

GUÍA CLÍNICA

ENFERMEDAD DE GAUCHER

SERIE GUÍAS CLINICAS MINSAL N°65

2008

Citar como:

MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Enfermedad de Gaucher. Diagnóstico, seguimiento y tratamiento. Santiago: Minsal, 2008.

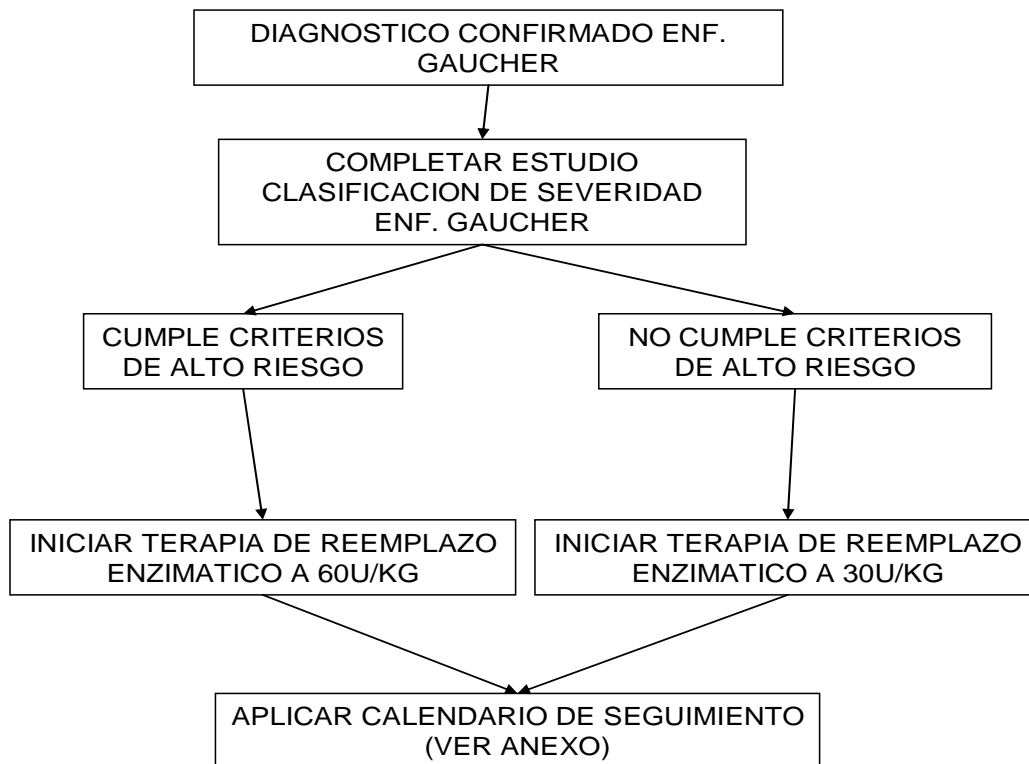
Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN

Fecha de publicación:

INDICE	Página
Flujograma	4
Recomendaciones Clave	5
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud	7
1.2 Alcance de la guía	10
Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía	10
Usuarios a los que está dirigida la guía	10
1.3 Declaración de intención	11
2. OBJETIVOS	11
3. RECOMENDACIONES	12
3.1 Preguntas clínicas abordadas en la guía	
3.2 Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica	12
Síntesis de evidencia	
Recomendaciones	
3.3 Confirmación diagnóstica	13
Síntesis de evidencia	
Recomendaciones	
3.4 Tratamiento	14
Síntesis de evidencia	
Recomendaciones	
3.5 Rehabilitación y seguimiento	17
Síntesis de evidencia	
Recomendaciones	
4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA	
4.1 Situación de la atención del problema de salud en Chile y barreras para la implementación de las recomendaciones	
4.2 Diseminación	
4.3 Evaluación del cumplimiento de la guía	
5. DESARROLLO DE LA GUIA	19
5.1 Grupo de trabajo	19
5.2 Declaración de conflictos de interés	20
5.3 Revisión sistemática de la literatura	20
5.4 Formulación de las recomendaciones	20
5.5 Validación de la guía	
5.6 Vigencia y actualización de la guía	20
ANEXO 1: NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN	21
ANEXO 2: REFERENCIAS	22

GUIA PRACTICA CLINICA GAUCHER: TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO



Recomendaciones Clave

Debe sospecharse la existencia de una Enfermedad de Gaucher, ante la presencia aislada o en combinación de signos y síntomas del área hematológica, de compromiso visceral, compromiso óseo y retraso del crecimiento (en particular en niños). **Recomendación C.**

En un paciente con tales manifestaciones clínicas, hallazgos en el laboratorio tales como anemia, hepatoesplenomegalia, la identificación de células de Gaucher en tejidos o alteraciones óseas características apoyan fuertemente el diagnóstico.

Recomendación B.

El diagnóstico de certeza de la Enfermedad de Gaucher requiere la comprobación del déficit de actividad de la enzima β -glucocerebrosidasa en el paciente con sospecha clínica de una Enfermedad de Gaucher. **Recomendación A.**

En todo paciente con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Gaucher, deberán realizarse en el momento del diagnóstico exámenes complementarios que se detallan en la tabla de seguimiento. **Recomendación C.**

Todo paciente con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Gaucher menor de 18 años que presente síntomas de la Enfermedad debe iniciar Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) según se detalla a continuación. **Recomendación A.**

La dosis inicial de TRE para pacientes menores de 18 años se establecerá según criterios de alto o bajo riesgo entre 30 y 60U/Kg. en infusiones regulares cada dos semanas. **Recomendación A.**

En pacientes mayores a 18 años que presenten alguno de los siguientes síntomas, se debe iniciar terapia de reemplazo enzimático:

1. Hemoglobina <11.5g/dL en mujeres o <12.5g/dL en hombres
2. Recuento de plaquetas <120.000/mm³.
3. Volumen hepático >1.25 veces el valor normal según volumetría por Tomografía axial computada o Resonancia Nuclear Magnética.
4. Volumen esplénico > 5 veces el valor normal según volumetría por Tomografía axial computada o Resonancia Nuclear Magnética.
5. Deterioro de la calidad de vida debido a complicaciones de la enfermedad de Gaucher.

La dosis será determinada según criterios de alto o bajo riesgo y variara entre 30-60U/Kg. cada dos semanas

La indicación de tratamiento y su dosis de administración debe ser establecida por el medico tratante y debe ser aprobada por el Comité Asesor Ministerial para la Guía de la Enfermedad de Gaucher. **Recomendación C.**

En el seguimiento, se deben cumplir las siguientes prestaciones a las frecuencias indicadas: **Recomendación C.**

MODALIDAD O EXAMEN DE EVALUACION	Basal	Cada 6 meses	Cada 12 meses
CLINICA			
Peso	X	X	
Talla	X	X	
HEMATOLOGIA/BIOQUIMICA			
Hemoglobina	X	X	
Recuento de plaquetas	X	X	
Transaminasas	X	X	
Perfil bioquimico	X		X
Perfil lipidico	X		X
Ferritina	X		X
Calcio, Fosforo	X		X
Grupo sanguineo	X		
VISCERAL			
Volumen del bazo (volumetría por TAC helicoidal)	X		X
Volumen del hígado (volumetría por RNM)	X		X
ESQUELETICA			
Radiografías AP de fémur, pelvis, cadera o coxofemoral	X		X
RNM (secuencia T1 Y T2 de caderas/fémur)	X		X
Densitometría ósea columna y cadera	X		X

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud

La enfermedad de Gaucher es considerada la más frecuente de las enfermedades por depósito lisosomal. Se produce por el déficit de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa, y se transmite de manera autosómico recesiva. Se presenta con una frecuencia aproximada de 1:60.000 recién nacidos en todo el mundo. Se reconocen tres tipos clásicos de presentación asociados al déficit de glucocerebrosidasa, sin embargo, algunos prefieren describir un continuo de presentaciones desde una forma neonatal letal hasta el paciente asintomático.

La enfermedad de Gaucher tipo I, o forma no neuronopática, se caracteriza por el compromiso visceral, hematológico y óseo, así como por la ausencia de compromiso neurológico primario. Los pacientes inician las manifestaciones clínicas en la edad pediátrica, con epistaxis frecuentes, hematomas o equimosis ante traumas mínimos, y otras alteraciones asociadas a la trombocitopenia. En el estudio se constata bi o pancitopenia, en concomitancia con una visceromegalia, donde el predominio de la esplenomegalia es característico a diferencia de otras enfermedades por depósito lisosomal, y llega a producir un abdomen prominente en los pacientes afectados. El bazo puede llegar a volúmenes de 1500-3000cc en contraste con los 50-200cc de volumen promedio en el adulto. Habitualmente dentro de la primera década de la vida se presentan las primeras “crisis óseas”, que son episodios intensos de dolor, de ubicación en caderas, rodillas o superficie de huesos largos como el fémur, y que obedecen a procesos de necrosis avascular, lesiones líticas o pequeños infartos óseos. Con el avance de los años, la visceromegalia suele estabilizarse, pero los síntomas óseos progresan, llevando a osteoporosis, fracturas patológicas, deformación ósea y no inhabitualmente los pacientes tienen indicación de reemplazos articulares en edades tempranas. La esplenectomía, indicada en algunos pacientes ante el crecimiento exagerado del bazo y los síntomas de hiperesplenismo, produce un aumento en la severidad de la patología ósea, por lo que en estos pacientes esta contraindicada.

El compromiso pulmonar es inhabitual, pero constituye una causa importante de mortalidad cuando se presenta y debe ser monitorizada. Puede presentarse como compromiso intersticial, como consolidaciones alveolares/lobares o como hipertensión pulmonar. El compromiso neurológico puede presentarse secundario a la patología ósea (colapso vertebral, compromiso de plexos o nervios periféricos por compresión ósea) o hematológica (hematomas subdurales u otros fenómenos hemorrágicos en el sistema nervioso central).

La enfermedad de Gaucher tipo II, o forma neuronopática aguda, se manifiesta antes de los dos años de vida, con un curso rápido y progresivo, donde la presencia de signos piramidales (opistótonos, espasticidad, trismus), compromiso bulbar (estridor, trastornos de la deglución), epilepsia mioclónica y alteración de la oculomotricidad (apraxia, fallas en el inicio de la mirada sacádica, nistagmo

opticokinético) son característicos. Estos niños mueren habitualmente en los primeros años de vida.

La enfermedad de Gaucher tipo III, o forma neuronopática crónica, se manifiesta con signos neurológicos progresivos que pueden iniciarse antes de los dos años de vida, pero que evolucionan sin un patrón característico, donde ocasionalmente la alteración de la oculomotricidad puede ser el único síntoma detectable, constituyendo un síntoma importante a evaluar en pacientes considerados con la forma I.

El diagnóstico de todas las formas descritas se basa en la determinación de una actividad deficiente de la enzima glucosilceramidasa en leucocitos u otras células nucleadas. Hoy es posible realizar el diagnóstico enzimático en sangre obtenida desde papel filtro-el mismo utilizado en Programas de Pesquisa Neonatal, lo que facilita la obtención y traslado de la muestra. El análisis de mutaciones del gen GBA (cr 1q21) esta disponible habitualmente para las mutaciones más frecuentes. Existen cuatro mutaciones de presentación más habitual (N370S, L444P, 84GG, IVS2+1) que dan cuenta de cerca de un 50-60% en población no judía, donde habitualmente se encuentra una mutación conocida y una de presentación inhabitual. El aspirado de médula ósea no se indica cuando se sospecha la enfermedad si se dispone de la actividad enzimática, sin embargo, los pacientes con Gaucher suelen ser sometidos a este procedimiento diagnóstico como parte del estudio de su pancitopenia. En este aspirado pueden reconocerse macrófagos llenos de lípidos, con un citoplasma con aspecto de "seda arrugada" que capta la tinción de PAS y un núcleo excéntrico, conocida como célula de Gaucher, que en ojos de un patólogo experimentado constituye un medio de sospecha diagnóstica importante.

El tratamiento comprende tres aspectos importantes que deben ser llevados a cabo por un equipo multidisciplinario.

1. Una evaluación basal y monitorización periódica de la progresión de la enfermedad.
2. Manejo de los síntomas: Este comprende la transfusión de plaquetas u otros productos de la sangre; analgésicos para las crisis óseas; cirugías de reemplazo articular; aporte de suplementos como los bifosfonatos en pacientes con baja densidad ósea. La esplenectomía debe ser evitada ya que produce empeoramiento de los síntomas óseos, aunque a veces constituye la única alternativa para manejar los síntomas secundarios al aumento de volumen del bazo o al hiperesplenismo si no se cuenta con una alternativa de tratamiento específico.
3. Reducir la acumulación de glicosilceramida.

Transplante de médula ósea: Su morbilidad y mortalidad han limitado su uso en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I desde la aparición de terapias específicas. Sin embargo, los pacientes con la forma neuronopática crónica, pueden verse beneficiados corrigiendo el defecto metabólico y mejorando el

compromiso hematológico y visceral. En algunos pacientes se ha reportado la estabilización de la enfermedad ósea y de los síntomas neurológicos.

Terapia de Reemplazo Enzimático: la enfermedad de Gaucher es la primera enfermedad lisosomal que desde 1991 cuenta con esta terapia y ya cerca de 5.000 pacientes la han recibido a lo largo de todo el mundo. Esta aproximación terapéutica se basa en la administración de enzima recombinante, sintetizada en cultivos celulares en base a la secuencia de la enzima humana, de manera de superar el bloqueo en la vía catabólica y producir una remoción efectiva del sustrato acumulado previamente. Infusiones regulares de imiglucerasa (Cerezyme®), producen mejoría en los síntomas hematológicos y viscerales entre los primeros 6-12 meses de tratamiento. Esto repercute positivamente en la calidad de vida de estos pacientes, logrando por ejemplo disminuir el ausentismo escolar o laboral, permitiendo llevar a estos pacientes una vida prácticamente normal. El compromiso óseo revierte de manera menos predecible, lo que posiblemente este en relación con el estado óseo previo del paciente, logrando mejores efectos cuando el tratamiento se inicia precozmente. El compromiso neurológico de las formas neuronopáticas de la enfermedad de Gaucher no responden a la TRE debido a la acción de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, puede indicarse la TRE para el manejo de los síntomas no neurológicos de manera de mejorar la calidad de vida de estos pacientes, en particular en aquellos donde el compromiso neurológico es leve.

Terapia de inhibición de sustrato

Esta aproximación busca restaurar la homeostasis metabólica limitando la cantidad de sustrato precursor sintetizado. Durante los ensayos clínicos se han evidenciado frecuentes efectos adversos que han limitado su uso a los pacientes que presentan intolerancia al uso de la TRE según consta en su aprobación por la FDA. Se requiere de mayor experiencia clínica y la obtención de inhibidores más específicos que permitan disminuir la cantidad de efectos adversos y aumentar su eficacia clínica.

Terapia génica

Esta aun bajo investigación. Interesantes aproximaciones han sido publicadas, pero aun no se logra una respuesta sostenida por parte de los modelos utilizados hasta ahora.

1.2 Alcance de la guía

a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía

Todo paciente con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Gaucher.

b. Usuarios a los que está dirigida la guía

Médicos generales, Pediatras, Médicos Internistas, Hematólogos, Traumatólogos, Neurólogos Infantiles, Neurólogos Adultos, Genetista, Radiólogo, Enfermera.

1.3 Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

2. OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con Enfermedad de Gaucher.

En ese contexto, esta guía clínica tiene por objetivos:

- 1.- Diagnosticar oportunamente a los pacientes afectados por la Enfermedad de Gaucher.
- 2.- Establecer criterios de selección de pacientes que tienen indicación de terapia sintomática y específica (Terapia de Reemplazo Enzimático).
- 3.- Establecer metas terapéuticas, según las cuales los pacientes deberán ser reevaluados periódicamente como parte de su seguimiento.
- 4.- Establecer los estándares de seguimiento clínico y de laboratorio de apoyo, conociendo los exámenes a realizar y la frecuencia de realización de estas evaluaciones.

3. RECOMENDACIONES

3.1 Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica

¿En qué pacientes se debe sospechar el diagnóstico de una Enfermedad de Gaucher?

Debe sospecharse la existencia de una Enfermedad de Gaucher, ante la presencia aislada o en combinación de los siguientes signos y síntomas.

- Síntomas de compromiso hematológico: palidez de piel y/o mucosas, petequias, equimosis, epistaxis recurrentes, gingivorragia, infecciones frecuentes.
- Síntomas de compromiso visceral: Esplenomegalia, hepatomegalia, ictericia.
- Síntomas de compromiso óseo: dolor en crisis recurrentes (en especial en articulaciones o superficies de huesos largos como tibia o fémur), deformidades óseas, artritis asépticas, fracturas patológicas, osteoporosis en pacientes jóvenes.
- Retraso del crecimiento.

En un paciente con tales manifestaciones clínicas, los siguientes hallazgos en el laboratorio apoyan fuertemente el diagnóstico:

- Anemia (<2g/dL correspondiente a su edad), trombocitopenia (Plaquetas <120.000/mm³), leucopenia. Pancitopenia.
- Hepatoesplenomegalia (medidos por volumetría de órganos abdominales, >2 veces el tamaño normal del bazo, aumento de mas del 20% del tamaño del hígado).
- Identificación de células de Gaucher en el aspirado medular, biopsia hepática o muestra de tejido esplénico (post esplenectomía).
- Deformidad en frasco de Erlenmeyer, osteoporosis, infiltración medular, signos de necrosis avascular de caderas en estudios radiológicos (Rx o Resonancia Nuclear Magnética).

3.2 Confirmación diagnóstica

¿Qué métodos existen disponibles para la confirmación diagnóstica?

El diagnóstico de certeza de la Enfermedad de Gaucher requiere la comprobación del déficit de actividad de la enzima β -glucocerebrosidasa en el paciente con sospecha clínica de una Enfermedad de Gaucher. Como método de pesquisa puede utilizarse la actividad enzimática en papel filtro. Sin embargo, se requiere de la confirmación con actividad enzimática en leucocitos para quienes resulten con actividades deficientes.

La determinación de la mutación en el gen de la enzima β -glucocerebrosidasa debe ser establecida en cada paciente afectado con una enfermedad de Gaucher. En familiares de primer grado del paciente diagnosticado, en quienes se sospecha el estado de "portador" de la enfermedad, el estudio molecular es la única manera válida de establecerlo.

¿Cómo podemos evaluar la severidad del compromiso en la Enfermedad de Gaucher?

En todo paciente con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Gaucher, deberán realizarse en el momento del diagnóstico los siguientes exámenes complementarios:

Hematología

- Hemograma con recuento de plaquetas.
- Pruebas de coagulación (Tiempo de Sangría de Ivy, TP).

Bioquímica

- Perfil lipídico.
(Colesterol, triglicéridos, HDL).
- Pruebas de función hepática (transaminasas, fosfatasa alcalinas).
- Calcio, Fosforo
- Perfil bioquímico.

Examen ADN (si esta disponible)

- Genotipo.

Diagnostico por imágenes:

- A. Examen Óseo
Examen de la mineralización ósea.
Radiografías simples
Caderas AP
Fémur distal
Columna lumbar AP-lat

Otras localizaciones sintomáticas (dolor)

Densitometría ósea

Resonancia Nuclear Magnética

Coronal de pelvis (incluyendo fémur distal) en secuencia T1 y T2.

B. Examen visceral.

Volumetría de bazo e hígado mediante TAC helicoidal (también es posible realizarlo con Resonancia Nuclear Magnética).

3.3 Tratamiento

¿Qué terapias efectivas existen disponibles?

¿Cuándo esta indicado iniciar tratamiento?

¿Qué dosis debe utilizarse?

¿Cuáles son las metas del tratamiento?

Podemos dividir el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher en tratamiento sintomático y tratamiento específico.

El cuidado sintomático está dirigido a aliviar los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, no trata la causa específica del trastorno.

- Esplenectomía parcial o total en pacientes con esplenomegalia masiva con áreas significativas de infarto y trombocitopenia severa persistente. Este tipo de intervenciones deben ser evitadas, ya que se ha comprobado que pacientes esplenectomizados aceleran la progresión del compromiso hematológico y fundamentalmente el óseo.
- Transfusión de productos sanguíneos para pacientes con anemia severa y sangramientos. Serán administrados en caso de necesidad.
- Analgésicos para el dolor óseo. Deben ser indicados por el médico considerando que son pacientes que requieren medicación por largos períodos de tiempo y en altas dosis cuando sobrevienen en crisis asociados a infartos óseos, fracturas patológicas o lesiones líticas de los huesos. El uso de antiinflamatorios no esteroideos vía oral esta en la primera línea, sin embargo, debe considerarse la administración endovenosa o intramuscular de los mismos especialmente durante las crisis.

- Cirugía de reemplazo articular para aliviar el dolor crónico o restaurar funciones (mejorar el rango de movilidad de una articulación). Un paciente joven requiere de prótesis de larga vida útil, considerando su sobrevivencia futura.

Terapias específicas:

Transplante de medula ósea: Su morbilidad y mortalidad han limitado su uso en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I desde la aparición de terapias específicas. Sin embargo, en pacientes con la forma neuronopática crónica, pueden verse beneficiados corrigiendo el defecto metabólico y mejorando el compromiso hematológico y visceral. En algunos pacientes se ha reportado la estabilización de la enfermedad ósea y de los síntomas neurológicos.

Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE): La terapia de reemplazo enzimático (TRE) es la primera terapia específica dirigida al tratamiento de la enfermedad de Gaucher, directamente orientada a la causa subyacente del trastorno -la acumulación de sustrato no degradado-, y no sólo al tratamiento de los signos y síntomas, por lo que permite detener la progresión de la enfermedad e incluso revertir las principales complicaciones.

Infusiones endovenosas regulares de imiglucerasa (Cerezyme®) han demostrado ser efectivas y seguras en mejorar los aspectos hematológicos y viscerales de la enfermedad. Pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 han reportado mejorías en la calidad de vida luego de 24 a 48 meses de TRE. Las alteraciones hematológicas y viscerales revierten luego de 6 meses de tratamiento, aumentando el recuento de plaquetas hasta niveles normales y disminuyendo el tamaño de los órganos abdominales hasta dimensiones comparables a las de pacientes controles.

Terapia de inhibición de sustrato: Esta aproximación busca restaurar la homeostasis metabólica limitando la cantidad de sustrato precursor sintetizado. Durante los ensayos clínicos se han evidenciado frecuentes efectos adversos que han limitado su uso a los pacientes que presentan intolerancia al uso de la TRE según consta en su aprobación por la FDA. Se requiere de mayor experiencia clínica y la obtención de inhibidores más específicos que permitan disminuir la cantidad de efectos adversos y aumentar su eficacia clínica.

Todo paciente con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Gaucher que presente síntomas de la Enfermedad debe iniciar Terapia de Reemplazo Enzimático.

Dosis inicial de TRE para pacientes menores de 18 años:

Todo paciente menor de 18 años que presente síntomas relacionados con la Enfermedad de Gaucher, debe iniciar tratamiento con terapia de reemplazo enzimático a una dosis de 30-60 U/Kg. en infusiones regulares cada dos semanas. La determinación de la dosis dependerá de la presencia de alguno de los siguientes elementos considerados de severidad o de alto riesgo:

- Retardo del crecimiento
- Hemoglobina <2.0 g/dL bajo el límite para su edad.
- Recuento de plaquetas <60.000/mm³ o hemorragias frecuentes.
- Cualquier evidencia de compromiso óseo clínico o radiológico.

Dosis inicial para pacientes sobre los 18 años:

Todo paciente >18 años que presente alguno de los siguientes síntomas, debe iniciar terapia de reemplazo enzimático:

- Hemoglobina <11.5g/dL en mujeres o <12.5g/dL en hombres
- Recuento de plaquetas <120.000/mm³.
- Volumen hepático >1.25 veces el valor normal según volumetría por Tomografía axial computada o Resonancia Nuclear Magnética.
- Volumen esplénico > 5 veces el valor normal según volumetría por Tomografía axial computada o Resonancia Nuclear Magnética.
- Deterioro de la calidad de vida debido a complicaciones de la enfermedad de Gaucher.

La dosis será determinada según la severidad de los síntomas y variara entre 30-60U/Kg. cada dos semanas según la presentación de los siguientes criterios considerados de **alto riesgo**:

- Enfermedad ósea sintomática: dolores frecuentes, necrosis avascular, fracturas patológicas, osteopenia moderada o severa.
- Hipertensión pulmonar.
- Recuento de plaquetas <60.000/mm³
- Hemoglobina <8g/dL o necesidad de transfusiones.
- Compromiso hepático: cirrosis o hipertensión portal.
- Compromiso esplénico: esplenomegalia significativa, infartos esplénicos.

La indicación de tratamiento y su dosis de administración debe ser establecida por el medico tratante y debe ser aprobada por el Comité asesor Ministerial para la Guía de la Enfermedad de Gaucher.

3.4 Seguimiento y rehabilitación

¿Cómo debe ser monitorizado un paciente con Enfermedad de Gaucher que recibe terapia?

¿Cómo debe ser monitorizado un paciente con Enfermedad de Gaucher que no tiene indicación de tratamiento?

¿Cuáles son las metas del Tratamiento con reemplazo Enzimático en la Enfermedad de Gaucher?

MODALIDAD O EXAMEN DE EVALUACION	Basal	Cada 6 meses	Cada 12 meses
CLINICA			
Peso	X	X	
Talla	X	X	
HEMATOLOGIA/BIOQUIMICA			
Hemoglobina	X	X	
Recuento de plaquetas	X	X	
Transaminasas	X	X	
Perfil bioquimico	X		X
Perfil lipidico	X		X
Ferritina	X		X
Calcio, Fosforo	X		X
Grupo sanguineo	X		
VISCERAL			
Volumen del bazo (volumetría por TAC helicoidal)	X		X
Volumen del hígado (volumetría por TAC helicoidal)	X		X
ESQUELETICA			
Radiografías AP de fémur, pelvis, cadera o coxofemoral	X		X
RNM (secuencia T1 Y T2 de caderas/fémur)	X		X
Densitometría ósea columna y cadera	X		X

Metas terapéuticas

- Debe manejar todas las manifestaciones presentes y las potencialmente conocidas.
- Debe ser personalizada basada en las manifestaciones individuales y el curso de la enfermedad.

- Debe reflejar las expectativas del medico y el paciente.
- Debe reconocer que la respuesta puede ser dependiente no solo de la dosis de TRE, sino que debe considerar la severidad de la enfermedad previo al tratamiento.
 - Hemoglobina (1-2 años)
 - Normalizar anemia; Aliviar fatiga
 - Plaquetas (1-5 años)
 - En un año, el aumento de los niveles de plaquetas es suficiente para prevenir sangramiento espontáneo o traumático (60.000).
 - Pacientes con trombocitopenia leve debe normalizarse, y aquellos con recuentos más bajos doblaran sus valores, aunque no los verán normalizados.
 - Hepatomegalia (1-5 años)
 - Hígados moderadamente grandes deben llegar a ser cercanos a lo normal
 - Hígados muy grandes deben disminuir un 30-40%, pero más raramente se normalizaran.
 - Esplenomegalia (1-5 años)
 - La disminución del tamaño del bazo debe llegar a niveles que no produzcan distensión abdominal o dolor.
 - Bazos moderadamente grandes deben llegar a ser cercanos a lo normal.
 - Bazos muy grandes deben disminuir un 40-60%, pero más raramente se normalizaran.
 - Algunos pacientes pueden persistir con bazos grandes, incluso luego de largos períodos en tratamiento.

Metas esqueléticas:

- Deben eliminarse las crisis de dolor y las fracturas.
- El dolor óseo debe ser eliminado o reducido significativamente.
- Debe prevenirse el daño irreversible relacionado a la necrosis avascular, infartos, infecciones o fracturas.
- La infiltración de medula ósea debe disminuir.
- Los niños deben alcanzar su peak de masa esquelética para su edad y sexo según la norma.
- Los niños deben normalizar la densidad ósea cortical y trabecular en 3.5 años
- Adultos deben aumentar la densidad ósea trabecular en 3.5 años
- Estabilizar el hueso para ser un mejor soporte de prótesis

5. DESARROLLO DE LA GUIA

No existen versiones previas de esta Guía.

5.1 Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

1. Dr. Juan Francisco Cabello A.
Médico Cirujano, Neurólogo Infantil
Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso.
2. Dra. Erna Raimann B.
Médico Pediatra Especialista en Enfermedades Metabólicas.
Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.
Sociedad Chilena de Pediatría.
3. Dra. Eliana Selman
Médico Pediatra Genetista
Hospital Guillermo Grant Benavente. Universidad de Concepción
Sociedad Chilena de Pediatría.
4. Dr. Germán Errázuriz
Médico Pediatra. Gastroenterólogo.
Hospital de Puerto Montt
5. Dra. María Dolores Tohá
División de Prevención y Control de Enfermedades
Ministerio de Salud
Revisión de Evidencias
Coordinación Grupo de Trabajo

5.2 Declaración de conflictos de interés

- El Dr. Juan Francisco Cabello A., ha desarrollado actividades de educación médica y ha sido invitado a Congresos nacionales e internacionales financiados por Genzyme Corporation, Biomarin, SHIRE Therapeutics y Amicus.
- El Dr. Cabello se desempeña como coordinador del registro Chileno para la Enfermedad de Gaucher, una iniciativa de administración científica independiente y financiada por Genzyme Corporation.

5.3 Revisión sistemática de la literatura

Se realizó una búsqueda de literatura científica en Medline y fuentes secundarias (Cochrane Library, DARE, HTA Database), que privilegió la identificación de revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica de buena calidad, y en ausencia de éstas, estudios originales del mejor nivel de evidencia disponible. Esta búsqueda fue complementada con literatura aportada por el grupo de expertos.

5.4 Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones se formularon mediante reuniones de consenso no estructurado con los especialistas representantes de las sociedades científicas.

5.6 Vigencia y actualización de la guía

Plazo estimado de vigencia: 2 años desde la fecha de publicación.
Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

ANEXO 1: Niveles de evidencia y grados de recomendación

Tabla 1: Niveles de evidencia

Nivel	Descripción
1	Ensayos aleatorizados
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria
3	Estudios descriptivos
4	Opinión de expertos

Tabla 2: Grados de recomendación

Grado	Descripción
A	Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad.
B	Recomendada, basada en estudios de calidad moderada.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad.
I	Insuficiente información para formular una recomendación.

REFERENCIAS

1. Beutler E; Grabowski GA. Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AI, 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
2. 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
3. Beutler E, Saven A. Misuse of marrow examination in the diagnosis of Gaucher disease. *Blood*. 1990 Aug 1;76(3):646-8
4. 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
5. 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
6. 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.
7. 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
8. Horowitz M, Zimran A. Mutations causing Gaucher disease. *Hum Mutat*. 1994;3(1):1-11
9. 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 Jun;52(6):1094-101.
10. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ, Zimran A The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*. 2000 Oct 9;160(18):2835-43
11. Hollak CE, Maas M, Aerts JM. Clinically relevant therapeutic endpoints in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24 Suppl 2:97-105; discussion 87-8
12. 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.

13. Gaucher Registry, 2004. <http://www.lsdregistry.net/gaucherregistry>
14. 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, Tytki-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
15. 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
16. Vellodi A, Foo Y, Cole TJ. Evaluation of three biochemical markers in the monitoring of Gaucher disease. *J Inherit. Dis.* 28 (2005) 585-592.
17. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, Mistry P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ; International Collaborative Gaucher Group U.S. Regional Coordinators Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med.* 2005 Feb;7(2):105-10
18. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. Ware JE, Snow KK, Kosinski M. Boston, MA, New England Medicine Center, The Health Institute, 1993
19. Lansky LL, List MA, Lansky SB, Cohen ME, Sinks LF. Toward the development of a play performance scale for children (PPSC). *Cancer.* 1985 Oct 1;56 (7 Suppl):1837-40
20. Beutler E. Gaucher disease: New Molecular approaches to diagnosis and treatment. *Science.* 1992; Vol256, 794-799.
21. Brady RO. The sphingolipidoses. *N Engl J Med.* 1966 Aug 11;275(6):312-8
22. 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
23. 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.
24. Grabowski GA. Gaucher disease: Lessons from a decade of therapy. *J Pediatr* 2004; 144, S15-S19
25. Baldellou A, Andria G, Campbell P, et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr* 2004, Feb 163 (2), 58-66.)
26. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Doppelt SH, Hill SC, Holder CA, Mankin HJ, Murray GJ, Zirzow GC, Parker RI Dose-dependent responses to

- macrophage-targeted glucocerebrosidase in a child with Gaucher disease. *J Pediatr*. 1992 Feb; 120(2 Pt 1):277-80.
27. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halperin I, Zimram A. Withdrawal of enzyme replacement therapy in Gaucher's disease. *Br J Hematol* 2000; 110, 488-492
 28. 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.
 29. Zlotogora J, Sagi M, Aeigler M, et al. Gaucher disease type I and pregnancy. *Am J Med Genet* 1989; 32(4):475-7
 30. 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
 31. Cerezyme package insert
 32. Rosnes JS, Sharkey MF, Veille JC, et al. Gaucher's disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51(9):549-58
 33. Esplin J, Greenspoon J, Cheng E, et al. Alglucerase infusions in pregnant Type I Gaucher patients (abstract). *Blood* 1993; 82(10 Suppl 1):509A.
 34. 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
 35. 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
 36. 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.
 37. Weinreb NJ, Barranger JA, Charrow J, Grabowski GA, Mankin HJ and Mistry P. Guidance on the use of Miglustat for treating patients with Type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol* 2005, 80: 223-229.
 38. European Public Assessment Report (EPAR). Zavesca (Miglustat). Committee for Proprietary Medicinal Products EPAR. CPMP/3795/02. London, England: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2002. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/zavesca/zavesca.htm>
 39. U.S.FDA Medical Review. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-348_Zavesca.htm
 40. Visual Analogue Rating scale (VAS) Escala analógico visual Huskisson, E. C. Measurement of pain. *Lancet* 1974; 2:1127-1131

41. Short Form-36 health Survey. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual frame work and item selection. *Med. Care.* 1992;30:447-483
42. Pastores GM, Einhorn TA. Skeletal complications of Gaucher's disease: pathophysiology, evaluation, and treatment. *Seminars in Hematology* 1995; 32 (3) Suppl a: 20-27.
43. Rademakers RP. Radiologic evaluation of Gaucher's bone disease. *Seminars in Hematology* 1995; 32 (3) Suppl 1:14-19
44. 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
45. Blocklet D, Abramowicz M, Schoutens A. Bone, bone marrow, and MIBI scintigraphic findings in Gaucher's disease "bone crisis".
46. 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
47. Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in type I Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1801-1807
48. Schiffman R, Mankin H, Dambrosia JM, Xavier RJ, Kreps C, Hill SC, Barton NW, Rosenthal DI: (2002) Decreased Bone Density in splenectomized enzyme replacement *Blood Cells Mol Dis.* 2002 Mar-Apr;28(2):288-96
49. Wenstrup RJ, Bailey L, Grabowsky GA, Moskovitz J, Oestreich AE, Wu W, Sun S. Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood.* 2004;104:1253-125
50. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *BJM* 2002; 75 (suppl 1):A2-A12.
51. Kocher MS, Hall JE. Surgical management of spinal involvement in children and adolescents with Gaucher's disease. 2000 *J Pediatr Orthop* May- Jun; 20 (3): 383-8.
52. Lebel E, Itzkhaki M, Hadas-Halpern I, et al. Outcome of total hip arthroplasty in patients with Gaucher's disease. 2001. *J Arthroplasty* Jan;16(1):7-12
53. Katz K, Tamary H, Lahav J et al: Increased operative bleeding during orthopedic surgery in patients with type I Gaucher disease involvement, *Bull Hosp. J t Dis* 58: 188-90 , 1999)
54. Waitches G, Zawin JK, Posnanski AK. Sequence and rate of bone marrow conversion in the femora of children as seen on MR imaging: are accepted standards accurate? *AJR* 1994; 162: 1399-1406.
55. Moore SG, Dawson KL. Red and yellow marrow in the femur: age-related changes in appearance at RMN imaging. *Radiology.*1990; 175:219-223.

56. Rosenthal DI, Scott JA, Barranger J, et al. Evaluation of Gaucher disease using magnetic resonance imaging. *J Bone Joint Surg Am.* 1986; 68: 802-808
57. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, 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;229: 554-561.