierro
• Enzima convertidora de angiotensina		Ferritina
• Fosfatasa ácida tartratoresistente		Vitamina B12
Dosaje β-Glucosidasa		
Análisis molecular		
Análisis molecular		
Muestra detección de anticuerpos		
Volúmenes Viscerales		
Volumen esplénico (RMN o TC volumétrica)		
Volumen hepático (RMN o TC volumétrica)		
Esquelética		
RMN (coronal; en T1 y T2 ponderados) de ambos fémures completos		
Rx de ambos fémures completos en proyección AP y lateral de columna		
DEXA: columna lumbar y cuello femoral		
Edad ósea (en menores de 14 años)		
Pulmonar		
Electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma doppler (presión sistólica de ventrículo derecho)		
Calidad de vida		
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])		

Modificado de Weinreb NJ et al. *Semin Hematol.* 2004 Oct; 41(4 Suppl 5):15-22

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, síntomas en padres y hermanos. Muchos pacientes se han adaptado a sus dolencias crónicas y subestiman la sintomatología⁵⁵. El examen físico deberá ser minucioso. En los niños deberán registrarse el peso, la talla y el perímetro cefálico y 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:⁵⁷

- Hemograma: ante la presencia de anemia descartar causas asociadas.
- 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 hemo-

tasia antes de procedimientos invasivos (incluidos los procedimientos odontológicos) u obstétricos.⁵⁸

- Metabolismo del hierro. Metabolismo de Vitamina B12 y fólico.
- Urea, creatinina, ácido úrico, glucemia. Hepatograma. Proteinograma e inmunoelectroforesis en suero. Lipidograma. Calcio, Fósforo, Fosfatasa Alcalina. Orina.

C) Evaluación Visceral

Para la evaluación del tamaño hepático y esplénico se recomienda la resonancia magnética (RMN) o la tomografía computada (TC) volumétrica más que la ecografía abdominal^{55,66}

El método volumétrico permite una medición más exacta particularmente cuando el órgano que se va a medir es irregular. Se considera que el paciente presenta hepatomegalia cuando el volumen es > 1,25 veces lo normal.^{57, 58, 59,60, 61} (Tabla 5) El valor normal de los volúmenes esplénico y hepático es 0,2% y 2,5% del peso corporal en kilogramos, respectivamente. (Tabla 6) La esplenomegalia es moderada cuando el volumen es >5 <15 veces el valor normal, y severa cuando supera 15 veces el valor normal.

Tabla 5: definición y métodos de evaluación de la hepatomegalia al diagnóstico y en el seguimiento

Definición de Hepatomegalia
Volumen hepático > 1.25 veces el volumen normal
(vol. normal = 2.5% del peso en kg)
Evaluación de la Hepatomegalia
Medición de volumen por RMN o TAC volumétrica

Tabla 6: definición y métodos de evaluación de la esplenomegalia al diagnóstico y en el seguimiento

Definición de Esplenomegalia
Volumen esplénico > volumen normal (vol. normal 0.2% del peso en kg)
Esplenomegalia moderada > 5 y < 15 veces lo normal
Esplenomegalia severa > 15 veces lo normal
Evaluación de la Esplenomegalia
Medición de volumen por RMN o TAC volumétrica

d) Evaluación Esquelética

La infiltración y la acumulación de macrófagos anormales en la médula ósea cargados con glucocerebrósidos provocan presión mecánica intraósea junto con liberación de enzimas y otras sustancias desde las células de Gaucher.

Su expresión clínica está asociada con diversas complicaciones: fracaso del remodelado, osteopenia, osteonecrosis, osteosclerosis, crisis de dolor óseo, fracturas patológicas y retardo del crecimiento⁶²

- **Modelación inadecuada:** La deformidad en forma de matraz de Erlenmeyer es la afectación más frecuente, aparece en el 80% de los pacientes con EG, afectando fémur distal y tibia proximal, siendo bilateral y simétrico. No es patognomónico.
- **Osteopenia:** Afecta el hueso trabecular y también el hueso cortical, puede ser localizada y difusa. En la pérdida ósea localizada las áreas de osteólisis pueden reflejar la presencia de focos de células de Gaucher.
- **Osteoesclerosis:** Se observa generalmente en pacientes con enfermedad grave. Se asocia con infartos óseos.
- **Osteonecrosis:** También llamada necrosis avascular. Se produce por infarto crónico del

hueso, se observa en el 50 % de los pacientes con afectación ósea. Aunque también puede localizarse en cuerpos vertebrales, con mayor frecuencia se observa en huesos que soportan peso, tales como epífisis femoral y epífisis proximal de húmero.⁶³

- **Crisis óseas:** La experimenta cerca del 30-40% de pacientes. Ocurren con mayor frecuencia en la niñez y adolescencia y se manifiestan con dolor agudo, intenso y localizado, acompañada de fiebre. Son más comunes en huesos largos particularmente fémur distal, zona proximal de tibia y húmero, y raramente en columna y pelvis^{64, 65}.

En la **Tabla 7** podemos observar los estudios disponibles para evaluar el compromiso óseo^{66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77}

TABLA 7: Estudios sobre el compromiso esquelético y de las organomegalias:

ESTUDIO	VENTAJAS	DESVENTAJAS	TECNICA
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 y determinar el espesor cortical • Detectar necrosis avascular (no sirve para estadios tempranos) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alta carga de radiación y la falta de sensibilidad y especificidad no es recomendable en los niños. • No detecta necrosis ósea avascular en estadios tempranos 	<ul style="list-style-type: none"> • Se solicita al diagnóstico y se repite una vez por año: • Región: <ul style="list-style-type: none"> - Rx columna dorsal y lumbar perfil - Rx ambos fémures anteroposterior, incluir extremos distales y proximales en placa grande - Solicitar Rx de sitios sintomáticos
Centellograma óseo con Tecnecio 99 Sestamibi	<ul style="list-style-type: none"> • En adultos, sirve para diferenciar entre crisis de dolor óseo y osteomielitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Tc 99-Sestamibi no es una alternativa aceptable para la evaluación o el seguimiento de la infiltración de médula ósea en el hueso en pacientes pediátricos. 	
Absorciometría de rayos X de energía dual (Densidad Mineral Ósea por DXA)	<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 son altamente influenciadas por el tamaño del hueso, como así también por la edad ósea y la etapa puberal. • La utilidad clínica de la DXA en niños con EG depende del acceso al software apropiado para el análisis de datos • Los estudios de DMO seriados deberían ser hechos en la misma máquina, utilizando el mismo modo de escaneo, programa y análisis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se solicita al diagnóstico y luego repetir cada 12 a 24 meses • Región: cadera y columna lumbar antero posterior en adultos En niños solicitar columna lumbar y corporal total
RNM	<ul style="list-style-type: none"> • De utilidad para evaluar cambios en la médula ósea • Monitoreo terapéutico • Visualizar edema óseo • Pesquisar necrosis avascular e infartos óseos (estadios precoces) • Puede solicitarse cuando se desee disminuir dosis terapéutica y en circunstancias agudas tales como crisis óseas. 	<ul style="list-style-type: none"> • No realizar en pacientes con reemplazo de cadera que tengan prótesis ferromagnéticas. • Si el paciente tiene otro tipo de prótesis realizar RMN del miembro contralateral al que tiene la prótesis. • En niños menores de 7 años puede ser necesaria sedación 	<ul style="list-style-type: none"> • Se solicita en el momento inicial y se repite cada 12 a 24 meses. • Región: RMN de ambos fémures completos incluyendo ambas articulaciones coxofemorales hasta epífisis tibiales con ponderación en T1 secuencia spin echo y ponderación en T2 fast spin echo con saturación grasa y secuencia STIR

RN de cuerpo entero	<ul style="list-style-type: none"> • Único método que aporta información acerca del reemplazo de la MO por células de Gaucher en todo el esqueleto. • Diferencia lesiones agudas de las crónicas residuales: la presencia de edema óseo en las secuencias Stir, define a una lesión como aguda (fracturas, osteonecrosis). Este tipo de lesiones, en estadios iniciales, no tienen representación con métodos convencionales. • Puede realizarse simultáneamente RN volumétrica 	<ul style="list-style-type: none"> • No puede realizarse en equipos abiertos (bajo campo magnético). • Menores de 7 años puede ser necesario una leve sedación • Puede provocar sensación de claustrofobia en el paciente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Duración del estudio: Adultos: 50- 60 minutos. Niños: 30 minutos • Debe ser realizada en equipos de alto campo magnético. • Se utilizan dos secuencias básicas que son el SE T1 y Stir. • No se utiliza contraste endovenoso. • No irradia. Puede repetirse sin problemas para la salud.
RN Volumétrica	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicable en la volumetría hepática y esplénica. • Con secuencias y programas adecuados, se obtiene el volumen orgánico de base y en estudios sucesivos de manera comparativa, siendo importante en el seguimiento terapéutico del paciente con EG. • A diferencia de la volumetría con tomografía computada, el paciente no tiene irradiación. 	<ul style="list-style-type: none"> • No puede realizarse en equipos abiertos (bajo campo magnético). • Menores de 7 años puede ser necesario una leve sedación • Puede provocar sensación de claustrofobia en el paciente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Duración del estudio: 5 minutos. • Debe ser realizada en equipos de alto campo magnético. • Se utilizan dos secuencias básicas que son el SE T1 y Stir. • No se utiliza contraste endovenoso. • No irradia. Puede repetirse sin problemas para la salud.

e)Evaluación Cardíaca y Pulmonar

Los pacientes con EG necesitan una evaluación ecocardiográfica con doppler para estimar la presión sistólica ventricular derecha, una placa de tórax y un electrocardiograma. La hipertensión pulmonar severa, potencialmente mortal, se observa en 1% de los pacientes. La hipertensión pulmonar leve tiene una incidencia de 30%

en pacientes no tratados y un 7% en pacientes en tratamiento con enzima de reemplazo. De acuerdo al Registro del Grupo Colaborativo Internacional de la Enfermedad de Gaucher (ICGG) es más frecuente en pacientes de sexo femenino y en aquellos con tratamiento irregular o dosis sub-óptimas ^{78, 79}

Tabla 8: 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)

Evaluación del compromiso pulmonar en mayores de 18 años
ECG
Rx Tórax
Ecocardiograma evaluación presión VD
Estudio funcional pulmonar
TAC tórax alta resolución
Test de esfuerzo cardiopulmonar

Monitoreo del compromiso pulmonar		
Pacientes	Estudios adicionales	Pacientes con presión pulmonar “borderline” o aumentada al inicio
ECG	Evaluación funcional pulmonar	ECG
Rx tórax	TAC tórax alta resolución	Rx tórax
Ecocardiograma	Test de esfuerzo cardiopulmonar	Ecocardiograma

f) Evaluación Neurológica

La presencia de complicaciones neurológicas tiene implicancias importantes para el pronóstico y tratamiento, por lo tanto, es necesario realizar un

examen neurológico completo que permita determinar la presencia de dichas manifestaciones⁸⁰. La evaluación debe ser realizada por neurólogos y oftalmólogos entrenados en el manejo de esta patología.

Tabla 9: evaluación inicial del compromiso neurológico en pacientes con EG.

1. Examen clínico
Examen neurológico realizado por un neurólogo, preferentemente neurólogo pediátrico y/o un neurólogo con experiencia en Enfermedad de Gaucher neuronopática
Cada 3 meses durante el primer año, luego cada 6 meses
Examen de movimientos oculares, preferentemente por un oftalmólogo y con mediciones objetivas cada 6 meses
Investigación neuro-oftalmológica adicional, incluyendo oftalmoscopia directa, cada 12 meses
Medición de la audición periférica cada 12 meses
2. Imágenes cerebrales
RMN o TAC
3. Neurofisiología
EEG
Respuestas evocadas del tallo cerebral cada 12 meses
4. Neuropsicometría cada 12 meses
Evaluar el cociente intelectual

Grabowski GA et al. Eur J Pediatr. 2004 Feb; 163(2):58-66.

En conclusión, luego de la evaluación inicial, los pacientes deben clasificarse en grupo de riesgo bajo o alto para decidir la dosis inicial de comienzo de la TRE: a) **Los niños y adultos con alto riesgo:** de complicaciones deben recibir una dosis inicial de 60 U/kg cada 2 semanas, con ajustes posterior (do-

sis de mantenimiento) de acuerdo con la respuesta clínica y el logro de las MT b) **Los adultos de riesgo bajo** comenzaran la TRE con dosis inicial de 30 U/kg cada 2 semanas, con ajustes posterior (dosis de mantenimiento) de acuerdo con la respuesta clínica y el logro de las MT.

Tabla 10: Clasificación de grupos de riesgo para iniciar el tratamiento

Riesgo aumentado	Riesgo bajo
Uno o más de los siguientes aspectos:	Función hepática, cardíaca, pulmonar y renal normal
Enfermedad ósea sintomática	Calidad de vida mínimamente afectada
Osteopenia moderada a severa	Ausencia de signos o de evolución rápida de la EG
Dolor óseo crónico	Enfermedad ósea limitada a leve osteopenia o deformación de Erlenmeyer
Crisis óseas	Hb > 10,5 g/dl
Necrosis vascular	Recuento de plaquetas > 60 x 10 ⁹ /l
Fracturas patológicas	Hígado < 2,5 veces lo normal
Reemplazos articulares	Bazo < 15 veces lo normal
Calidad de vida alterada por EG	
Enfermedad cardiopulmonar incluida HP	
Recuento de plaquetas < 60 x 10 ⁹ /l o episodios de sangrados documentados	
Anemia sintomática o Hb < 8 g/dl	
Dependencia transfusional	
Hepatomegalia > 2,5 veces lo normal	
Infartos hepáticos	
Hipertensión portal	
Hepatitis	
Esplenomegalia > 15 veces lo normal	
Infartos esplénicos	
Enfermedad renal	
Cualquier situación que complique o exacerbe a la EG o sus signos o síntomas	

Andersson HC et al. Genet Med. 2005 Feb; 7(2):105-10.

2. Dosis posterior (mantenimiento):

El ajuste de la dosis posterior al inicio de la TRE se deberá hacer en forma individual y se podrá aumentar o disminuir, según el logro de las MT evaluadas en la monitorización de cada paciente⁸⁰.

En base a los datos del Registro Internacional de Gaucher se han definido las MT a alcanzar con la TRE. Estos criterios se han establecido como unas

Tabla 11: Criterios para evaluar la respuesta terapéutica

Los siguientes parámetros se deben controlar anualmente para evaluar la respuesta a la TRE
<ul style="list-style-type: none"> • Nivel de Hb (g/dl) • Recuento plaquetario • Volumen hepático • Volumen Esplénico • Compromiso óseo • Compromiso pulmonar • Calidad de vida • Crecimiento y desarrollo en niños

Tabla 12: evaluación y MT para la anemia

Definición de la anemia	
Varones > 12 años	< 12 g/dl
Mujeres > 12 años	< 11 g/dl
Niños > 2 años < 12 años	< 10,5 g/dl
Niños 6 meses a 2 años	< 9,5 g/dl
Niños < 6 meses	< 10 g/dl

Evaluación de la anemia
Medición de la concentración de hemoglobina

Metas terapéuticas para la anemia post-inicio de la TRE
Incrementar los niveles de hemoglobina en los primeros 12-24 meses a:
> 11 g/dl a mujeres y niños
> 12 g/dl para hombres > 12 años
Eliminar el requerimiento Transfusional
Reducir la fatiga, disnea y angina
Mantener los valores de hemoglobina alcanzados luego de los primeros 12-24 meses

Modificado de Pastores GM et al. Semin Hematol. 2004 Oct; 41 (4 Suppl 5):4-14

guías para los médicos tratantes de pacientes con EG y deberán ser utilizados anualmente como método de decisión para ver la respuesta a la TRE y decidir así, como continúa la dosificación de la TRE^{80,81}.

La falta de respuesta indica que el paciente necesita una dosis más alta⁵ El objetivo final es determinar y mantener la dosis terapéutica que logre y conserve los beneficios de la terapia en cada paciente.

Tabla 13: evaluación y MT para la trombocitopenia

Definición de la trombocitopenia	
Moderada	> 60 < 120 x 10 ⁹ /l
Grave	< 60 x 10 ⁹ /l

Evaluación de la trombocitopenia
Medición del recuento de plaquetas

Metas terapéuticas para la trombocitopenia post-inicio de la TRE
Todos los pacientes: Incrementar el recuento de plaquetas durante el primer año de tratamiento lo suficiente para prevenir hemorragias (quirúrgicas, obstétricas, espontáneas)
Pacientes esplenectomizados Normalización del recuento plaquetario en el primer año de tratamiento
Pacientes con bazo intacto Trombocitopenia basal moderada: el recuento plaquetario debe incrementarse 1,5 a 2 veces en el primer año y aproximarse al nivel normal en el segundo Trombocitopenia basal severa: el recuento plaquetario debe incrementarse 1,5 veces el primer año y continuar incrementándose hasta el quinto año (alcanzando el doble en el segundo año), pero no se debe esperar la normalización
Evitar la esplenectomía (puede ser necesaria durante hemorragias que comprometan la vida)
Mantener estable el recuento plaquetario para eliminar los riesgos de hemorragia luego de que se ha alcanzado una respuesta terapéutica

Modificado de Pastores GM et al. Semin Hematol. 2004 Oct; 41 (4 Suppl 5):4-14.

Los pacientes que requieren TRE deben continuar la terapia 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 óseo⁸².

La TRE es un tratamiento de por vida, por lo tanto no son apropiados los períodos prolongados sin terapia⁸⁴.

Tabla 14: MT del compromiso óseo post-inicio de la TRE

Metas terapéuticas del compromiso óseo post-inicio de la TRE
Disminuir o eliminar el dolor óseo en los primeros 2 años de tratamiento
Prevenir las crisis óseas
Prevenir la osteonecrosis y el colapso articular subcondral
Mejorar la densidad mineral ósea (DMO)
En pacientes pediátricos
Alcanzar la masa esquelética pico normal o ideal
Incrementar la DMO cortical y trabecular al segundo año
En pacientes adultos
Incrementar la DMO entre el tercer y quinto año

*Ver Evaluación esquelética. Modificado de Pastores GM et al. *Semin Hematol.* 2004 Oct; 41 (4 Suppl 5):4-14.

Tabla 15: MT para la hepatomegalia post-inicio de la TRE

Metas terapéuticas para la hepatomegalia post-inicio de la TRE
Reducir y mantener el volumen hepático en 1 a 1,5 veces de lo normal
Reducir el volumen hepático en un 20-30 % en el primer y segundo año, y un 30-40 % en los siguientes 3 a 5 años

Modificado de Pastores GM et al. Semin Hematol. 2004 Oct; 41 (4 Suppl 5):4-14.

Prevenir el rápido deterioro pulmonar y la muerte súbita
Prevenir la enfermedad pulmonar iniciando a tiempo la TRE y evitar la esplenectomía

Modificado de Pastores GM et al. Semin Hematol. 2004 Oct; 41 (4 Suppl 5):4-14.

Tabla 16: MT para la esplenomegalia post-inicio de la TRE

Metas terapéuticas para la esplenomegalia post-inicio de la TRE
Reducir y mantener el volumen esplénico en < 2 a 8 veces su tamaño normal
Reducir el volumen esplénico en un 30-50 % en el primer año y 50-60 % en los siguientes 2 a 5 años
Aliviar los síntomas por la esplenomegalia: Distensión abdominal, saciedad precoz, nuevo infarto esplénico
Eliminar el hipersplenismo

Modificado de Pastores GM et al. Semin Hematol. 2004 Oct; 41 (4 Suppl 5):4-14.

Tabla 17: MT para el crecimiento y desarrollo post-inicio de la TRE

Metas terapéuticas para el crecimiento y desarrollo post-inicio de la TRE
Normalizar el crecimiento y desarrollo dentro de los primeros tres años de tratamiento
Lograr el inicio normal de la pubertad

Modificado de Pastores GM et al. Semin Hematol. 2004 Oct; 41 (4 Suppl 5):4-14.

Tabla 18: MT para el compromiso pulmonar post-inicio de la TRE

Metas terapéuticas para el compromiso pulmonar post-inicio de la TRE
Reversión del síndrome hepatopulmonar y de la dependencia de oxígeno
Atenuar la hipertensión pulmonar (TRE más terapias adyuvantes)
Mejorar la capacidad funcional y de la calidad de vida
Prevenir el rápido deterioro pulmonar y la muerte súbita
Prevenir la enfermedad pulmonar iniciando a tiempo la TRE y evitar la esplenectomía

Modificado de Pastores GM et al. Semin Hematol. 2004 Oct; 41 (4 Suppl 5):4-14.

Tabla 19: MT para la salud funcional y el bienestar post-inicio de la TRE

Metas terapéuticas para el compromiso pulmonar post-inicio de la TRE
Mejorar o restaurar la función física para que los pacientes cumplan sus roles y actividades cotidianas de manera normal
Mejorar los puntajes de calidad de vida de un instrumento validado dentro de 2 a 3 años o menos, según el impacto de la enfermedad

Modificado de Pastores GM et al. Semin Hematol. 2004 Oct; 41 (4 Suppl 5):4-14.

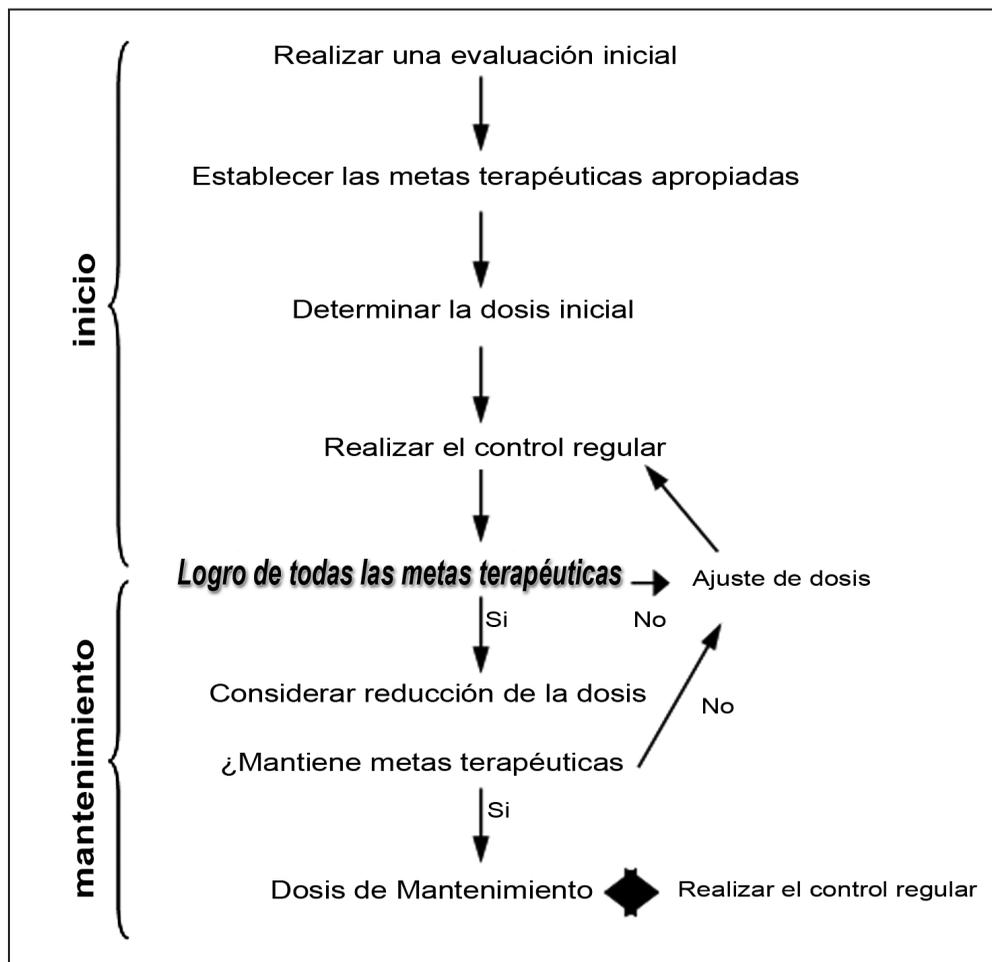


Figura 1: algoritmo para el manejo de la EG

Tratamiento del compromiso óseo

Evitar la enfermedad ósea severa (necrosis, fractura) es uno de los objetivos más importantes del tratamiento. Los factores involucrados con el mejor manejo de la enfermedad ósea son:

1. La dosis adecuada de TRE de acuerdo al grupo de riesgo
2. Comienzo de la TRE en forma temprana: ante la aparición de los primeros síntomas: organomegalias o citopenias.
3. El comienzo tardío de la TRE se relaciona a la aparición de enfermedad ósea irreversible.
4. La adherencia a la TRE es fundamental para el logro de las MT y evitar la enfermedad ósea severa.

Tabla 20: Control de la Adherencia a la TRE
EJEMPLO DE MODELO DE LA PLANILLA

Año a evaluar adherencia (ejemplo)	Nº de infusiones en el año	% de Adherencia a la TRE
2007		
2008		
2009		
2010		
2011		
2012		
2013		

5. Evitar las suspensiones prolongadas a la TRE, especialmente en la población pediátrica, es un pilar fundamental para el logro de las MT en general y óseas en particular.

La TRE con imiglucerasa ha demostrado mejorar las crisis de dolor y dolor óseo, disminuyendo el riesgo de eventos esqueléticos tales como infarto óseo, lesiones líticas y fracturas, incrementa la DMO de columna lumbar y cuello femoral durante los primeros 4 años de tratamiento^{81, 83}.

Analgésicos

Pueden utilizarse acetaminofeno, antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos narcóticos para las crisis óseas, aunque no siempre son efectivos.

Los corticoides reducen el edema perióstico y alivian el dolor en las crisis óseas⁵.

Procedimientos ortopédicos

Las fracturas pueden requerir reconstrucción e inmovilización. La osteonecrosis puede requerir reemplazo articular.

Manejo y tratamiento: Opinión de expertos

- *Al diagnóstico, es indispensable para decidir la dosis inicial, clasificar al paciente por su riesgo.*
- *Los niños 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.*
- *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:

- a) Dosificación inicial de la TRE:** *depende del riesgo inicial luego de las evaluaciones al diagnóstico:*
- 60 U/kg cada 2 semanas en adultos y niños con riesgo alto
 - 30-45 U/kg cada 2 semanas en pacientes adultos de bajo riesgo.

- b) Dosis posterior (mantenimiento):** *luego de al menos dos años de terapia inicial a dosis sostenida de acuerdo al riesgo, y según el logro o no de las MT se puede disminuir o aumentar la dosis de la TRE:*

- *En pacientes adultos de alto riesgo que alcanzaron las MT, se podrá disminuir 15 a 25% de la dosis inicial, durante 3 a 6 meses, con posterior evaluación. La dosis de mantenimiento no debe ser inferior a 30 U/kg cada 2 semanas.*
- *En pacientes pediátricos se puede disminuir hasta un máximo de 30 U/kg cada 2 semanas*

- *Estas MT se han establecido como una guía para los médicos que asisten pacientes con la EG. El beneficio final es el de determinar la dosis adecuada y terapéutica de cada paciente (concepto de dosis individual): si se logran, se puede reducir*

la dosis; si no se logran se debe aumentar la dosis de la TRE

- *La TRE es el tratamiento estándar actual que ha mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes con EG Tipo 1.*
- *Los ajustes de la dosis o de la frecuencia de administración sólo deben ser considerados cuando las MT más relevantes han sido alcanzadas, las que deberán mantenerse ante cualquier modificación del régimen terapéutico.*
- *La pérdida de alguna meta alcanzada indica una falla en las modificaciones del tratamiento, aunque se debe considerar también la posibilidad de 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 Tipo 1.*
- *Para evitar el compromiso óseo debería comen- zarse la TRE en forma temprana. La TRE con imiglucerasa ha demostrado mejorar las crisis de dolor y el dolor óseo, disminuyendo el riesgo de eventos esqueléticos tales como infarto óseo, lesiones líticas y fracturas, incrementa la DMO de columna lumbar y cuello femoral durante los primeros 4 años de tratamiento*

Otras terapias para la EG Tipo 1

A) Terapias de reducción de Sustrato:

Vía de administración: oral

Mecanismo de acción: inhibición de la glucocilceramida sintetasa, enzima responsable del primer paso de la síntesis de los glucolípidos disminuyendo así, la producción de glucocerebrósidos.

Principales productos:

- 1) Miglustat (Zavesca®; Actelióon Ltd., Basilea Suiza).
- 2) Eliglustat (Genz- 112638) laboratorio Genzyme/Sanofi.

1) Miglustat: es una pequeña molécula utilizada como tratamiento oral para pacientes con EG tipo 1. Es un amino azúcar que reduce la síntesis de glucocilceramida por inhibición reversible de la glucocilceramida sintetasa, enzima responsable del primer paso de la síntesis de los glucolípidos. Fue aprobado por la agencia europea para la evaluación de productos medicinales (EMA) en 2002 y posteriormente por la USA FDA (2003)^{84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91}.

Indicaciones aprobadas: pacientes con EG sintomática leve a moderada para quienes la TRE no es apropiada (EMA) o no constituye una opción terapéutica (FDA)^{85, 86, 87, 88}

Ambos organismos regulatorios también consideran:

- Miglustat no ha sido estudiado, y por lo tanto, no está recomendado en niños (< de 18 años) o en pacientes mayores (> 70 años para EMA, > 65 años para FDA).
- Miglustat está contraindicado en el embarazo, lactancia y en hombres y mujeres que desean tener hijos.
- Miglustat debe utilizarse con cautela en pacientes con compromiso de la función renal.
- Miglustat debe ser indicado y supervisado por médicos con experiencia en EG.

Dosis recomendada: 100 mg cada 8 horas vía oral.

Efectos adversos

Síntomas gastrointestinales: son frecuentes, diarrea y pérdida de peso están presentes hasta un 89% durante el primer año. La diarrea puede deberse a la inhibición de la actividad de la disacaridasa intestinal que resulta en diarrea osmótica. Tratamiento: dieta libre de lactosa y disminución de otros carbohidratos. La causa de la pérdida de peso se desconoce, su incidencia es mayor en el primer año de tratamiento.

Síntomas neurológicos:

- A) temblores fueron diagnosticados en 30 % de los pacientes en los primeros meses de terapia.
- B) Síntomas relacionados con el sistema nervioso periférico: parestesias (20%), se resuelven

con la disminución de la dosis, la discontinuación o en forma espontánea. Es necesario controlar periódicamente el aspecto neurológico en todos los pacientes.

En conclusión

Miglustat es una terapia oral que ha demostrado mejorar algunos aspectos de la EG tipo 1 leve a moderada^{90,91}. Los pacientes adultos con actividad enzimática residual y síntomas leves de la enfermedad pueden ser tratados con Miglustat si la TRE no es opción (hipersensibilidad, dificultad con los accesos venosos). Existen reportes^{92,93} de estudios en poblaciones de pacientes adultos comparando la terapia con imiglucerasa y miglustat que reportan mejoras estadísticamente significativas en las MT hematológicas y en las organomegalias con una tasa de respuesta más lenta en comparación de la imiglucerasa. Así mismo reportan mejoría de los síntomas óseos en forma temprana. Sin embargo, un estudio prospectivo de Cox et al⁹⁵ concluyó que el tiempo de seguimiento de los pacientes tratados no predice la estabilidad de la respuesta terapéutica. Los autores realizaron un estudio con el objetivo de demostrar si miglustat logra mantener las MT alcanzadas por la TRE con imiglucerasa. El 50% de los pacientes fueron retirados del estudio por efectos adversos; el 75% no logró mantener las MT generales.

Son necesarias evidencias a largo plazo en cuanto al tratamiento de las manifestaciones óseas. Las ventajas potenciales deben ser evaluadas cuidadosamente en el contexto de cada paciente.

2) **Eliglustat:** nueva molécula oral en fase de desarrollo. Está actualmente en fase de investigación (Fase II: 5 años de seguimiento, fase III: 2 años de seguimiento). Su mecanismo de acción es por inhibición parcial de la enzima glucosilceramida sintetasa disminuyendo así, la producción de glucocerebrosidos. La molécula es químicamente y biológicamente diferente del Miglustat.

En el estudio Fase II ha logrado mostrar buenos resultados con un buen perfil de seguridad⁹⁶. 26 pacientes con EG tipo 1 ingresaron a un estudio multinacional, fase II (16 fem, 10 masc, edad media 34 años) para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética del eliglustat administrados dos veces al día por vía oral: 50 - 100 mg de acuerdo con las concentraciones

plasmáticas del fármaco. Resultados: la eficacia primaria (mejoría después de 52 semanas en por lo menos dos de tres manifestaciones de la enfermedad) se cumplió en un 77% (95% intervalo de confianza del 58% - 89%) de todos los pacientes y el 91% (IC del 95% - IC 72% -98%) de los 22 pacientes que completaron 52 semanas. A 3 años mostraron mejoramiento sostenido en los parámetros hematológicos y volumétricos (recuentos plaquetarios: +91%, Hb: +2,6gr/dl, volumen hepático: -29%, volumen esplénico: -61%). El 100 % de los pacientes (n19) lograron ≥ 3 metas terapéuticas. Los efectos adversos reportados hasta la actualidad en los estudios de investigación son leves.

En la actualidad, se están realizando tres estudios clínicos:

- El estudio **ENGAGE**, doble ciego, multicéntrico, aleatorizado. Diseñado para confirmar la eficacia y seguridad del tartrato eliglustat en pacientes con EG tipo 1. Pacientes > de 16 años.
- El estudio **ENCORE** multicéntrico > de 18 años, con EG tipo 1, Fase III, pacientes previamente estabilizados con Imiglucerasa. Una reciente publicación de la comparación de 1 año entre el Eliglustat y la Imiglucerasa demostraron resultados comparables en relación al logro de las MT entre las dos moléculas⁹⁷.

B) Otras TRE de uso EV:

Vía de administración: EV

Mecanismo de acción: glucocerebrosidasa que cataliza la hidrólisis de glucocerebrosido reduciendo así, la acumulación del sustrato.

Principales productos:

- 1) Velaglucerasa (VPRIV®, Shire Human Genetics Therapies).
- 2) Taliglucerasa alfa (Elelyso®, Protalix Pharmaceutical).

1) **Alfa Velaglucerasa**^{98, 99,100,101, 102, 103, 104, 105} como la imiglucerasa, es un glucocerebrosidasa que cataliza la hidrólisis de glucocerebrosido, reduciendo la acumulación del sustrato. A diferencia de imiglucerasa, que es producida en células de Hamster chino, 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.

Presentación: producto liofilizado, disponible in 200 & 400 unidades. Está indicada para terapia de reemplazo enzimático (TRE) a largo plazo para pacientes pediátricos y adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1.

Dosis: Infusión IV durante 1 hora. La dosis recomendada es de 60 Unidades/kg administradas cada 2 semanas. Se pueden hacer ajustes de la dosis basados en el logro y mantenimiento de metas terapéuticas.

Seguridad: el efecto adverso más frecuente son las reacciones alérgicas. El 51.9% de los pacientes (28 de los 54 pacientes) naïve para TRE experimentó una reacción relacionada con la infusión. Ninguna fue seria. En estudios clínicos, 1 de 54 pacientes naïve para tratamiento, tratados con velaglucerasa alfa, desarrollaron anticuerpos de tipo IgG a velaglucerasa. En relación a su utilización durante el embarazo y la lactancia esta categorizada como droga categoría B y se desconoce si este medicamento es excretado en la leche humana.

Uso pediátrico: Se ha establecido la seguridad y efectividad de velaglucerasa alfa en pacientes entre los 4 y 17 años de edad.

Estudios Clínicos: los resultados de estudios de fase I/II y los estudios de fase III, con un total de 94 pacientes pediátricos y adultos, mostraron que velaglucerasa alfa mejora significativamente los parámetros clínicos relacionados con la EG (hemoglobina, recuento de plaquetas, volúmenes esplénico y hepático), y en general es bien tolerada en niños y adultos, siendo sus efectos adversos mayormente leves a moderados en intensidad. Los pacientes mantuvieron estas mejoras clínicas con seguimiento de 4 años. En 10 pacientes que continuaron en estudio de extensión de la fase I/II se evaluó la densidad mineral ósea por Dexa CL y CF a 69 meses de seguimiento. Mostrando mejorías significativas del z-score a 24 y 33 meses. Gonzalez et al¹⁰³ evaluaron la eficacia y seguridad en 25 pacientes Gaucher tipo 1 (rango edad 4-62 años) vírgenes de tratamiento. Los pacientes fueron randomizados en relación a la dosis: 60U/kg (N12) o 45U/kg (N13) en infusiones quincenales. Los pacientes a 60 U/kg lograron mejores resultados en relación a las MT evaluados a 12 meses de tratamiento. La droga fue bien tolerada tanto en la

población adulta como pediátrica. El corto seguimiento no permitió una evaluación ósea.

Distintos estudios comparativos con imiglucerasa muestran que la efectividad de la velaglucerasa alfa no es inferior a la imiglucerasa: Tukiya et al¹⁰⁴ compararon la eficacia y seguridad de velaglucerasa vs. limiglucerasa en pacientes adultos y pediátricos, vírgenes de tratamiento, con compromiso leve a moderado. Dosis: 60U/kg/E.

N 35 (17 imiglucerasa-17 velaglucerasa). Con 9 meses de seguimiento la velaglucerasa no mostró inferioridad. Ambas drogas fueron bien toleradas. En relación a la formación de anticuerpos: el grupo tratado con velaglucerasa presento 0% vs. imiglucerasa: 23,5%.

Zimran et al¹⁰⁵ realizaron un estudio multicéntrico con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de velaglucerasa en pacientes estables previamente tratados con imiglucerasa.

Con una N 40, rango edad: 9-71 años, con dosis de velaglucerasa equivalente a imiglucerasa. No hubo periodo de wash out. Con 12 meses de seguimiento todas las MT fueron mantenidas durante el estudio. La velaglucerasa fue bien tolerada, las reacciones adversas fueron leves a moderadas. Anticuerpos basales anti-imiglucerasa: 7.3%. Anticuerpos anti-velaglucerasa durante el estudio: 7.5%.

2. Taliglucerasa alfa:^{107, 108} β glucocerebrosidasa recombinante humana derivada de células transgénicas de zanahoria. Fue aprobada por FDA el 1 de Mayo del 2012. Dosis recomendada: 30-60U/kg en infusiones endovenosas quincenales. Estructura: 9 AA adicionales en relación a la enzima nativa. Glicanos de mayor consistencia. Presencia de xilosa. En estudios Fase 1-2 ha demostrado que la infusión de taliglucerasa a dosis recomendada es segura, no ha habido eventos adversos severos. No existen estudios mostrando seguridad y eficacia del uso de taliglucerasa en pacientes pediátricos ni en embarazo. Resultados fase 3 y fase 3 de extensión muestran seguridad y eficacia en 26 pacientes a 15 meses en los parámetros clínicos habituales. 6% formación de AC específicos no neutralizantes. Estudios de data ósea mostraron en 8 pacientes mejoría de la fracción grasa en la mayoría de los pacientes a 36 meses de seguimiento.

Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH)

El TCPH alogénico puede reconstruir el sistema monocito macrófago del donante con la posibilidad de secretar enzimas lisosomales normales.

El procedimiento está relacionado con riesgos significativos asociados al régimen preparativo y a la enfermedad injerto vs huésped (EICH).

La baja morbilidad y los resultados obtenidos con la TRE han desplazado al TCPH del tratamiento de la EG tipo 1.

La EG tipo 3 tiene indicación experimental de TCPH en los pacientes sin deterioro neurológico severo que presentan progresión de la enfermedad aún con TRE.

Selección del donante:

HLA compatible relacionado (previo dosaje enzimático del dador) o donante histocompatible no relacionado. Se ha utilizado como fuente de células progenitoras: médula ósea, cordón umbilical y sangre periférica^{108,109, 110, 112}.

Tabla 21: medicaciones aprobadas y en investigación disponibles para el tratamiento de la EG

Nombre	Manufacturación	Fuente	Mecanismo de acción y propiedades		Dosis y vía de administración
Imiglucerasa (Cerezyme®)	Genzyme/Sanofi	Enzima recombinante de células de ovario chino	Terapia enzimática blanco para los macrófagos (unión a receptores de residuos de manosa modificados)		30 – 60 U/kg/dosis vía EV en 90 min cada 2 semanas FA = 200 – 400 U
Velaglucerasa (VPRIV®)	Shire HGT	Enzima humana de células de fibrosarcoma		> residuos manosa expuestos	30 – 60 U/kg/dosis vía EV cada 2 semanas FA = 200 – 400 U
Taliglucerasa (Uplyso®)	Protalix/Pfizer	Enzima de células transgénicas de zanahoria	TE (> residuos manosa expuestos naturalmente)	Mayor producción a gran escala	30 – 60 U/kg/dosis vía EV en 1-2 hs cada 2 semanas FA = 200 U
Miglustat (Zavesca®)	Actelion Corp	Síntesis química	Inhibidor de la UDP - glicosilceramida sintetasa (inhibidor de la síntesis de sustrato AKA)		Cápsulas 100 mg
Genz 112638 Eliglustat	Genzyme/Sanofi	Síntesis química	Inhibidor de la glicosilceramida sintetasa		50 – 150 mg/dosi cada 12 horas Cápsulas 50 – 100 – 150 mg

Tabla 22: medicaciones aprobadas y en investigación disponibles para el tratamiento de la EG continuación

Nombre	Experiencia con pacientes	Efecto sobre órganos blanco	Fecha aprobación FDA / EMA	Efectos adversos
Imiglucerasa (Cerezyme®)	6.000 pacientes	Visceral (bazo, hígado, MO, hematopoyesis) y enfermedad ósea. No cruza BHE	FDA 1994	Reacciones en las infusiones 15% de anticuerpos no neutralizantes
Velaglucerasa (VPRIV®)	Estudios clínicos: 100 pacientes aproximadamente. Experiencia pos comercialización	No cruza BHE	FDA 2010 EMA 2010	Reacciones alérgicas Cefalea, artralgias, etc 3-6% de anticuerpos no neutralizantes
Taliglucerasa (Uplyso®)	Estudios clínicos Experiencia pos comercialización	Visceral (bazo, hígado), MO y hematológico 8 pacientes del estudio de extensión. No cruza BHE	FDA 2012 (> 18 a)	6% reacción en la infusión 6% Anticuerpos no neutralizantes Cefalea, dolor abdominal

Miglustat (Zavesca®)	80 pacientes aprox en estudios clínicos	Visceral (especialmente hígado, bazo hematológico). Óseo? Potencial sobre CNS (pasa la BHE)	EMA 2002 FDA 2003	Diarrea 100% Dolor abdominal 67% Temblor, Parestesias
Genz 112638 Eliglustat	Fase II y Fase III (> 200 pacientes)	Visceral (hígado, bazo), MO, hematológico y estudios de fase 2 con promisorios resultados en la densidad mineral cortical. No logra niveles adecuados en CNS	(> 18 años con estabilidad)	En estudio

Esplenectomía en pacientes con EG tipo 1

La esplenomegalia causada por la acumulación de glucocerebrósido en los macrófagos del sistema reticuloendotelial puede tener características de severidad.

La alternativa terapéutica previa a la TRE ha sido la esplenectomía, actualmente considerada una *práctica de excepción* para pacientes que presentan severa plaquetopenia sintomática o clínica de compresión abdominal (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.

Se ha relacionado esta práctica con hipertensión pulmonar, hipertensión portal y hepatomegalia. Existe experiencia con la esplenectomía quirúrgica parcial o por embolización¹¹³ 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 TCPH. Esta práctica disminuye el requerimiento transfusional post-trasplante y el período de neutropenia.

La estrategia de TCPH sin esplenectomía después de un período de TRE ha sido aplicada en pacientes con EG neuronopática con resultados favorables

Por lo tanto, la esplenectomía debería realizarse sólo en circunstancias que no pueda resolver el tratamiento de reemplazo y comprometan la vida del paciente

En conclusión, la TRE con Imiglucerasa recombinante, con más de 16 años de experiencia, es la terapia de oro y de referencia para la EG. La reciben más de 6000 pacientes de todo el mundo logrando un buen control de la signo-sintomatología, un buen perfil de eficacia y un excelente manejo óseo. Presenta pocos efectos adversos siendo el tratamien-

to de elección para la población severa (pediátrica) y adulta. En los últimos años varias nuevas terapias están aprobadas como las TRE de uso EV: Velaglucerasa Alfa y Taliglucerasa o como terapias orales con mecanismos de inhibición de sustrato: Miglustat. Otra terapia de reducción de sustrato está en vías de investigación: Eliglustat. Es de esperar, que la terapia oral mejore la calidad de vida y la adherencia al tratamiento de los pacientes con EG.

Otros tratamientos: Opinión de expertos

- La TRE, es la terapia de oro y de referencia para la EG.
- La TRE con Imiglucerasa recombinante, con más de 19 años en el mercado, es la TRE con más experiencia para la EG. Aprobada por FDA en mayo de 1994, por la EMEA en noviembre del 1997 y en Argentina desde julio del 2006. Actualmente está autorizada en más de 60 países. La reciben más de 6000 pacientes de todo el mundo logrando un buen control con adecuado perfil de eficacia y seguridad incluido un excelente manejo óseo. Tiene pocos efectos adversos.
- La TRE con Velaglucerasa Alfa es también de uso EV. Aprobada por la FDA en febrero del 2010. Tiene una reciente experiencia clínica en (fase 3: total 100 pacientes) logrando un buen control de la signo-sintomatología con un buen perfil de eficacia y seguridad. Tiene, en relación a la Imiglucerasa un menor % de anticuerpos (1-3% vs 15%). Son necesarias evidencias a largo plazo en cuanto al tratamiento de las manifestaciones óseas y embarazo.
- La Taliglucerasa es la TRE de uso EV recientemente aprobada. En los estudios clínicos de investigación demostró un buen control de las

distintas MT. Son necesarias evidencias a largo plazo en cuanto al tratamiento de las manifestaciones óseas y embarazo.

- El Miglustat es la primera molécula oral para la EG. Actúa por inhibición del sustrato inhibiendo la glucosilceramida sintetasa. Aprobada por EMEA 2002 y FDA 2003 no está recomendado en niños (< de 18 años) o en pacientes mayores (> 70 años para EMEA, > 65 años para FDA). Presenta como desventaja la alta frecuencia de complicaciones gastrointestinales, diarrea y pérdida de peso durante el primer año. Tiene indicaciones limitadas para adultos Gaucher tipo 1 con clínica leve a moderada que no pueden recibir TRE.
- Los resultados obtenidos con la TRE han desplazado al TCPH del tratamiento de la EG tipo 1
- En la actualidad la **esplenectomía** no tiene indicaciones ya que aumenta la posibilidad de compromiso óseo y pulmonar. Las indicaciones son sólo en circunstancias que no pueda resolver la TRE y esté comprometida la vida del paciente.
- El Eliglustat (Genz- 112638) es una nueva molécula oral en fase de investigación y por lo tanto, no disponible para su utilización. Actúa por inhibición del sustrato inhibiendo la glucosilceramida sintetasa. Actualmente está en Fase III, presentando buenos resultados con un buen perfil de seguridad.
- En el futuro, con el desarrollo de las nuevas terapias orales mejorarán, seguramente, la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes.

Consecuencias de la suspensión de la TRE

Tras 19 años de experiencia, podemos concluir que la Imiglucerasa es segura y efectiva. 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 adultos¹¹⁴. 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 y a nivel óseo con afección severa, irreversible, en el 90%, y detención del crecimiento, en la evaluación de 5 pacientes pediátricos, con un periodo de seguimiento de 15 a 36 meses posterior a la suspensión de la TRE⁸² Otro informe reciente en el cual se utilizó cuestionarios de evaluación clínica para afección física y mental (SF-36 PCS y MCS), evidencia un deterioro significativo en las puntuaciones en pacientes con suspensión del tratamiento mayor a 3 meses, dentro de un periodo 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, cuyo incremento plasmático, está directamente relacionado con el depósito aumentado de glucosilceramida en macrófagos y su asociación directa con el desarrollo de lesiones en diversos órganos y sistemas.

Consecuencias de la suspensión de la TRE

Opinión de expertos

- La TRE es de por vida. Suspensiones prolongadas del tratamiento producen el regreso del signo-sintomatología y especialmente en pacientes pediátricos, la posibilidad de compromiso óseo irreversible.

En conclusión, no está recomendada la suspensión de la TRE especialmente en niños con EG tipo 1.

Reacciones adversas a la TRE

Las reacciones adversas graves con Imiglucerasa son poco frecuentes. Las reacciones agudas de hipersensibilidad son extremadamente raras: 5% de los pacientes han experimentado síntomas tales con prurito, erupción cutánea, y ocasionalmente, laringoespasmo. Las reacciones ceden con la suspensión de la infusión y la administración de antihistamínicos y/o corticoides.

Las reacciones posteriores pueden evitarse disminuyendo el ritmo de la infusión a 10 U/minuto. Muchas veces la infusión puede acelerarse luego de los primeros 30 minutos iniciales.

Las reacciones descriptas son frecuentes durante el primer año de tratamiento, por lo que se sugiere que las mismas sean supervisadas por el médico tratante al menos durante los primeros 12 meses¹¹⁵.

El 15% de los pacientes desarrollan anticuerpos del tipo IgG (3-12 meses del comienzo de la TRE). Sin embargo, los anticuerpos no son neutralizantes, no alteran la eficacia farmacológica de la droga y por lo tanto no tiene importancia clínica.

Enfermedad de Gaucher y embarazo

Existen numerosos análisis y resúmenes en la literatura en relación a la EG y el embarazo^{116, 117}. La recomendación médica sobre el manejo del embarazo ha evolucionado desde evitarlo con la posibilidad del aborto terapéutico¹⁰⁹ hasta tomar conciencia de una enfermedad preexistente con el consecuente manejo y monitoreo de las posibles complicaciones^{118, 119, 120}.

Actualmente hay distintos puntos claves en el manejo del embarazo en pacientes con EG:

1. El **“screening” pre-natal** es muy controvertido. Distintos grupos lo postulan para población con riesgo incrementado. Lo controvertido se explica por la falta de correlación fenotipo/genotipo y lo heterogéneo de la enfermedad.
2. Es muy importante el **consejo genético** de las familias con EG y en el caso de embarazo de riesgo dar información de las opciones de diagnósticos prenatales¹²¹. Los centros que están a favor del screening opinan que el mayor beneficio consiste en que las parejas adquieren conocimiento y control. El **“screening”** de portadores resulta positivo sólo si va acompañado de consejo genético y médico^{122, 123, 124}.
3. La EG influye en el curso del embarazo por los siguientes motivos:
 - La anemia, la trombocitopenia, la hepatoesplenomegalia y el compromiso óseo pueden complicar la evolución del embarazo.
 - 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^{125, 126}. Los estudios recomendados en esta situación son: Hemograma con recuento de plaquetas, Factores de coagulación, Fibrinógeno, dímeros D, Agregación plaquetaria, VWF.

4. **El embarazo influye en el curso de la EG:** El 31% de las pacientes, experimenta un agravamiento de los síntomas de EG durante el curso del mismo^{127, 128, 129}. 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.
5. Es necesario tomar precauciones **sobre el manejo anestésico** durante el embarazo¹³⁰:
Depende de las manifestaciones clínicas de la enfermedad:
 - Especial atención a parámetros hematológicos (si son normales, se puede hacer anestesia regional)
 - Enfermedad esquelética
 - Enfermedad pulmonar (descartar Hipertensión pulmonar)
6. **TRE durante el embarazo:** la imiglucerasa entra dentro de la categoría C como droga administrada durante el embarazo. Sin embargo hay numerosas referencias en la literatura del uso de alglucerasa o imiglucerasa durante el embarazo. La TRE logra una mejoría en el volumen hepatoesplénico, disminución del dolor óseo, mejoría de la anemia y trombocitopenia y una mejoría del estado general. Distintos autores concluyen que la TRE debe ser continuada en mujeres jóvenes con EG, con antecedentes de abortos recurrentes u otros eventos adversos relacionados al embarazo o el parto. No hay evidencia de efectos teratogénicos aún en el primer trimestre^{131, 132, 133, 134, 135, 136}.
La TRE reduce las complicaciones, especialmente el sangrado en el puerperio, logrando una norma-

lización 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 imiglucerasa puede significar la exacerbación del compromiso óseo.

7. **Lactancia:** la administración de imiglucerasa durante la lactancia debe hacerse con precaución. Los estudios clínicos no han establecido si la alglucerasa o la imiglucerasa se excretan a través de la leche materna en humanos. Estudios más recientes demostraron:

- La leche materna no es perjudicial para el recién nacido. El desarrollo normal de niños que recibieron leche materna durante el tratamiento con alglucerasa o imiglucerasa ha sido reportado.
- Sin embargo, hay preocupación por las madres en las cuales la lactancia significa un aumento de las demandas fisiológicas con una pérdida de un 3-7% de la densidad ósea durante la lactancia

EG y embarazo: opinión de expertos

- Hay numerosas referencias en la literatura del uso de imiglucerasa durante el embarazo
- La TRE con Imiglucerasa logra una mejoría en el volumen hepatoesplénico, disminución del dolor óseo, mejoría de la anemia y trombocitopenia y una mejoría del estado general.
- Distintos autores concluyen que la TRE debe ser continuada en mujeres jóvenes con EG, con antecedentes de abortos recurrentes u otros eventos adversos relacionados al embarazo o el parto. 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 imiglucerasa puede significar la exacerbación del compromiso óseo.

EG y parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno cerebral que afecta a 3.000.000 a 4.000.000 de personas en USA. Por año se diagnostican 60.000 casos, afectando ambos sexos, usualmente en mayores de 65 años. Su incidencia en mayores de 60 años es del 1 a 2 %, aumentando con la edad. Es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente.

Hay en la literatura distintas referencias de asociación de parkinsonismo en pacientes con EG tipo 1^{137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146}.

La ocurrencia simultánea de EG y EP se caracteriza por un parkinsonismo atípico, de presentación entre la cuarta y sexta década de la vida. Distintos autores comunicaron la presencia de un síndrome parkinsoniano en pacientes con EG Tipo 1, caracterizado por comienzo precoz y resistencia a las terapias estándar.

Posibles mecanismos

para la asociación de la EG y el Parkinson:

La alfa sinucleína es una proteína que actúa en las sinapsis neuronales. Los pacientes con EP tienen niveles elevados en el cerebro, a medida que la proteína se agrupa o se agrega, causa la muerte de las neuronas productoras de dopamina. Como consecuencia se destruyen los nervios y músculos que controlan el movimiento y la coordinación.

Las mutaciones en la glucocerebrosidasa pueden causar disfunción lisosomal o interferir con el receptor que une a la alfa sinucleína a la membrana, resultando en toxicidad celular.

Cambios en la estructura lipídica de la membrana debido a la acumulación de los sustratos glucocerebrosidasa y glucoesfingosina pueden facilitar la agregación y citotoxicidad de la sinucleína. El mecanismo patogénico que conduce al Parkinson en los portadores de alelos mutantes de GBA podría estar relacionado con el defectuoso procesamiento de proteínas tóxicas, agravada por la disminución de la actividad de la glucocerebrosidasa y acumulación de cerebrósido.

Como conclusión la presencia de mutaciones en el GBA está asociada a mayor incidencia de EP que en los pacientes con EG tiene características especiales: se presenta a menor edad, rápidamente evolutiva y refractaria a los tratamientos antiparkinsonianos.

EG y patologías oncológicas

Se reconoce, desde hace algunos años, la posible asociación de algunos tipos de cáncer en pacientes con EG, siendo el Mieloma múltiple (MM) el más común. Las siguientes neoplasias fueron reportadas asociadas a la EG: ^{147, 148, 149, 150, 151, 152}

- 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 en los pacientes con EG. Se sabe que el atesoramiento *per se* causa estimulación crónica del sistema inmune por la acumulación de cerebrósidos. 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 hipergammaglobulinemia 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 1 q21-23 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.

Otras explicaciones fisiopatológicas dan valor a los altos niveles de ferritina liberados por las células de Gaucher han sido implicados en la reducción de la función de las células T y en la liberación de inmunoglobulina M por las células B. La acumulación de glucosilceramida en el contexto de la activación de macrófagos y la secreción de citoquinas pueden llevar a la expansión clonal B. El aumento de IL-6, IL-8 e IL-10 ha sido demostrado en pacientes con EG.

Gammapatías y Mieloma

Se ha observado que algunos pacientes cursan con hipergamaglobulinemia y gamopatías de significancia indeterminada (MGUS), la cual es considerada una alteración premaligna para el MM, con una prevalencia en pacientes con EG entre el 2.2-25%. Es conocida la relación de las gammapatías monoclonales con el mieloma.

En el caso de la EG la TRE reduce las gammapa-

tías policlonales pero no modifican la evolución de las gamapatias monoclonales^{153, 154, 155, 156}.

Algunas manifestaciones de la EG son comunes a las del MM, tales como citopenias, amiloidosis, destrucción ósea y osteoporosis difusa, así como macrófagos cargados de lípidos, por lo que siempre se debe realizar diagnóstico diferencial con esta patología mediante inmunoelectroforesis en suero al momento del diagnóstico y antes del inicio de la TRE con seguimiento cada dos años (cada año en mayores de 50 años). En casos de sospecha de malignidad, el análisis citogenético (cariotipo) en aspirado de médula ósea (AMO) en busca de anomalías cromosómicas consistentes con MM deberá realizarse; sin embargo, la estrategia diagnóstica preferida es inmunofenotipificación de células plasmáticas malignas por citometría de flujo. En el Registro se encuentran incluidos a abril del 2010 5828 pacientes provenientes de más de 56 países. Más del 90 % presentan el tipo 1 de la enfermedad. El número de casos de cáncer esperado en el Registro fue estimado en base a la probabilidad acumulativa de desarrollar cáncer de acuerdo a la edad y fue calculada en base a los registros del SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*), usando DevCAN (*Probability of Developing or Dying of Cancer*). La población del Registro es joven, con pocos casos mayores de 60 años, edades en las que aumenta la incidencia de cáncer en la población general. Se encontraron 10 pacientes con MM, lo que representó un riesgo relativo de 5,9. Para todas las otras neoplasias no se encontró elevación del riesgo (0,79).

EG y EP; EG y cáncer: opinión de expertos

- La presencia de mutaciones en el GBA está asociada a mayor incidencia de EP que en los pacientes con EG tiene características especiales: se presenta a menor edad, rápidamente evolutiva y refractaria a los tratamientos anti-parkinsonianos.
- 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 gammapatías policlonales pero no modifican la evolución de las gamapatias monoclonales.
- La incidencia de tumores sólidos y neoplasias hematológicas no está aumentada en los pa-

cientes con EG, seguidos hasta una edad media, excepto el MM.

- 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.

Guía clínica para el diagnóstico y recomendaciones de tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Gaucher Tipo 2 y 3 (Neuronopática)

La EG neuronopática se define como la presencia de alteraciones neurológicas en un paciente con enfermedad bioquímicamente demostrada, para las cuales no se puede demostrar una explicación distinta a la EG¹⁵⁷.

Los tipos 2 y 3 corresponden a las formas neuronopáticas de la EG, representan menos del 10% de los casos clínicos de la EG. La incidencia estimada es < 1 en 100.000 habitantes.

La principal causa de la afección neurológica se ha tratado de explicar por dos mecanismos:

- 1) La formación de un agente citotóxico glucosilfosfingocina en el cerebro
- 2) La acumulación perivascular de las células de Gaucher alrededor de los pequeños vasos sanguíneos cerebrales

La EG neuronopática no tratada tiende a ser progresiva teniendo una velocidad de progresión variable, difícil de predecir, pero aun en grupos genéticamente homogéneos, varía considerablemente entre pacientes y paciente.

La EG neuronopática aguda (tipo 2) o forma aguda: es la variante clínica más infrecuente, se presenta en 1: 500 000 habitantes siendo de aparición temprana (≤ 1 año de edad) en el 95% de los casos, con una media de 3,5 meses. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes son: la afectación bulbar progresiva, estridor, dificultad para deglutir y estrabismo. Los niños presentan con frecuencia episodios de apnea debido a espasmos laríngeos. Se reportan también dismotilidad esofágica que se relaciona con la desnutrición y caquexia que sufren estos pacientes. Con frecuencia presentan compromiso piramidal con opistótonos, retroflexión cefálica,

espasticidad y trismus facial. En algunos pacientes la hiperextensión del cuello inicialmente es intermitente y finalmente termina en un opistótono definitivo. En más del 80% de los pacientes presentan retraso del crecimiento con un peso bajo para la edad e incluso caquexia. Las crisis convulsivas son una manifestación frecuente y el paciente evoluciona a la cuadriplejía espástica. El tipo 2 de EG puede presentarse de comienzo neonatal teniendo una evolución rápidamente mortal, que se presenta desde el nacimiento con ictiosis cutánea e hidrops fetal.

Las manifestaciones neurológicas pueden aparecer en el curso de la enfermedad progresivamente, o todas simultáneamente lo que empeora el pronóstico

Se reconocen dos subgrupos: **Figura 2**

- A: Cursa con leve o nulo compromiso del tracto piramidal, irritabilidad y alteraciones cognoscitivas leves.
- B: Cursa con marcada evidencia de afección del tracto piramidal, irritabilidad y evidentes alteraciones cognoscitivas, que es un signo de mal pronóstico. Los pacientes fallecen entre los 2 y los 5 años de edad.

La EG neuronopática crónica (tipo 3) o forma subaguda: tiene una incidencia estimada de 1:200 000 habitantes, se caracteriza por comenzar en la infancia, en la niñez o en el adulto joven. Incluye todos los pacientes con la EG y alteraciones neurológicas que no son incluidos en la forma aguda, con un espectro clínico muy heterogéneo.

Puede cursar o no con hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y alteraciones esqueléticas. Los pacientes presentan parálisis supranuclear, apraxia oculomotora, crisis convulsivas mioclónicas, así como retraso del crecimiento y pobre ganancia de peso. Cursan, también, con infiltrados pulmonares e hipertensión pulmonar, cirrosis hepática y varices esofágicas. Sin tratamiento, mueren por las complicaciones hepáticas, pulmonares o con epilepsia mioclónica progresiva y demencia

Algunos autores reconocen dos subgrupos en la forma neuronopática crónica, basados en la edad de presentación de las alteraciones neurológicas:

- 1) En el primer subgrupo, la aparición de las manifestaciones neurológicas son tempranas con

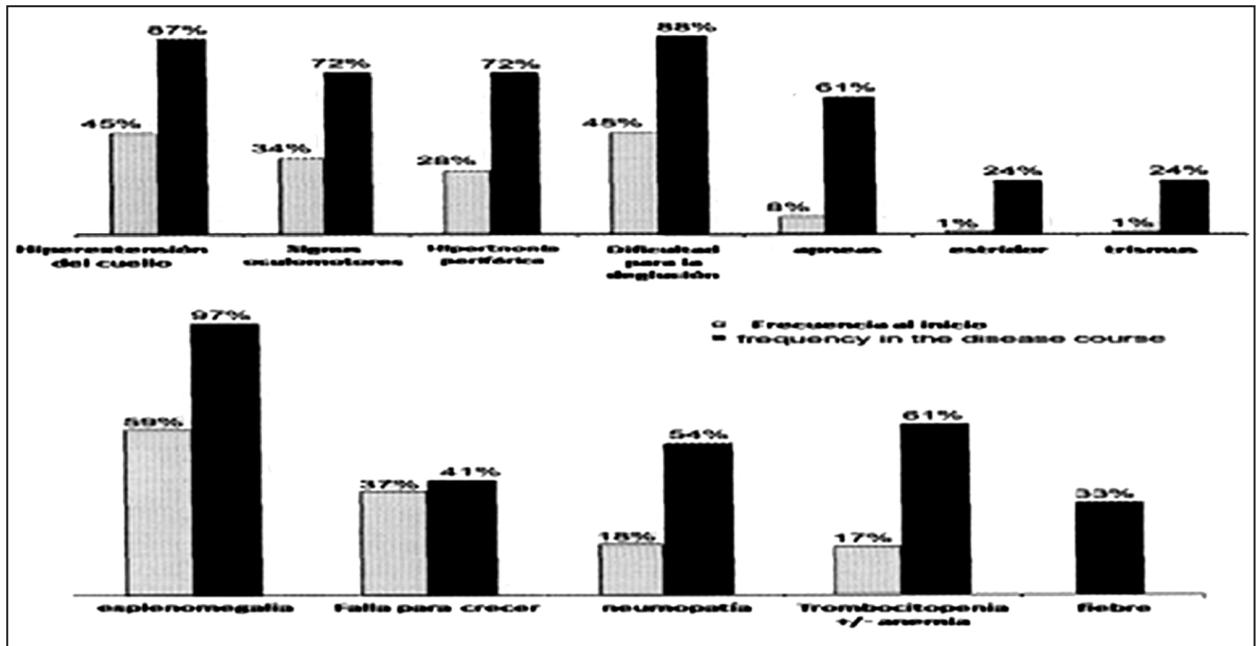


Figura 2: frecuencia de los signos neurológicos en pacientes con EG tipo 2.

apraxia oculomotora y crisis convulsivas e importante involucro visceral y esquelético, déficit cognoscitivo, retraso en el desarrollo y riesgo de muerte en la infancia.

2) Otro grupo de pacientes cursa con crisis convulsivas mioclónicas, con un compromiso neurológico de instalación lento, con un inicio en la infancia tardía o adulto joven.

En algunos pacientes el diagnóstico de EG se hizo en la infancia y desarrollaron las alteraciones neurológicas en la edad adulta. En los adultos también se observó retraso mental y alteraciones del lenguaje, así como depresión clínica. Casi todos los pacientes presentaron crisis convulsivas generalizadas además de las mioclonías. Una característica presente en todos los pacientes fue la alteración de los movimientos horizontales de los ojos. Las IRM fueron normales, excepto en 2 pacientes adultos y un niño que mostraron atrofia cerebral. Las mioclonías no mejoraron con la terapia de reemplazo enzimático

La EG tipo 3 se divide en tres subtipos:

1) El tipo 3A corresponde al fenotipo observado en la forma norbottnianna, llamada así por donde ha sido más descrita, la provincia de Norrbotten, al norte de Suecia.

2) El tipo 3B comienza en la primera infancia, con manifestaciones viscerales predominantes y rápidamente progresivas, con muerte debida a las complicaciones de la hipertensión portal o pulmonar. El ataque neurológico se limita esencialmente a una parálisis supranuclear horizontal.

3) El tipo 3C, de descripción más reciente, se caracteriza por la existencia de una parálisis oculomotora aislada, de presentación precoz y con pocas manifestaciones viscerales. En esta misma se han reportado valvulopatías, mitral y/o aórtica, sobre todo en pacientes con mutación homocigota, D409H la más frecuente para este subtipo.

Los pacientes con EG tipo 3 pueden presentar demencia lenta y progresiva, que progresa más rápidamente si el paciente está esplenectomizado.

Los genotipos identificados para la EG tipo 3, son la forma homocigota para D409H/D409H, G46E/N188S, N188S/desconocido, F231I/F231I y L444P/L444P, además de heterocigotos para L444P, F231I y D409H.

Diagnóstico de Tip 2 y 3

La sospecha clínica se basa en la presencia de astenia, retraso en el crecimiento, retraso de la maduración sexual, palidez, petequias, equimo-

sis, hemorragias espontáneas, hepato-esplenomegalia, distensión abdominal, alteraciones esqueléticas y alteraciones cutáneas. Puede existir presencia aislada o combinada de estos signos y síntomas, así como de las alteraciones del SNC, como las alteraciones de los movimientos sacádicos, estrabismo, ataxia, trismus, epilepsia mioclónica y deterioro intelectual.

Los **exámenes de laboratorio** que deben realizarse son: hemograma ya que la anemia y la trombocitopenia son los hallazgos más frecuentes; además, la fosfatasa ácida tartrato resistente esta elevada al igual que el dosaje de quitotriosidasa. En el aspirado medular se detectan células de Gaucher.

La **confirmación diagnóstica** se basa en la comprobación de actividad de β -glucocerebrosidasa disminuida en leucocitos, fibroblastos u otras células nucleadas del paciente.

Evaluación inicial del paciente

- Valoración por neurología pediátrica: inicial y cada tres meses durante el primer año y después cada 6 meses, con exploración neurológica completa.
- Valoración por oftalmólogo: medición de los movimientos oculares cada seis meses, con oftalmoscopia directa cada 12 meses
- Medición de la audición periférica cada 12 meses
- Resonancia magnética o TAC inicial
- Neurofisiología: EEG y potenciales evocados del tallo cerebral cada 12 meses
- Evaluación del coeficiente intelectual
- Definición individual del riesgo: una vez establecidos los objetivos terapéuticos, los pacientes deben definirse en cuanto al grado de riesgo que tienen de evolucionar mal y seleccionar el tratamiento inicial inmediato y dosis adecuadas al riesgo evaluado.

Todos los niños con síntomas neurológicos secundarios a la EG son considerados de alto riesgo para la evolución clínica debiendo recibir TRE todos los pacientes con EG, confirmada.

Niños con riesgo de sufrir la forma crónica neuronopática:

- 1) Niños con diagnóstico de EG que son hermanos de niños con la tipo 3 comprobada.
- 2) Niños con genotipos de "riesgo": L444P/L444P, D409H/D409H, L444P/D409H, etc.

El tratamiento de las formas neurológicas de EG es con Imiglucerasa a una dosis de 120 U/Kg cada 2 semanas, por el resto de su vida. La TRE en la forma neuronopática revierte las manifestaciones tisulares fuera del SNC. La imiglucerasa administrada por vía i.v no atraviesa la barrera hematoencefálica.

En la forma clínica tipo 3 hay algunos reportes de TMO alogénicos relacionados antes de que se produzca el daño neurológico

Guía clínica para el diagnóstico y recomendaciones de tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Gaucher Tipo 2 y 3 (Neuronopática) Opinión de expertos

- Los tipos 2 y 3 de EG corresponden a las formas neuronopáticas. Representan menos del 10% de los casos clínicos. La incidencia estimada es < 1 en 100.000 habitantes.
- La EG neuronopática aguda (tipo 2) o forma aguda: es la variante clínica más infrecuente, se presenta en 1: 500 000 habitantes siendo de aparición temprana (\leq 1 año de edad) en el 95% de los casos, con una media de 3,5 meses
- Las manifestaciones neurológicas más frecuentes son: la afectación bulbar progresiva, estridor, dificultad para deglutir y estrabismo. Los pacientes fallecen temprano (x 2 años)
- La EG neuronopática crónica (tipo 3) o forma subaguda: tiene una incidencia estimada de 1:200 000 habitantes, se caracteriza por iniciarse en la infancia, en la niñez o en el adulto joven. Incluye todos los pacientes con la EG y alteraciones neurológicas que no son incluidos en la forma aguda, con un espectro clínico muy heterogéneo.
- Puede cursar o no con hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y alteraciones esqueléticas. Los pacientes presentan parálisis supranuclear, apraxia oculomotora, crisis

convulsivas mioclónicas, así como retraso del crecimiento y pobre ganancia de peso. Los pacientes viven hasta la 2 o 3 década de la vida.

- El tratamiento de las formas neurológicas es difícil. Se recomienda Imiglucerasa recombinante a una dosis de 120 U/Kg cada 2 semanas, por el resto de su vida. La TRE en la forma neuronopática revierte las manifestaciones tisulares fuera del SNC. La imiglucerasa administrada por vía i.v no atraviesa la barrera hematoencefálica.
- En la forma clínica tipo 3 hay algunos reportes de TMO alogénicos relacionados antes de que se produzca el daño neurológico

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, Ragavan 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* 39 :134, 1996
13. Stone DL, Carey WF, Christodoulou J, Sillence 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* 54: 261-263, 2000.
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. No abstract available
21. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Harris CM, Kaplan P, Mengel E, Pocovi M, Vellodi 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, Tylki-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 y 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, Vellodi A, vom Dahl S, Wappner RS, Zimran A; International Collaborative Gaucher Group (ICGG)
40. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol*. 2004 Oct;41(4 Suppl 5):15-22
41. 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

42. 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
43. 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
44. Beutler E, Gelbart T, Scott CR. Hematologically important mutations: Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2005; 35(3): 355-64.
45. 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
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 Inherit Metab Dis* 2008; 31:738-44.
49. Torralba MA, Pérez-Calvo JI. Phenotypic heterogeneity of N370S homozygotes with type I Gaucher disease. *J Inherit 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, Vellodi 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. Brady RO. The sphingolipidoses. *N Engl J Med*. 1966 Aug 11;275(6):312-8
53. Brady RO, Pentchev PG, Gal AE, Hibbert SR, Dekaban AS. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease. *N Engl J Med*. 1974 Nov 7;291(19):989-93
54. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralto 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.
55. Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Mar; 87(5):1913-6.
56. Cabrera-Salazar MA, O'Rourke E, Henderson N, Wessel H, Barranger JA. Correlation of surrogate markers of Gaucher disease. Implications for long-term follow up of enzyme replacement therapy. *Clin Chim Acta*. 2004 Jun;344(1-2):101-7
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, Vellodi A, vom Dahl S, Wappner RS, Zimran A; International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol*. 2004 Oct;41(4 Suppl 5):15-22

59. Gillis S, Hyam E, Abrahamov A, Elstein D, Zimran A Platelet function abnormalities in Gaucher disease patients. *Am J Hematol* 61:103-106 (1999).
60. Mireille Rosenberg, Wytse Kingma, Mary Anne Fitzpatrick, and Susan M. Richards Immun-surveillance of Alglucerase Enzyme Therapy for Gaucher Patients: Induction of Humoral Tolerance in Seroconverted Patients After Repeat Administration *Blood*, Vol. 93 No. 6 (March 15), 1999: pp. 2081-2088
61. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, Erikson A, Giraldo P, Goldblatt J, Hollak C, Ida H, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores GM, Pires R, Prakash-Cheng A, Rosenbloom BE, Scott CR, Sobreira E, Tylki-Szymanska A, Vellodi A, vom Dahl S, Wappner RS, Zimran A; International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol*. 2004 Oct;41(4 Suppl 5):15-22
62. 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.
63. Rademakers RP. Radiologic evaluation of Gaucher's bone disease. *Seminars in Hematology* 1995; 32 (3) Suppl 1:14-19
64. Rodrigue SW, Rosenthal DI, Barton NW, et al. Risk factors for osteonecrosis in patients with type I Gaucher's disease. 1999 *Clin Orthop* 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's 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. 2002 Jan-Feb; 28 (1): 13-20. *Blood Cells Mol Dis*.
71. Ahoroni D, Krausz Y, Elstein D, et al. Tc 99 sestamibi bone marrow scintigraphy in Gaucher's disease. 2002 Jul; 27 (7): 503-9. *Clin Nucl Med*.
72. Stowens DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ, Barranger JA. Skeletal complications of Gaucher disease. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64:310-322.
73. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *BJM* 2002; 75 (suppl 1):A2-A12.
74. Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in type I Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1801-1807.
75. Leib ES, Lewiecki M, Binkley N and Hamdy R: Official. Positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Dens* 7:1-5, 2004
76. 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.

77. 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.
78. Mastaglia S y Oliveri B. Manifestaciones esqueléticas de la enfermedad de Gaucher tipo I. *Actualiz Osteol* 2008; 4(1): 7-13
79. 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
80. 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
81. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Harris CM, Kaplan P, Mengel E, Pocovi M, Vellodi A. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr*. 2004 Feb; 163(2):58-66.
82. 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.
83. 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
84. 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.
85. Pastores G.M. Effect of Miglustat on bone disease: a pooled analysis of three multinational, open-label studies. *Clinical Therapeutics/vol29, Number 8, 2007*.
86. Ficicioglu Can. Review of Miglustat for clinical management in Gaucher disease type I. *Therapeutics and clinical Risk Management* 2008;4(2) 425-431.
87. Weinreb Neal J. Guidance on the use of Miglustat for treating patients with type I Gaucher Disease. *American Journal of Hematology* (2005).80:223-229.
88. 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.
89. Pastores G.M. Effect of Miglustat on bone disease: a pooled analysis of three multinational, open-label studies. *Clinical Therapeutics/vol29, Number 8, 2007*.
90. Gilardo P. Real-world clinical experience with long-term Miglustat maintenance therapy in type I Gaucher disease: the ZAGAL project. *Haematologica* 2009; 94(12).
91. European Public Assessment Report (EPAR). Zavesca (Miglustat). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2002. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/zavesca/zavesca.htm>
92. S.FDA Medical Review. Http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-348_Zavesca.htm
93. Elstein D, Altoon D, Droitt A et al. Oral maintenance clinical trial miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. *Blood Journal* 2007; 110. Num 7: 2296-2300
94. Pastores G, Giraldo P, Cherin P et al. Goal oriented therapy with miglustat in Gaucher disease. *Current Medical Research and Opinions*. 2009, 25: 23-37.

95. Cox et al. Evaluation of miglustat as maintenance after ERT in adults with stable type 1 GD: prospective, open label non-inferiority study. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):102
96. Lukina E, Watman N, Arreguin E, Banikazemi M, Dragosky M, Iastrebnik 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.
97. Szer J. The substrate is down: is the IV out?. *Blood* 2010; 116:860
98. Elstein D, Cohn GM, Wang N, Djordjevic M, Brutaru C, Zimran A. Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease *Blood Cells Mol Dis.* 2010 Aug 18
99. Xu YH, Sun Y, Barnes S, Grabowski GA Comparative therapeutic effects of velaglucerase alfa and imiglucerase in a Gaucher disease mouse model. *PLoS One.* 2010 May 20;5(5):e10750.
100. Zimran A, Altarescu G, Philips M, Attias D, Jmoudiak M, Deeb M, Wang N, Bhirangi K, Cohn GM, Elstein D. Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood.* 2010 Jun 10; 115(23):4651-6. Epub 2010 Mar 18.
101. 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
102. 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(23): 4651-4656
103. Mehta A, Ben Dridi MF, Gonzalez DE, et al. A multicenter, randomized, double-blind, head-to-head, phase III study of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase 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.
104. Tukia et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with GD. *Am J Hematol* 2013; 88:179-84
105. Zimran et al. Safety and efficacy of Velaglucerase alfa in GD type 1 patients previously treated with imiglucerase. *Am j Hematol.* 2013.
106. Pastores et al. Plant cell expressed recombinant glucocerebrosidase-taliglucerase alfa- as therapy for gaucher disease in patients previously treated with Imiglucerase. *Mol Genet Metab* (2012) volume 105 issue 2
107. Van Dussen et al. Taliglucerase alfa leads to favorable bone marrow response in patients with type 1 Gaucher disease. *Blood cell mol dis* (2013); 50:206-11
108. Prasad VK .Emerging trends in transplantation of inherited metabolic diseases. *Bone Marrow Transplantation* (2008)41, 99-108.
109. Peters C and Steward CG. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplantation* (2003)31,229-239.
110. Ringdén O. Ten years of experience of bone marrow transplantation for Gaucher disease. *Transplantation.* 1995; 59:864-870.
111. Vellodi A. Lysosomal storage disorders. *British Journal of Haematology,* (2004)128,413-431.
112. Chen Rong-Long. Matched unrelated bone marrow transplantation without splenectomy for a child with Gaucher disease caused by homozygosity of the L444P mutation, who also suffered from schizencephaly. *J Pediatr Hematol oncol.* Vol 29, number 1, january 2007.

113. Pena A. Partial splenic embolization in a child with Gaucher disease, massive splenomegaly and severe thrombocytopenia. *Pediatr Radiol*(2009)39:1006-1009.
114. Cox TM, Aerts JM. Management of non-neuropathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inher Metab Dis* (2008) Jun; 31(3):319-36.
115. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Withdrawal of enzyme replacement therapy in Gaucher disease. *Br J Haematol* 2000; 110: 488-492.
116. 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
117. 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.
118. Day-Salvatore D. Worldwide literature review of Gaucher disease and pregnancy. *Gaucher Clinical Perspectives Molecular Medicine & Therapeutics* 1998; 6 (2):7-13
119. Bromberg Y, Toaf R, Diengott D. Pregnancy and Gaucher's disease. *Br M J* 1953; 2:76
120. Goldblat J, Beighton P. Obstetric aspects of Gaucher disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92(2):145-9
121. Fasouliotis SJ, Ezra Y, Schenker JG. Gaucher's disease and pregnancy. *Am J Perinatol* 1998; 15(5):311-8
122. Zlotogora J, Sagi M, Aiegler M, et al. Gaucher disease type I and pregnancy. *Am J Med Genet* 1989; 32(4):475-7
123. 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
124. 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)
125. Rosnes JS, Sharkey MF, Veille JC, et al. Gaucher's disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51(9):549-58
126. Esplin J, Greenspoon J, Cheng E, et al. Alglucerase infusions in pregnant Type I Gaucher patients (abstract). *Blood* 1993; 82(10Suppl 1):509A.
127. 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
128. 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
129. 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.
130. Zuckerman S, Lahad A, Schmueli et al. Carrier Screening for Gaucher Disease : Lessons for Low -Penetrance, Treatable Diseases. *JAMA*.2007; 298 (11): 1281-1290
131. Zuckerman S, Lahad A, Zimran A, Levy Lahad E, Sagi M. Attitudes of couples identified through screening as carriers of Gaucher disease tipe I. *Clin Genet* 2008; 74: 566-570
132. Ioscovich A, Elstein Y, Halpern S, Vatashsky 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)

133. Zimran A, Morris E, Mengel E, Kaplan P, Belmont 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 (71)
134. 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. (72)
135. 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: (73).
136. 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.
137. O. Neudorfer, N. Giladi, D. Elstein, A. Abrahamov, T. Turezkite, E. Aghai, A. Reches, B. Bembi and A. Zimran . Occurrence of Parkinson's syndrome in type 1 Gaucher disease *Q J Med* 1996; **89**: 691-694
138. Dres. Judith Aharon Peretz, Hanna Rosebaum y Ruth Gershoni Baruch Mutaciones en el gen de la Glucocerebrosidasa y Enfermedad de Parkinson en Judíos Ashkenazi Dto. de Neurología, Hematología y Genética del Htal. Ramban, Instituto Technion, Haifa, Israel. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351:1972-7
139. Dres. Gan-Or Z, Giladi M, Rozovski M, Shifrin M, et al. Correlación genotipo-fenotipo entre las mutaciones del GBA y riesgo de inicio de Enfermedad de Parkinson The Genetic Institute and Movement Disorders Unit, Parkinson Center, Department of Neurology. Tel Aviv Sourasky Medical Center. Tel Aviv University, Israel. *Neurology* 2008; 70:2277-83
140. E. Sidransky, M.A. Nalls, J.O. Aasly, J. Aharon-Peretz, G. Annesi, E.R. Barbosa, A. Bar-Shira, D. Berg, J. Bras, A. Brice, C.-M. Chen, L.N. Clark, C. Condroyer et al. Multicenter Analysis of Glucocerebrosidase Mutations in Parkinson's Disease *N Engl J Med*, Volume 361(17):1651-1661. October 22, 2009
141. Neuman J, Bras J, Deas E, Sullivan S. et al. Mutaciones de Glucocerebrosidasa en Enfermedad de Parkinson Institute of Neurology, University College of London, Brain, Oxford University Press, March 2009.
142. Jun Mitsui, Ikuko Mizuta, Atsushi Toyoda, Ryo Ashida, Yuji Takahashi et al. Mutations for Gaucher Disease Confer High Susceptibility to Parkinson Disease *Dep. Neurology University of Tokio, Juntendo University School of Medicine, Osaka University of Medicine, National Institute of Genetics, Comparative Genomics Laboratory*. *Archives of Neurology*, vol.66 N 5, May 2009
143. Z. Gan Or, A. Bar Shira, A. Mirelman, T. Gurevich, M. Kedmi, N. Giladi, A. Orr-Urtreger Las mutaciones LRRK2 y GBA afectan de manera diferente la presentación inicial de la Enfermedad de Parkinson Genetic Institute, Movement Disorders Unit Parkinson Center Department of Neurology, Tel Aviv Sourasky Medical Center. The Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University. *Neurogenetics* (2010) 11:121-25
144. Zhu M, Li J, Fink AI The association of alfa sinuclein with membranes affects bilayer structure, stability and fibril formation.. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(41):40186-97
145. Cole NB, Murphy DD, Grider T, Rueter S Lipid droplet binding and oligomerization properties of the Parkinson's disease protein alfa sinuclein.. *Biological Chemistry*. 2002; 277(8); 6344-52.
146. Eblan M, Walker J, Sidransky E. The glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in As-

- hkenazi Jews. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352(7):728-31
147. 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.
148. 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.
149. Rosenbloom B, Weinreib N, Zimran A, Kacena K, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidente: a study from the Gaucher Registry. *Blood*, 15 June 2005, vol 105, N°12, 4569-72.
150. Mistry P, Weinreib N, Brady R, Grabowski G. Gaucher disease: Ressetting the Clinical and Scientific Agenda.
151. 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
152. 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.
153. Hughes Derralyn. Enzyme, substrate and myeloma in Gaucher Disease. *American Journal of Hematology*, 2009, 10-16.
154. 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.
155. 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.
156. 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
157. Goker O, Sidransky E. Risky business: Gaucher disease and multiple myeloma. *Blood* 2005; 105: 4546-47.
158. Giraldo P, Capablo JL, Alfonso P, Latre P, García B, Pocovi M. Manifestaciones neurológicas en pacientes con enfermedad de Gaucher y en sus familiares. *Med Clin (Barc)* 2008; 131(5):175-9.