

ENFERMEDAD DE GAUCHER EN LATINOAMÉRICA
UN INFORME DEL REGISTRO INTERNACIONAL Y DEL GRUPO LATINOAMERICANO
PARA LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

GUILLERMO DRELICHMAN¹, ADRIANA LINARES², JACOBO VILLALOBOS³, JUAN FRANCISCO CABELLO⁴,
MARCELO KERSTENETZKY⁵, REGINA M. KOHAN⁶, ANA MARÍA MARTINS⁷

¹Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina, ²Pediatría, Universidad Nacional de Colombia, ³Cátedra de Fisiología, Instituto de Medicina Experimental, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela, ⁴Laboratorio de Enfermedades Metabólicas INTA, Universidad de Chile, Santiago, Chile, ⁵Hospital Barão de Lucena, Recife, Pernambuco, Brasil, ⁶Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina, ⁷Universidade Federal de São Paulo-CREIM, São Paulo, Brasil

Resumen La enfermedad de Gaucher, por su escasa frecuencia, está incluida dentro de las llamadas enfermedades huérfanas. En 1991 se creó el Registro Internacional de Gaucher y en 1992 se incorporaron los primeros pacientes de Latinoamérica. En el año 2008 se creó el Grupo Latinoamericano para la Enfermedad de Gaucher (GLAEG) cuyos principales objetivos son fomentar la realización de consensos regionales, difundir el ingreso de pacientes al registro internacional y aumentar el conocimiento sobre la enfermedad para lograr mejorar la atención y la calidad de vida de los pacientes. Hasta abril del 2010 ingresaron 5828 pacientes de todo el mundo, 911 (15.6%) son de Latinoamérica. Este es el primer informe global de la enfermedad en la Región: hay un predominio del sexo femenino, la forma clínica más frecuente es el tipo I (95%); al diagnóstico la mayoría son <20 años (68%). Las manifestaciones clínicas más frecuentes al diagnóstico son esplenomegalia (96%) y anemia (49%), el 80% presentó hallazgos radiológicos de compromiso óseo. En nuestra Región, la gran mayoría de los pacientes (89%) ha recibido alguna vez terapia de reemplazo enzimática con imiglucerasa logrando, con un seguimiento prolongado (hasta 10 años), las metas terapéuticas que muestran la gran eficacia de la terapia. Si bien el porcentaje de pacientes con terapia es alto, las suspensiones de tratamiento son frecuentes. Las principales deficiencias en nuestra Región son: la carencia de evaluaciones viscerales volumétricas, de densitometría y de estudios moleculares en algunos pacientes. El principal problema es el subdiagnóstico.

Palabras clave: enfermedad de Gaucher, Latinoamérica, enfermedad de depósito lisosomal

Abstract *Gaucher disease in Latin America. A report from the Gaucher Disease International Registry and the Latin American Group for Gaucher Disease.* Gaucher disease -due to its low frequency- is considered an orphan disease. In 1991 the International Gaucher Registry was created and in 1992 the first patients from Latin America were enrolled. In 2008 the Latin American Group for Gaucher Disease was initiated. Its main objectives are to promote regional consensus, to stimulate the enrolment of patients into the International Gaucher Registry and the enhancement of knowledge on this disease, and to achieve better care and quality of life of patients in our Region. Until April 2010, 5828 patients have been enrolled all around the world, 911 (15.6%) from Latin America. This is the first comprehensive report of the disease in the Region. In our population there is a predominance of females, the most common clinical form is the type I (95%) and the age at diagnosis is before 20 years in 68% of patients. The most frequent clinical manifestations at diagnosis are splenomegaly (96%) and anemia (49%). Eighty percent of patients had radiographic findings of bone involvement. In our Region, the vast majority of patients (89%) had received enzyme replacement therapy with imiglucerase; with a long follow-up (up to 10 years) they have achieved the therapeutic goals, showing the great effectiveness of therapy. While the percentage of patients with therapy is high, discontinuations are common. The main deficiencies in our Region are: the lack of visceral volumetric evaluations and densitometries as well as molecular analysis for some patients. The main problem is the under-diagnosis of patients.

Key words: Gaucher disease, Latin America, lysosomal storage disease

La enfermedad de Gaucher (EG) es debida a la deficiencia de la enzima β -glucocerebrosidasa encargada de la degradación de los glucocerebrósidos, intermediarios comunes de los componentes globósidos y gangliósidos de las membranas celulares¹. Su frecuencia en el mundo es variable, desde 1 por cada 40 000 hasta 1:100 000 nacidos vivos, hasta 1:500-2000 nacidos vivos entre judíos asquenazi²⁻⁴. Debido a su escasa frecuencia, la EG está incluida dentro de las llamadas enfermedades huérfanas.

En 1991 se crea el Registro Internacional de Gaucher (RIG) con la formación del Grupo Colaborativo Internacional de Gaucher (ICGG), apoyado por *Genzyme-Corporation, Cambridge Mass* y en el año 1992 se incorporan los dos primeros pacientes de Latinoamérica.

El ICGG tiene un comité asesor que está conformado por médicos independientes con experiencia en la enfermedad, que representan a la mayoría de las Regiones del mundo (Norteamérica, Europa, Asia Pacífico y Latinoamérica). Dentro del registro se encuentran inscritos expertos internacionales que tienen a su cargo pacientes con EG. El ingreso de datos se realiza previa firma de un consentimiento informado por parte del paciente. El registro garantiza la protección de la información de cada individuo manteniendo la confidencialidad al identificar a cada sujeto por un número de registro. La información es ingresada a un programa de captura de datos que contiene información detallada demográfica, clínica, de laboratorio, imágenes óseas y volúmenes viscerales. Para pacientes que están en Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) con imiglucerasa también es posible recoger información de la evolución y respuesta a la terapia. El programa de captura de datos tiene una auditoría interna, se revisa la información en forma sistematizada para identificar inconsistencias, errores u omisiones para ser corregidos a través del médico a cargo del paciente.

El registro, tiene en la actualidad la base de datos de seguimiento a largo plazo más importante para una enfermedad huérfana, con más de 5 700 pacientes a enero de 2010. El RIG ha realizado varias publicaciones con esta información⁵⁻⁷, sin embargo, ésta es la primera descripción de los pacientes de Latinoamérica que están dentro del RIG. La información de esta población de pacientes podría proveer nuevos conocimientos ya que étnicamente este grupo de pacientes consiste en una mezcla muy variada y en su gran mayoría, con genotipos similares a la población no judío asquenazi⁸.

El objetivo de este trabajo fue evaluar las características clínicas, de laboratorio y la respuesta a la TRE en pacientes de Latinoamérica con EG y establecer comparaciones con los pacientes del resto del mundo.

Materiales y métodos

Se evaluaron los datos demográficos de los pacientes latinoamericanos que se encuentran en el RIG actualizados hasta el 2 de abril de 2010.

Los datos de las evaluaciones basales difieren de acuerdo al tipo de evaluación y también de acuerdo al estatus de tratamiento. Para pacientes sin tratamiento previo se tuvo en cuenta el dato más reciente al momento de la última evaluación. Para pacientes en TRE se tuvo en cuenta el dato más reciente dentro de un rango de tiempo de hasta 8 semanas antes y como máximo 2 semanas después de la primera infusión.

Evaluaciones viscerales: para pacientes sin tratamiento previo se tuvo en cuenta el dato más cercano al momento de la última evaluación y para pacientes en TRE el dato más reciente dentro de un rango de tiempo de hasta 6 meses antes y máximo 6 semanas después de la primera infusión.

Evaluaciones óseas: datos de dolor óseo, crisis óseas y manifestaciones radiológicas para pacientes sin tratamiento previo; se tuvo en cuenta el dato más cercano a la última evaluación de cada uno de estos aspectos y para pacientes en tratamiento los datos más cercanos dentro de los 2 años previos y hasta 6 semanas después de la primera infusión de TRE.

Se utilizaron las Metas Terapéuticas (MT) que consisten en una evaluación continua de la respuesta a la TRE analizando objetivos determinados en un tiempo establecido. Se realizan evaluaciones iniciales y un seguimiento estricto de todos los órganos blanco comprometidos (hematológico, visceral y óseo) evaluando la respuesta al tratamiento, con modificaciones y ajustes de la dosis según los hallazgos. Estos criterios se han establecido como unas guías para los médicos tratantes. El objetivo final es determinar y mantener la dosis terapéutica que logre y conserve los beneficios de la terapia en cada paciente. Estas metas fueron desarrolladas por un grupo de expertos en EG y publicadas en el año 20049. Hay 5 metas terapéuticas principales a lograr considerando el compromiso sobre la hemoglobina, plaquetas, hígado, bazo y hueso

Las variables continuas fueron resumidas usando métodos estadísticos descriptivos, que incluyen media, desviación estándar (DE), mediana y rangos de mínimos y máximos. Los datos categóricos se presentaron usando porcentajes. Todo el análisis de los datos se realizó usando el programa estadístico SAS v 9.1 (SAS Institute, Cary, NS, USA).

Resultados

Hasta la fecha de esta evaluación han ingresado al registro 5 828 pacientes de todo el mundo, de los que 911 (15.6%) son de Latinoamérica. El país con el mayor número de pacientes es Brasil con 551 pacientes (60.5%). El 68% de los pacientes cuentan con datos actualizados de los dos últimos años, porcentaje similar al del resto del mundo (62%).

Los datos demográficos se presentan en la Tabla 1.

El genotipo fue identificado en 431 pacientes siendo el más frecuente el N370S/ más otro alelo (alelo raro: 29%; + L444P: 26%) (Tabla 2).

En 429 pacientes (47%) se registraron estudios hematológicos al diagnóstico. Los hallazgos fueron anemia en 212 pacientes (49%), con un valor promedio de hemoglobina basal de 10.7 g/dl; trombocitopenia en 231 pacientes (67%) con un recuento promedio basal de plaquetas de 106.3×10^3 .

TABLA 1.— Características demográficas de los pacientes con enfermedad de Gaucher (EG) de Latinoamérica y del resto del mundo en el Registro Internacional de Gaucher

	Latinoamérica n = 911	Resto del mundo n = 4917
<i>Tipo de enfermedad*, n (%)</i>	<i>n = 858</i>	<i>n = 4 679</i>
Tipo 1	815 (95)	4264 (91)
Tipo 2	10 (1)	52 (1)
Tipo 3	33 (4)	363 (8)
<i>Género, n (%)</i>	<i>n = 911</i>	<i>n = 4917</i>
Masculino; Femenino	379 (42); 532 (58)	2350 (48); 2567 (52)
<i>Edad al diagnóstico†</i>	<i>n = 845</i>	<i>n = 4500</i>
Mediana (percentilos 25, 75)	11 (5, 25)	15 (5, 32)
Promedio (DE)	17 (15)	20 (19)
Mín., Máx.	<0‡, 80	<0‡, 91
<i>Edad al diagnóstico, n (%)</i>	<i>n = 845</i>	<i>n = 4500</i>
Prenatal‡ a <10 años	394 (47)	1872 (42)
10 a < 20 años	174 (21)	712 (16)
20 a < 30 años	122 (14)	699 (16)
30 a < 40 años	77 (9)	478 (11)
40 a < 50 años	47 (6)	339 (8)
50 a < 60 años	25 (3)	206 (5)
60 a < 70 años	4 (<1)	131 (3)
70 años o más	2 (<1)	63 (1)
<i>Tratamiento, n (%)</i>	<i>n = 907</i>	<i>n = 4915</i>
Con imiglucerasa	810 (89)	3786 (77)
Sin imiglucerasa	97 (11)	1129 (23)
<i>Edad a la primera infusión</i>	<i>n = 807</i>	<i>n = 3769</i>
Mediana (percentilos 25, 75)	16 (8, 32)	27 (10, 44)
Promedio (DE)	21 (16)	29 (21)
Mín., Máx.	1, 80	0, 87
<i>Edad al último seguimiento</i>	<i>n = 911</i>	<i>n = 4917</i>
Mediana (percentilos 25, 75)	23 (14, 37)	35 (18, 53)
Promedio (DE)	27 (17)	36 (22)
Mín., Máx.	0, 81	< 0, 92

*tipo de enfermedad informado por el médico, †: los pacientes sin fecha de diagnóstico o con fecha anterior a un año de la fecha de nacimiento fueron excluidos, ‡: pacientes con diagnóstico prenatal.

Se realizaron estudios de volumen esplénico en 68 pacientes (7.6%), se encontró esplenomegalia moderada a grave en 65 pacientes (96%) y hepatomegalia moderada a grave en 31 pacientes (76%). La mayoría de los pacientes fueron evaluados con ultrasonido, y algunos con tomografía axial o con mediciones de volúmenes viscerales (Tabla 3).

De los 475 pacientes que presentaban datos sobre dolor óseo, 228 pacientes (48%) tenían el síntoma. Las crisis de dolor son más frecuentes en Latinoamérica vs. resto del mundo, 13% vs. 10%.

De los 289 pacientes que registraron datos sobre si tenían o no manifestaciones radiológicas, 230 pacientes (80%) presentaron al menos un hallazgo radiológico óseo. Las lesiones más frecuentemente encontradas, por orden de frecuencia se encuentran en la Tabla 4. Al comparar

con el resto del mundo los hallazgos son similares excepto para las lesiones líticas que se informan con mayor frecuencia en Latinoamérica (21% vs. 34%).

Los estudios de densitometría ósea por DEXA solo están registrados en 39 pacientes latinoamericanos, en el 61% se encontró una disminución moderada a grave de la densidad mineral ósea. El 50% de los pacientes pediátricos evaluados de nuestra región presenta retardo de crecimiento al diagnóstico de la enfermedad (Tabla 4).

En Latinoamérica la gran mayoría de los pacientes, 810 (89%), han recibido alguna vez TRE con imiglucerasa siendo la mediana de edad al inicio del tratamiento de 16 años. En el resto del mundo la mediana de edad al inicio fue de 27 años. En relación a las dosis de la TRE con imiglucerasa en nuestra Región se analizaron las dosis iniciales, las dosis al primero y al quinto año (Tabla 5).

TABLA 2.– Genotipos de pacientes con EG de todos los tipos en Latinoamérica

Genotipo	Latinoamérica n = 431 n (%)
N370S/Alelo raro*	123 (29)
N370S/L444P	110 (26)
N370S/?†	56 (13)
N370S/N370S	44 (10)
Alelo Raro*/Alelo raro*	19 (4)
L444P/?†	18 (4)
L444P/L444P	16 (4)
N370S/84GG	10 (2)
L444P/ Alelo raro*	10 (2)
Alelo raro */?†	6 (1)
N370S/IVS2+1	5 (1)
?†/?†	5 (1)
L444P/D409H	3 (1)
D409H/ Alelo raro*	2 (< 1)
N370S/D409H	1 (< 1)
L444P/84GG	1 (< 1)
84GG/IVS2+1	1 (< 1)
84GG/ Alelo raro*	1 (< 1)

*Alelo raro se define como un alelo conocido que no corresponda a N370S, L444P, IVS2+1, D409H o 84GG.

†Resultados de genotipo que no se identificaron con ninguna de las mutaciones analizadas.

Con un seguimiento prolongado (de hasta 10 años) se lograron la mayoría de las MT (Tabla 6).

Tanto en Latinoamérica como en el resto del mundo, las MT alcanzadas con mayor frecuencia son: el control de las manifestaciones óseas y la normalización de la Hb (97% y 88% respectivamente). La esplenomegalia en general no se normaliza debido a infartos y fibrosis, especialmente en los pacientes con esplenomegalias masivas al diagnóstico. Las Figuras 2, 3, 4 y 5 muestran el comportamiento de la hemoglobina, plaquetas, hepatomegalia y esplenomegalia en los pacientes de Latinoamérica y el resto del mundo.

Discusión

Para un registro es primordial mantener actualizado la base de datos. En Latinoamérica dos terceras partes de los pacientes tienen datos actualizados de los dos últimos años denotando un gran esfuerzo en el seguimiento de los pacientes (informe anual del registro para Latinoamérica).

Los hallazgos demográficos de tipo 1 de enfermedad son muy similares en Latinoamérica y el resto del mundo, sin embargo hay un predominio de mujeres comparado con el resto del mundo, estadísticamente significativa ($p < 0.05$ IC 95% 2.6-9.7).

TABLA 3.– Hallazgos hematológicos y volumétricos al diagnóstico en pacientes con EG tipo 1 en Latinoamérica

	Latinoamérica	Resto del mundo
Número de pacientes	911	4917
Anemia*, n (%)	n = 429	n = 3004
Sí	212 (49)	1017 (34)
No	217 (51)	1987 (66)
Trombocitopenia* ($\times 10^3/\text{mm}^3$), n (%)	n = 345	n = 2369
No o leve (≥ 120)	114 (33)	790 (33)
Moderada (60 a <120)	160 (46)	1118 (47)
Grave (<60)	71 (21)	461 (19)
Esplenomegalia§ (Volumen del bazo en múltiplos del normal), n (%)	n = 68	n = 1596
No o leve (≤ 5)	3 (4)	269 (17)
Moderada (> 5 a ≤ 15)	27 (40)	758 (47)
Grave (> 15)	38 (56)	569 (36)
Hepatomegalia§ Volumen del hígado en múltiplos del normal, n (%)	n = 41	n = 1846
No o leve (≤ 1.25)	10 (24)	717 (39)
Moderada (>1.25 a ≤ 2.5)	20 (49)	892 (48)
Grave (>2.5)	11 (27)	237 (13)

*Las evaluaciones de anemia y trombocitopenia para los pacientes que nunca han recibido TRE al diagnóstico se refiere al dato más reciente disponible al momento de la evaluación, para pacientes en tratamiento la evaluación al diagnóstico se refiere al dato disponible más cercano al momento de la 1 infusión menos de 8 semanas de la 1 a infusión hasta más 2 semanas después de esta 1ra infusión. †Anemia se define de acuerdo con la concentración de hemoglobina en g/dl según la edad y sexo así: < 12 g/dl para hombres mayores de 12 años; < 11 g/dl para mujeres mayores de 12 años; < 10.5 en g/dl para niños > 2 hasta 12 años; < 9.5 para niños con edad entre 6 meses y 2 años; < 10.1 g/dl para niños menores de 6 meses de edad.

§Para las evaluaciones viscerales al diagnóstico se refiere al dato más reciente disponible al momento de la evaluación, para pacientes en tratamiento la evaluación al diagnóstico se refiere al dato disponible más cercano al momento de la 1 infusión menos de 6 meses de la 1 ra infusión hasta más 6 semanas después de esta 1ra infusión. ¶ En Latinoamérica hay 67 pacientes esplenectomizados (total o parcialmente), en ellos la trombocitopenia se clasificó como no o leve en 60 pacientes (90%), moderada en 6 pacientes (9%) y grave en 1 (1%). En el Resto del mundo hay 676 pacientes con esplenectomía (parcial o total), en 571 (84%) con trombocitopenia leve o sin, moderada en 79 (12%) y grave en 26 (4%).

En el resto del mundo hay mayor porcentaje de enfermedad tipo 3 (8% vs. 4% en Latinoamérica) a expensas de un mayor número de casos neuropáticos registrados en Egipto, Gran Bretaña, Polonia y Suecia, posiblemente relacionado con los genotipos de estos países y con la menor frecuencia en nuestra población de las mutaciones L444P homocigota, D409H homocigota o la combinación de L444P/D409H, todas ellas asociadas a enfermedad neurológica¹⁰⁻¹².

TABLA 4.— Manifestaciones óseas: hallazgos clínicos, radiológicos, hallazgos de densitometría y de retardo de crecimiento al diagnóstico en pacientes con EG tipo 1 en Latinoamérica*

	Latinoamérica		Resto del mundo	
Número de pacientes registrados	n = 911		n = 4917	
Dolor óseo, n (%)	n = 475		n = 2784	
No	247 (52)		1589 (57)	
Sí	228 (48)		1195 (43)	
Muy leve	24 (11)		96 (8)	
Leve	57 (25)		271 (23)	
Moderado	54 (24)		236 (20)	
Grave /extremo	20 (9)		110 (9)	
No especificado	73 (32)		482 (40)	
Crisis de dolor óseo, n (%)	n = 462		n = 2599	
No	402 (87)		2345 (90)	
Sí	60 (13)		254 (10)	
Manifestaciones óseas radiológicas, n (%)				
Evidencia de cualquier enfermedad ósea	n = 289		n = 2239	
No	59 (20)		244 (11)	
Sí	230 (80)		1995 (89)	
Tipo de enfermedad ósea informada	n	Anormalidades presentes n (%)	n	Anormalidades presentes n (%)
Necrosis avascular	165	49 (30)	1256	317 (25)
Deformidad de Erlenmeyer	190	119 (63)	1356	937 (69)
Fracturas	129	14 (11)	907	92 (10)
Infartos	159	52 (33)	1134	424 (37)
Lesiones líticas	163	55 (34)	808	172 (21)
Infiltración de MO	151	127 (84)	1383	1219 (88)
Osteopenia	183	128 (70)	1154	708 (61)
Disminución de la densidad mineral ósea (Espina lumbar DXA Z-score [†]), n (%)	n = 39		n = 770	
No o leve (> -1)	15 (38)		412 (54)	
Moderada (> -2.5 a ≤ -1)	15 (38)		286 (37)	
Grave (≤ -2.5)	9 (23)		72 (9)	
Retardo en el crecimiento en pacientes pediátricos n (%)	n=244		n=1217	
Observado	122 (50)		490 (40)	
Esperado [§]	12 (5)		61 (5)	

*Para los pacientes sin TRE al diagnóstico se refiere al dato más reciente disponible al momento de la evaluación, para pacientes en tratamiento la evaluación al diagnóstico se refiere a al dato disponible más cercano al momento de la 1 infusión menos de 2 años de la 1 infusión hasta más 6 semanas después de esta. [†]desviación estándar ajustada por sexo y edad. [§]Retardo de crecimiento se refiere al número de pacientes por debajo del percentil 5 para talla, basados en población sana normal por género y edad, se calcula como 0.05 por número total de pacientes. (Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM et al. CDC growth charts: United States. Advance data from vital and health statistics; no.314. National Center for Health Statistics, 2000).

TABLA 5.— Dosis promedio de TRE con imiglucerasa en Latinoamérica, tiempo en años con TRE desde la primera infusión para pacientes con EG tipo 1

Dosis recibida (u/kg/2 sem)	1ª infusión (n = 714)	1º año (n = 521)	2º año (n = 559)	3º año (n = 528)	5º año (n = 476)
≤ 15	5.2%	4.2%	5.7%	4.5%	4.0%
30 (>15-45)	53.4%	56.0%	56.4%	58.9%	61.8%
60 (>45-90)	40.9%	39.3%	37.9%	36.6%	34.2%
120 (>90-150)	0.6%	<1%	0%	0%	0%
> 150	0%	0%	0%	0%	0%
Dosis promedio (DE)	41.25 (17 300)	39.95 (16 340)	38.61 (15 487)	38.30 (14 761)	38.13 (13 924)

TABLA 6.– Pacientes (%) con EG tipo 1 en tratamiento* que lograron las metas terapéuticas según parámetros clínicos**

Meta terapéutica	Latinoamérica n = 716		
Parámetro clínico	n	Lograron las metas n (%)	No lograron las metas
Hb	690	618 (90)	72 (10)
Plaquetas	689	544 (79)	145 (21)
Hepatomegalia	142	104 (73)	38 (27)
Esplenomegalia	215	95 (44)	120 (56)
Dolor óseo	620	449 (72)	171 (28)
Crisis óseas	607	592 (98)	15 (2)

*Se excluyen los pacientes que han fallecido o descontinuado su participación, pacientes a quienes su estado de tratamiento se encuentra como desconocido y pacientes para quienes la fecha de la primera infusión no está disponible (para aquellos que recibieron imiglicerasa).
 †Se utilizó el valor del dato más reciente disponible en el registro para cada parámetro clínico por paciente, para establecer el logro de las metas terapéuticas. ‡Los denominadores para cada porcentaje están de acuerdo al número de pacientes con datos informados para cada evaluación.

Si bien la EG es una enfermedad pan-étnica, la literatura internacional y el RIG muestran que la población judía tiene un porcentaje apreciable de casos, Israel con 715 pacientes es el segundo país con mayor número de pacientes del registro seguido por Brasil con 551 pacientes. La cantidad de pacientes con genotipos similares a los de población judío asquenazi en nuestra Región es baja. En Brasil solo se encontró un 1% de pacientes con ancestro judío asquenazi⁸.

Comparada la frecuencia de homocigotos para N370S con Israel, donde los homocigotos para esta mutación son el genotipo predominante, en Latinoamérica se encontró

un 82% de pacientes con al menos 1 alelo con la mutación N370S, la frecuencia de la mutación N370S homocigota es poco frecuente (<10%)¹³. Hay algunas publicaciones sobre los genotipos de pacientes con EG en Latinoamérica, en ellos se encuentra una mayor frecuencia de alelos N370S y RecNcil asociados a otro alelo^{14,15}.

En Latinoamérica el promedio de edad al diagnóstico es más temprano comparado con la del resto del mundo (11 vs. 15 años). Distintas razones pueden explicar este hallazgo, como la presencia de manifestaciones clínicas tempranas, posiblemente asociadas a un fenotipo más grave, por ejemplo los pacientes latinoamericanos presentan esplenomegalias más graves al diagnóstico (ICGG Registry. Latin America report: Latin America compared to the rest of the World).

La trombocitopenia moderada a grave es la citopenia más frecuente tanto en nuestra Región como en el resto del mundo (67% y 66%), debe tenerse en cuenta que tenemos menor cantidad de pacientes esplenectomizados, este hallazgo es un poco menor al informado por otros autores^{16,17}. En nuestra Región las MT para las citopenias fueron logradas después de iniciar TRE. La anemia se presentó en el 50% de los pacientes, de magnitud leve a moderada (Hb promedio 10.7 g/dl). En el resto del mundo la frecuencia de anemia al diagnóstico es menor (35%) con una Hb promedio de 11.5 g/dl. La presencia de un mayor porcentaje de pacientes con anemia en Latinoamérica se podría explicar por factores nutricionales asociados a las condiciones económicas de la región. Con la TRE los valores de Hb fueron en aumento con valores promedio al año 12.4 g/dl y al 5 año 12.9 g/dl. (Fig. 1)

Los recuentos plaquetarios fueron en aumento: partiendo de un valor promedio inicial:

106 300/mm³, al año: 145 700/mm³, al segundo año: 158 400/mm³ y al quinto año promedio: 157 100/mm³. Estos hallazgos son similares a los informados por otros autores que han mostrado una normalización de

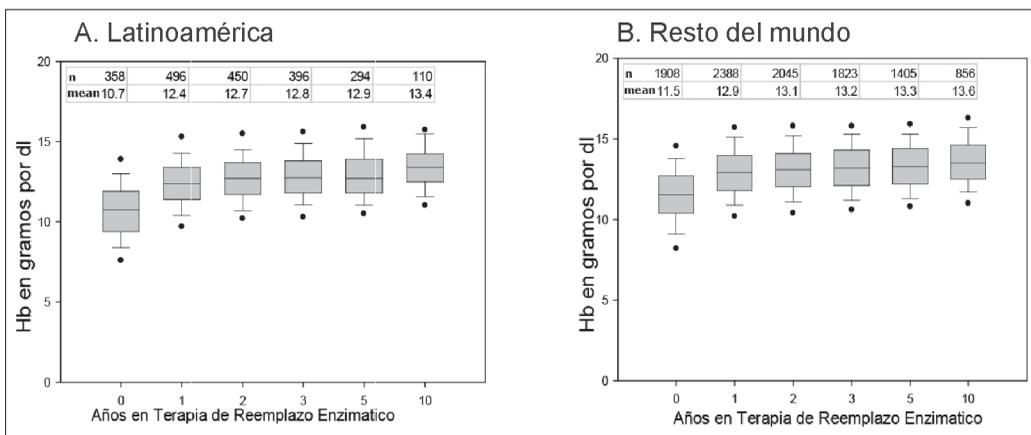


Fig. 1.– TRE con imiglicerasa. Metas terapéuticas para la anemia. Para la anemia la meta terapéutica es incrementar los niveles de hemoglobina en los primeros 12-24 meses post TRE a 11 g / dl para mujeres y niños y a 12 g / dl para los hombres. Eliminar el requerimiento transfusional, reducir la fatiga. Fuente: Gaucher Registry Annual Report 2009. www.gaucheregistry.com

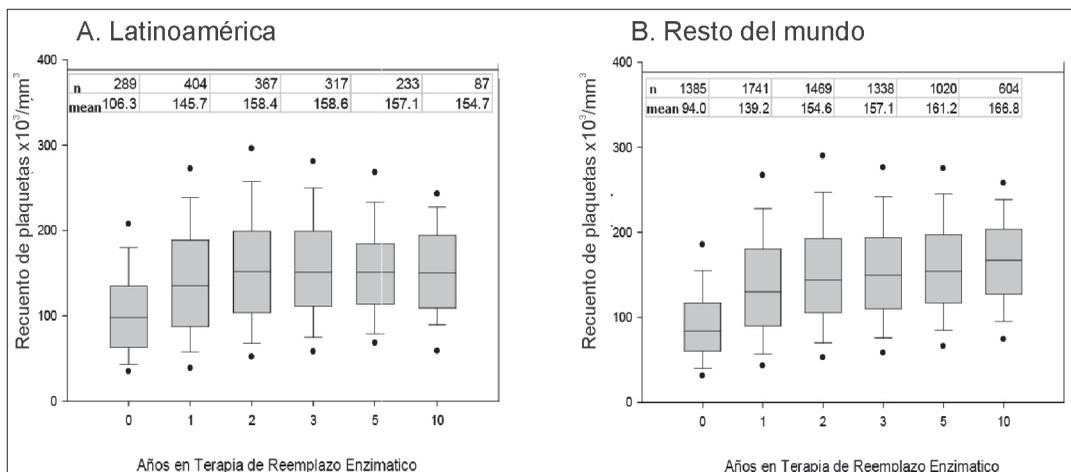


Fig. 2.- TRE con imiglucerasa. Metas terapéuticas para la trombocitopenia. Para establecer las metas terapéuticas en relación a la trombocitopenia es necesario clasificar los pacientes de la siguiente manera:

- 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 de plaquetas en el primer año de tratamiento.
- Pacientes no esplenectomizados: A) trombocitopenias moderadas: las plaquetas deben incrementarse 1.5 a 2 veces en el primer año y aproximarse al nivel normal en el segundo. B) Trombocitopenia basal grave: las plaquetas deben incrementarse 1.5 veces el primer año y continuar aumentando hasta el quinto año, pero no se debe esperar normalizar su número. Fuente: *Gaucher Registry Annual Report 2009*. En: www.gaucheregistry.com

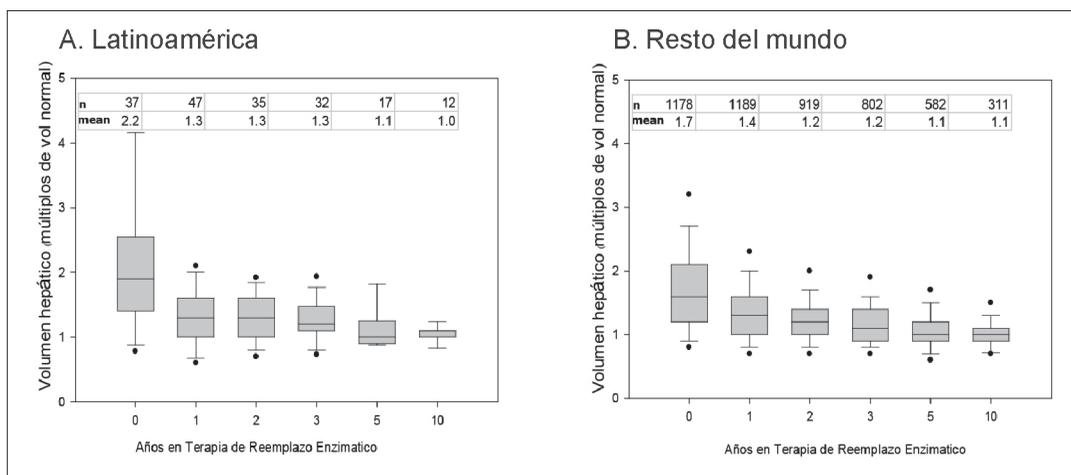


Fig. 3.- TRE con imiglucerasa. Metas terapéuticas para la esplenomegalia. Las metas terapéuticas para la hepatomegalia son: reducir y mantener el volumen hepático (VH) en 1 a 1.5 veces de lo normal. Reducción del VH en un 20-30% en el primer y segundo año, y un 30-40% en los siguientes 3 a 5 años. Fuente: *Gaucher Registry Annual Report 2009*. www.gaucheregistry.com

los recuentos en más del 50% de los pacientes a los 24 meses de tratamiento¹⁸ (Fig. 2).

Las evaluaciones volumétricas de hígado y bazo al diagnóstico solo estuvieron disponibles en 68 pacientes (7.4%), un porcentaje muy bajo si se compara con resto del mundo (32.4%).

La esplenomegalia fue más grave comparada con la del resto del mundo (21.3 veces vs. 16.6 veces), esto

apoya la posibilidad de un fenotipo más grave ya que la edad de diagnóstico es menor en Latinoamérica. El logro de las MT con respecto a la esplenomegalia (Figura 3) fue significativa para los pacientes de la región: al quinto año presentaron una reducción a 7 veces el volumen esplénico normal (reducción del 68%). Al comparar con la respuesta de la esplenomegalia al quinto año con el resto del mundo se encuentran reducciones similares 68% vs.

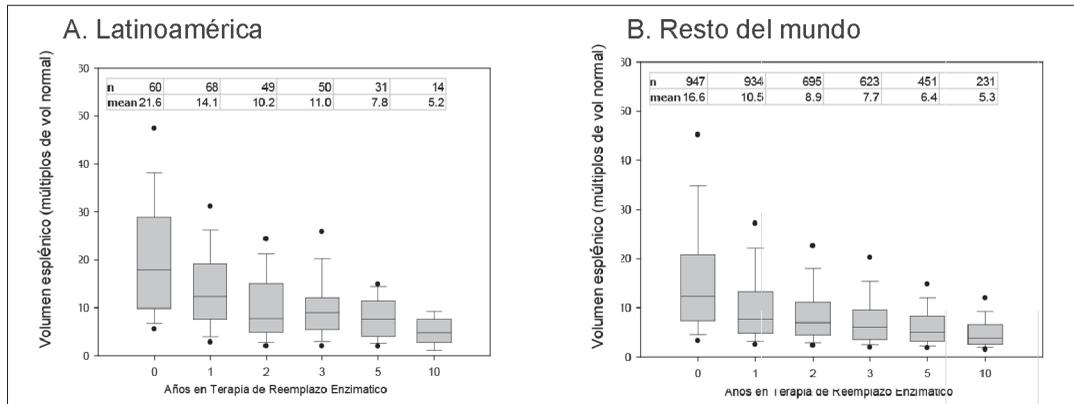


Fig. 4.– TRE con imiglucerasa. Metas terapéuticas para la hepatomegalia.

Las metas terapéuticas para la esplenomegalia son reducir y mantener el volumen esplénico (VE) en < 2 a 8 veces de lo normal. Reducción del VE en un 30-50% en el primer año y 50-60 % en los siguientes 2 a 5 años. Fuente: *Gaucher Registry Annual Report 2009. www.gaucheregistry.com*

60% respectivamente. En nuestra Región hay una menor proporción de pacientes esplenectomizados comparado con el resto del mundo (7.8% vs. 14.6%). No es clara la razón para explicar este hallazgo, especialmente si se tiene en cuenta que los pacientes latinoamericanos tienen más esplenomegalia grave. El RIG tiene poca información sobre el momento de la esplenectomía y la edad promedio de los pacientes a la cirugía.

Existe suficiente información que recomienda evitar la esplenectomía en pacientes con EG ya que es posible aumentar el impacto óseo así como la hipertensión pulmonar¹⁹. El comienzo temprano de la TRE es la forma más eficaz de prevenir la esplenectomía ya que la TRE es sumamente eficaz para controlar los volúmenes viscerales²⁰.

Para la hepatomegalia también se alcanzaron las MT en forma significativa para los pacientes de nuestra región y en el resto del mundo: para el quinto año post TRE ya se había normalizado el tamaño hepático en ambos grupos¹⁹ (Fig. 4).

El compromiso óseo inicial en la EG es muy frecuente en nuestra región, 48% comparado con 43% en el resto del mundo, esto puede estar en relación con un fenotipo más grave; el 80% presentó compromiso radiológico por EG comparado con un 89% en el resto del mundo. Esta diferencia puede deberse a una menor proporción de pacientes considerados para esta evaluación (31.7% vs. 52.8%).

Las lesiones óseas encontradas con mayor frecuencia fueron la infiltración medular (84%) y la osteopenia (70%). Las lesiones líticas son el único hallazgo que muestra diferencias entre Latinoamérica y el resto del mundo (34% vs. 21%, con diferencia estadísticamente significativa $p < 0.0009$ (IC 95% 4.3-20.6).

En la evaluación por DEXA solo 39 pacientes tienen densitometría, 61% tienen osteopenia moderada a grave,

comparado con el resto del mundo donde se encuentra un 46%, demostrando la importancia de la densitometría como un examen de la evaluación ósea. El 50% de los pacientes pediátricos de nuestra región y 40% en el resto del mundo presenta retardo de crecimiento al diagnóstico, lo que habla de la gravedad de la enfermedad cuando se manifiesta en este grupo etario y la importancia del diagnóstico precoz.

En nuestra región un mayor porcentaje de pacientes han recibido TRE en relación al resto del mundo (89% vs. 77%) pudiéndose explicar porque si bien en el resto del mundo hay países y regiones sin dificultades en el acceso al tratamiento (Israel, Norte América, Europa occidental y Oceanía) hay otros, con grandes dificultades; hay países con guías de tratamiento, por ejemplo en Israel, donde los pacientes asintomáticos no reciben tratamiento con TRE²¹. El mayor porcentaje de pacientes en TRE en nuestra Región se explica porque Brasil (el país con el mayor número de pacientes en la región) tiene un programa nacional de tratamiento financiado por el Estado y el 95% de los pacientes están en TRE. La mediana edad de inicio de tratamiento es más temprana en Latinoamérica que en el resto del mundo (16 vs. 27 años), en el 77% de los pacientes se inicio tratamiento por debajo de los 17 años

En relación a las dosis de la TRE con imiglucerasa, la dosis promedio inicial de los pacientes latinoamericanos es de 41 U/kg cada dos semanas, con el tiempo la dosis permanece estable, hacia el quinto año la dosis promedio es de 37 U/kg cada dos semanas.

Comparando Latinoamérica con el resto del mundo encontramos las siguientes diferencias:

Dosis iniciales: en Latinoamérica 53% de los pacientes reciben dosis de inicio es de 30 U/kg cada 15 días (vs. 36%), 5% de pacientes tienen dosis de 15 U/kg cada dos semanas (vs. 16.6%). El 39% de los pacientes de

Latinoamérica reciben dosis de 60 U/kg cada dos semanas. En el resto del mundo, en países como EE.UU., Alemania y Gran Bretaña, 45% de los pacientes reciben una dosis de 60 U/kg cada 2 semanas. En Israel y Nueva Zelanda utilizan dosis de 15 U/kg cada 2 semanas en un gran número de pacientes, y además, en Israel algunos pacientes no reciben tratamiento por ser asintomáticos o porque tienen formas leves de enfermedad^{21,22}.

En el seguimiento a largo plazo, la dosis promedio para el quinto año es levemente mayor en Latinoamérica (38 vs. 36 U/kg cada dos semanas). En el resto del mundo hay una mayor proporción de pacientes que han disminuido la dosis promedio de 60 U/kg a los 5 años de TRE, 13.2% vs. 6.7%. Estos resultados demuestran que en Latinoamérica los pacientes reciben una dosis inicial que posteriormente casi no es modificada. La individualización de dosis debe ser considerada hacia la reducción o aumento basado en el logro de los objetivos terapéuticos; en aquellos con falla de respuesta en los primeros meses debe considerarse un aumento de dosis²³⁻²⁵.

El porcentaje de pacientes que han recibido TRE es alto, sin embargo, se presentan suspensiones temporales de tratamiento que no han sido cuantificadas a la fecha. En la Argentina hace unos años algunos niños suspendieron la TRE por diversas razones, observándose progresión de la enfermedad²⁶. Las suspensiones de tratamiento en los adultos no parecen tener los mismos efectos que en los niños²⁷.

En conclusión, este es el primer informe global de la EG en Latinoamérica. Comparado con el resto del mundo se encuentra predominio del sexo femenino, el diagnóstico se hace a una edad más temprana y la esplenomegalia es más grave, una mayor proporción de pacientes alguna vez ha recibido TRE con imiglucerasa y la edad de inicio de tratamiento es más temprana. En el resto del mundo se encuentra mayor frecuencia de hallazgos radiológicos, sin embargo el principal hallazgo, que es infiltración medular, es similar en ambos grupos.

En general con un seguimiento prolongado (hasta 10 años) fue posible alcanzar las MT en más del 70% de los pacientes para los parámetros hematológicos, óseos y viscerales (ICGG *Gaucher Registry. Latin America Report: Latin America compared to the Rest of the World*) lo que pone de manifiesto la eficacia de la terapia y la adherencia de los pacientes al tratamiento.

Agradecimientos: A las Dras. Nora Watman y María Helena Solano por la revisión del manuscrito. A la Dra. Soledad Suarez Ordoñez por la ayuda con los datos del RIG.

Conflictos de interés: El Registro Internacional de Gaucher está patrocinado por *Genzyme Corporation*. El Dr. Drelichman es miembro del *Board Latinoamericano*, y recibe honorarios de *Genzyme* como conferencista y por realizar actividades educacionales. La Dra. Martins es miembro del *Board Latinoamericano*, y recibe honorarios de *Genzyme*, *Shire*, *Actelion* y *Biomarin* por dar conferencias, ser consul-

tora, y por actividades educacionales. La Dra. Kohan recibe honorarios de *Genzyme* por ser coordinadora Argentina del Registro de Gaucher y miembro del *Board Latinoamericano*. La Dra. Linares era coordinadora del registro de Gaucher en Colombia y consultora de *Genzyme* durante la escritura del trabajo. El Dr. Cabello es miembro del *Board Latinoamericano* y recibe honorarios de *Genzyme* como coordinador chileno del Registro. El Dr. Kerstenesky es miembro del *Board Latinoamericano* y recibe honorarios de *Genzyme* como coordinador Brasileño del Registro, por conferencias y actividades educacionales. El Dr. Villalobos es miembro del *Board Latinoamericano* y recibe honorarios de *Genzyme* como coordinador venezolano del Registro de Gaucher.

Bibliografía

1. Parkinson-Lawrence E, Shandala T, Prodoehl M, et al. Lysosomal storage disease: revealing lysosomal function and physiology. *Physiology* 2010; 25: 102-15.
2. Grabowsky G. Gaucher disease: lessons from a decade of therapy. *J Pediatr* 2004; 144: 15-19.
3. Grabowsky GA, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *J Pediatr* 2004; 144: 112-20.
4. Altarescu G, Schiffmann R, Parker CC, et al. Comparative efficacy of dose regimens in enzyme replacement therapy of type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2000; 26: 285-90.
5. Weinreb N, Taylo J, Cox T, et al. A benchmark analysis of the achievement of therapeutic goals for type 1 Gaucher disease patients treated with imiglucerasa. *Am J Hematol* 2008; 83: 890-5.
6. Andersson H, Kaplan P, Kacena KA, et al. Eight year clinical outcomes of long term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics* 2008; 122: 1182-90.
7. Fairley C, Zimran A, Phillips M, et al. Phenotypic heterogeneity of N370S homozygotes with type 1 Gaucher disease: an analysis of 798 patients from the ICGG Gaucher Registry. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31:738-44.
8. Sobreira E, Pires RF, Cizmarik M, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in Gaucher disease type 1: a comparison between Brazil and rest of the world. *Mol Genet Metab* 2007; 90: 81-6.
9. Pastores G, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004; 5: 4-14.
10. Tylki-Szymańska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, et al. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 339-46.
11. Tylki-Szymanska A, Keddache M, Grabowski G. Characterization of neuronopathic disease among ethnic Poles. *Genet Med* 2006; 8: 8-15.
12. El-Beshlawy A, Ragab L, Youssry I, et al. Enzyme replacement therapy and bony changes in Egyptian pediatric Gaucher disease patients. *J Inherit Metab Dis*. 2006; 29: 92-8.
13. Rozenberg R, Araujo FT, Fox DC, et al. High frequency of mutation G377S in Brazilian type 3 Gaucher disease patients. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 1171-9.
14. Cormand B, Harboe TL, Gort L, et al. Mutation analysis of Gaucher disease patients from Argentina: high prevalence of the RecNcil mutation. *Am J Med Genet* 1998; 80: 343-51.

15. Pomponio R, Cabrea-Salazar MA, Echeverry OY, et al. Gaucher disease in Colombia: mutation identification and comparison to other hispanic populations. *Mol Genet Metab* 2005; 86: 466-72.
16. Weinreb N, Aggio MC, Andersson HC, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004; 41: 15-22.
17. Charrow J, Andersson H, Kaplan P, et al. The Gaucher Registry demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2835-43.
18. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson H, et al. 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; 113: 112-9.
19. Rose JS, Graboski GA, Barnett SH, Desnick RJ. Accelerated skeletal deterioration after splenectomy in Gaucher type 1 disease. *AJR* 1982; 139: 1202-4.
20. Pastores G, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004; 41: 4-14.
21. Zimran A, Ilan Y, Elstein D, et al. Enzyme replacement therapy for mild patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 2009; 84: 202-4.
22. Wilson C, Spearing R, Teague L, et al. The outcome of clinical parameters in adults with severe Type I Gaucher disease using very low dose enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* 2007; 9: 131-6.
23. Charrow J, Andersson H, Kaplan P, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease. *J Pediatr* 2004; 144: 2112-20.
24. Martins AM, Valadares E R, Porta G, et al. Brazilian study group on Gaucher disease and other lysosomal storage diseases. Recommendations on diagnosis, treatment, and monitoring for Gaucher disease. *J Pediatr* 2009; 155: 10-8.
25. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med* 2005; 7:1 05-10.
26. Drelichman G, Basack N, Freigeiro D, et al. Clinical consequences of interrupting enzyme replacement therapy in children with type 1 Gaucher disease. *J Pediatr* 2007; 151: 197-201.
27. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Withdrawal of enzyme replacement therapy in Gaucher's disease. *Br J Haematol* 2000; 110: 488-92.

LA TAPA

***Artemisia annua* L. (syn. *Artemisia chamomilla*)**

Fotografía de W. Arnold (Leissigen, CH); Nikon D200; 4-10-2008. Fuente (*Source of picture*): www.awl.ch/heilpflanzen. Con el permiso y por gentileza del autor (*With the permission, and by courtesy of the author*). Ver también (*See also*): http://www.awl.ch/heilpflanzen/artemisia_annua/index.htm

La *Artemisia annua* L., ajenjo dulce, o ajenjo chino (chino: 青蒿, pinyin: qīnghāo; inglés y castellano: qinghaosu), es una herbácea perenne, aromática, que crece en todo el mundo y que se utiliza en China, desde hace siglos, para tratar las fiebres. En 1972 la investigadora china Tu Youyou (el apellido es Tu) descubrió la artemisinina en las hojas de la planta. La artemisinina y sus derivados (dihidroartemisinina, arteméter, artesunato) se emplean, en combinación con otras drogas, en el tratamiento de la forma más grave de paludismo, la producida por el *Plasmodium falciparum* (terciana maligna) y, cada vez más, en la producida por el *Plasmodium vivax* (terciana benigna). Tu Youyou recibió el *Lasker-DeBaakey Clinical Medical Research Award* de 2011: "*For the discovery of artemisinin, a drug therapy for malaria that has saved millions of lives across the globe, especially in the developing world*" (http://www.laskerfoundation.org/awards/2011_c_description.htm). Nada mejor que leer el relato de la inventiva Tu Youyou sobre su descubrimiento, enorme contribución para salvar vidas de los pobres del mundo: The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nature Med* 2011; 17: xix-xx. Es también útil: Neill US. From branch to bedside: Youyou Tu is awarded the 2011 Lasker-DeBaakey Clinical Medical Research Award for discovering artemisinin as a treatment for malaria. *J Clin Invest* 2011; 121: 3768-73 (acceso libre). La malaria mató en el mundo a 1 238 000 personas (intervalo de incertidumbre: 929 000-1 685 000) en el 2010; en Africa 1 133 000 (848 000-1 591 000). Ver: Murray CJL, Rosenfeld LC, Lim SS, et al. Global malaria mortality between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2012; 379: 413-431.